



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# **ALTERACIONES CEREBRALES EN LA DEPRESIÓN MAYOR COMO FACTORES PREDICTORES DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD:**

**HALLAZGOS TRANSVERSALES Y LONGITUDINALES EN LA SUSTANCIA BLANCA  
DE PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO DEPRESIVO.**

Tesis presentada por

**Mar Carceller Sindreu**

para optar al grado de Doctora en Psiquiatría

## **DIRECTORES:**

**Dra. Maria J. Portella i Moll** (Doctora en Neurociencias)

**Dr. Fco. Javier de Diego Adeliño** (Doctor en Psiquiatría)

## **TUTOR**

Dr. Enric Álvarez Martínez (Doctor en Psiquiatría y Profesor Titular de la UAB)

Servei de Psiquiatria, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

**Barcelona, 2019**



---

La Dra. Maria J. Portella i Moll

Doctora en Neurociencias

y el Dr. Fco Javier de Diego Adeliño

Doctor en Psiquiatría

confirman que han supervisado la Tesis Doctoral titulada:

**MAYOR COMO FACTORES PREDICTORES DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD:  
HALLAZGOS TRANSVERSALES Y LONGITUDINALES EN LA SUSTANCIA BLANCA  
DE PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO DEPRESIVO.**

presentada por

**Maria del Mar Carceller Sindreu**

para optar al grado de Doctora en Psiquiatría

Firmas,

Dra. Maria J. Portella i Moll

Dr. Fco. Javier  
de Diego Adeliño

M<sup>a</sup> del Mar Carceller  
Sindreu

Barcelona, 2019



*Al Xavi, a la mamà, al Luís, al Miquel i a les princeses de Sants.*

*En especial a la iaia.*

***"No existen preguntas sin respuesta, sólo preguntas mal formuladas"***

*En Matrix (1999).*

## AGRAÏMENTS

---

Tantes coses he d'agrair per estar ara aquí a punt de finalitzar la meva tesi, que és difícil decidir per on començar. Començaré per agrair-li a la noia de davant meu a l'elecció de plaça, que triés l'hospital clínic, doncs era l'hospital on havia passat els sis últims anys de la meva vida i probablement l'hagués triat, no sabràs mai l'agraïda que t'estic, cada dia dono gràcies per haver triat Sant Pau! Vull agrair-vos a tota la família Sant pau, per ser, precisament això, una família que m'ha guiat, m'ha ensenyat, m'ha recolzat en tots els moments en que ho he necessitat de veritat, i de debò espero que aquesta essència no es perdi mai. I ja que estic aquí, a la meva segona casa, la meva segona família, començaré per agrair als meus directors de tesis, Javi i Maria, tot l'esforç que han posat perquè avui pugui estar escrivint aquestes paraules, sé que no sóc fàcil d'entendre i que us hi heu esforçat molt. En especial a tu Porti, que em vas deixar seure al teu costat sent jo R2 i gastaves tant temps en explicar-li a una ment obsessiva i quadriculada com la meva com es feia servir el SPSS mentre responies el milió de preguntes per segon que em venen al cap constantment. A tu Yolanda, moltes gràcies per estar disponible a l'altre costat de l'ordenador durant totes les anàlisis de neuroimatge, resolent-me dubtes i arribant on jo no era capaç, sense tu aquesta tesis no hagués sortit a la llum. A L'Enric, per transmetre'm la filia per la psicofarmacologia, a la Fina, Lumi i Ana que em vau acompanyar durant tota la residència i em vàreu ensenyar tant! Al Victor, perquè en un dels seus moments d'il·luminació va pensar que em podria encarregar d'allò de l'habèndula...i aquí estem! I com no, Dolors, a tu no sé com agrair-te que sempre hagis estat al meu costat, en la docència i en l'experiència, com agrair-te que sabessis veure més enllà i com agrair-te que segueixis aquí?

A tu Ana, per ser la meva eterna R gran i ara la meva eterna amiga, i a tu Cris la meva eterna veu de la raó i la comprensió. No sé molt bé a qui li puc agrair que hagi acabat treballant ( i espero que per molts anys) amb vosaltres dues. Sandra, Aina, Sara, Killer sabeu que per mi formeu part de la meva família Sant Pau i dono gràcies per tenir companys i amics com vosaltres que sempre han estat disposats a donar-me un cop de mà quan ho he necessitat. També a l'equip de guardies, per facilitar-me temps per poder escriure aquestes línies.

Als mindundis, gràcies per acollir-me als inicis d'aquest camí i per tenir sempre la porta oberta del despatx per mi. A la Maria serra, sense tu l'habèndula no hauria estat possible i sense l'habèndula aquesta tesis no existiria, gràcies!

A ti feli, por estar conmigo durante toda mi vida, por tu apoyo incondicional y tu comprensión en los momentos difíciles, antes eran los exámenes, luego fueron las guardias, después los congresos y ahora la tesis. Siempre intentas facilitarme el camino, yo siempre intentaré hacer lo mismo contigo.

A la mamà, primer de tot t'agraeixo que lluitessis com ho vas fer i que segueixis aquí, perquè sense tu el camí m'espantaria molt. També t'agrairé sempre que fessis un sobreesforç per prioritzar la meva educació, estic on estic gràcies a tu. Al tatí, perquè la vida sense tu seria molt diferent, m'has ensenyat l'altre cantó, m'has obert el camí com a bon germà gran i em fas sentir que som un equip. A ti Luis, agradecerte el acompañamiento en tu siempre cómodo segundo plano, sé que siempre has estado allí, desde primero de carrera cuando me regalaste el Guyton, hasta hoy que me regalas chupetes. I òbviament a tu iaia Ge, tant de bo poguessis veure que finalment ho he aconseguit, he escrit la tesi i el Nil va en camí, tot i que no dubto que sempre ho has cregut així. Per mi sempre seràs el meu exemple, no ha existit mai ningú que es sacrificqués tant com tu vas fer per nosaltres i et devem el que som i tenim.

Per últim a tu ninu, necessitaria mil tesis per agrair-te tot el que fas per mi. Gràcies a tu sóc millor persona, has aconseguit que la meva part secreta que només trec amb tu sigui la que més m'agrada de mi, ets la meva meitat, el meu millor amic, el meu passat i el meu futur. Gràcies per recolzar-me, per sentir-te orgullós de mi i sobretot, per fer-me feliç cada dia.

A tots vosaltres, gràcies de veritat.

## PRÓLOGO

---

La presente tesis se ha elaborado entre los años 2015 y 2019 durante mi ejercicio como psiquiatra adjunta del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, investigadora predoctoral del Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau e investigadora adscrita al Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

Esta tesis ha sido parcialmente financiada por los proyectos FI13/01057 y FI14/00201 del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y mediante un contrato de formación en investigación P-FIS del ISCIII, con ayuda del Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau. Se presenta en forma de compendio de publicaciones y la componen los siguientes dos estudios que han sido publicados en revistas internacionales indexadas y con factor de impacto:

### **Estudio 1**

Carceller-Sindreu M, de Diego-Adeliño J, Serra-Blasco M, Vives-Gilabert Y, Martín-Blanco A, Puigdemont D, Álvarez E, Pérez V, Portella MJ. Volumetric MRI study of the habénula in first episode, recurrent and chronic major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Nov;25(11):2015-21

### **Estudio 2**

Carceller-Sindreu M, Serra-Blasco M, de Diego-Adeliño J, Vives-Gilabert Y, Vicent-Gil M, Via E, Puigdemont D, Pérez V, Portella M.J (2019). Altered white matter volumes in first-episode depression: evidence from cross-sectional and longitudinal voxel-based analyses. *J Affect Disord.* 2019 Feb 15; 245:971-977.

Asimismo, a lo largo de estos años se han ido difundiendo los resultados de estos estudios en congresos de psiquiatría nacionales e internacionales, en forma de los pósteres y comunicaciones que se detallan a continuación:

### **PÓSTERES**

-Mar Carceller, Maria Serra-Blasco, Javier de Diego-Adeliño, Yolanda Vives-Gilabert, Dolors Puigdemont, Enric Álvarez, Víctor Pérez, Maria J. Portella. Estudio volumétrico del Núcleo Habenuar en diferentes estadios del Trastorno Depresivo Mayor. XVII Congreso Nacional de Psiquiatría, Bilbao 2013.

-de Diego-Adeliño J, Carceller M, Serra-Blasco M, Vives-Gilabert Y, Gómez-Anson B, Puigdemont D, Álvarez E, Pérez V, Portella MJ. Habenular nuclei in different phases of major depressive disorder: a magnetic resonance imaging volumetric study. ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe, Niza 2013.

-Mar Carceller, Maria Serra-Blasco, Javier de Diego-Adeliño, Yolanda Vives-Gilabert, Dolors Puigdemont, Enric Álvarez, Víctor Pérez, Maria J. Portella. Habenular nuclei in different phases of major depressive disorder: a Magnetic Resonance imaging volumetric study. ECNP, Barcelona 2013.

- Javier De Diego-Adeliño, Maria Serra-Blasco, Mar Carceller, Estela Salagre, Dolors Puigdemont, Yolanda Vives-Gilabert, Enric Álvarez, Víctor Pérez and Maria J. Portella. Baseline structural brain characteristics predict early treatment response in first-depressive episodes: a 1-year longitudinal study. XVI World Congress of the World Psychiatry Association, Madrid 2014.

-Mar Carceller-Sindreu, Javier de Diego-Adeliño, Maria Serra-Blasco, Dolors Puigdemont, Yolanda Vives-Gilabert, Enric Alvarez, Victor Pérez, Maria J. Portella. Hippocampal Subfield And Anterior Cingulate Volumes Are Related To Clinical Changes In First-episode Major Depressive Patients: A Follow-up Study. SOPB, Atlanta 2016.

- Aina Avila Parcet, J. Marcet, M. Vicent, M. Serra, Y. Vives, E. Via, E. Alvarez, M.J Portella, M. Carceller. Estudio volumétrico de primeros episodios depresivos y predictores de respuesta a los 12 meses de seguimiento. XX Congreso Nacional de Psiquiatría, Barcelona 2017.

- Alemany C, Avila A, Goldberg X, Vicent-gil M, Fernandez-vidal A, Puigdemont D, De Diego-Adeliño J, Portella MJ, carceller-sindreu M. Predictores y mediadores del curso naturalístico de la depresión mayor: un path analysis preliminar. XXI Congreso Nacional Psiquiatría, Granada 2018.

## ABREVIATURAS

---

**BDNF** = del inglés *brain-derived neurotrophic factor* (factor neurotrófico derivado del cerebro)

**CCA** = córtex cingulado anterior

**CC** = cuerpo calloso

**CPF** = córtex prefrontal

**CPFdl** = córtex prefrontal dorsolateral

**CPFvm** = córtex prefrontal ventromedial

**CS** = controles sanos

**DSM-IV-TR** = del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª versión revisada

**DSM-V** = del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª versión

**DTI** = Tensor de difusión por Resonancia Magnética Nuclear

**AF** = anisotropía fraccional

**FWE** = del inglés *family wise error*

**Hb** = habénula

**HDRS-17** = Escala para la evaluación de la depresión de Hamilton de 17 ítems

**HPA** = del inglés *hypothalamic–pituitary–adrenal axis* (eje hipotalámico-pituitario-adrenal)

**met-BDNF** = polimorfismo metilado del BDNF

**PED** = primer episodio depresivo

**REC** = pacientes con una depresión recurrente

**SB** = sustancia blanca cerebral

**SG** = sustancia gris cerebral

**SPM** = del inglés *Statistical Parametric Mapping*

**TFCE** = del inglés *Threshold-Free Cluster Enhancement*

**TDM** = Trastorno depresivo mayor

**VBM** = del inglés *Voxel-Based Morphometry*, Morfometría Basada en Vóxel

**ROI** = del inglés *region of interest*, región de interés



## ÍNDICE

Agradecimientos	VI
Prólogo	VIII
Abreviaturas	X
1.- Resumen.....	15
2.- Introducción.....	18
2.1 El trastorno depresivo mayor: definición y epidemiología.....	20
2.2 Factores patogénicos asociados a la depresión y a su curso evolutivo.....	22
2.3 Neuroimagen en depresión.....	24
2.3.1 Alteraciones estructurales asociadas a la Depresión Mayor.....	25
3.- Objetivos e hipótesis.....	32
4.- Métodos.....	36
4.1 Sujetos del estudio.....	38
4.2 Variables del estudio.....	39
4.3 Análisis estadísticos.....	41
4.4 Aspectos éticos.....	42
5.- Resultados.....	44
5.1 Publicaciones .....	46
5.1.1 Artículo 1.....	47
5.1.2 Artículo 2.....	56
5.2 Anexo con resultados no publicados (estudio 2) .....	64
6.- Discusión.....	66
7.- Conclusiones .....	76
8.- Bibliografía.....	80



# RESUMEN



## 1.-RESUMEN

---

El trastorno depresivo mayor (TDM) presenta un curso muy heterogéneo y que conlleva un importante sufrimiento y pérdida de funcionalidad a aquellos que lo sufren. El objetivo principal de esta tesis es la identificación de estructuras cerebrales que puedan estar alteradas en primeros episodios depresivos (PED) para su caracterización como marcadores del trastorno y de aquellas estructuras que predecirán y/o mostrarán alteraciones con la aparición de recurrencias. Para ello se ha estudiado la habénula mediante técnicas de neuroimagen estructural, desde un enfoque transversal con el objetivo de encontrar diferencias entre los pacientes en diferentes estadios de la depresión y los controles sanos. Posteriormente se ha realizado un estudio longitudinal mediante morfometría basada en vóxel (VBM) de los pacientes PED para identificar qué estructuras se alteran de forma temprana en la depresión y si se relacionan con la aparición de recurrencias.

El primer artículo cuenta con una muestra de 95 pacientes en diferentes estadios de la depresión i.e., PED, pacientes recurrentes en estado de remisión y pacientes con depresión crónica refractaria. Los resultados muestran que la sustancia blanca (SB) de la habénula es significativamente mayor en mujeres con un primer episodio depresivo en comparación con las que sufren depresión crónica y las pacientes control. Entre las mujeres se observa que mayores volúmenes de SB habenular correlacionan con una mayor edad de debut y una menor duración de la enfermedad, aunque este resultado no pudo confirmarse en el análisis por grupos. El segundo artículo cuenta con una muestra de 33 PED y 33 controles sanos a los que se ha seguido durante dos años. Los PED presentan a nivel basal menores volúmenes de SB en el giro frontal superior derecho y la corona radiada anterior que los controles sanos, aunque estas diferencias se desvanecen a lo largo del seguimiento. Los PED que presentan recurrencias (n=15), tienen volúmenes mayores de SB en áreas que corresponderían a la corona radiada posterior izquierda y la radiación talámica posterior derecha al finalizar el seguimiento en comparación con los PED que no presentan recurrencias. No se han encontrado diferencias en sustancia gris en ningún momento del seguimiento.

En conclusión, el primer estudio sugiere que la SB de la habénula se ve alterada en los primeros estadios de la depresión mayor y avoca por una más temprana implicación de la sustancia blanca, frente a la sustancia gris. La SB habenular podría traducir esos cambios neuroplásticos que se dan durante la remisión temprana. El segundo estudio apoya la presencia de alteraciones en la SB cerebral de las regiones prefrontales en las primeras fases de la depresión. La desaparición de dichas alteraciones sugiere que son un marcador de estado y que, por tanto, pueden remitir tras una intervención temprana. Los incrementos de SB de regiones más posteriores en pacientes PED recurrentes podrían traducir un efecto compensatorio propio del cerebro y más específico de la sustancia blanca para hacer frente a la enfermedad en las fases más tempranas.



# INTRODUCCIÓN



## 2.-INTRODUCCIÓN

---

### 2.1 El trastorno depresivo mayor: definición y epidemiología

El trastorno depresivo mayor (TDM) es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes, con una prevalencia a lo largo de la vida que alcanza el 16.2% de la población y con una tasa anual de hasta el 6.6% (Kessler et al., 2003). Más allá de su elevada frecuencia, es una enfermedad potencialmente grave que, en un porcentaje no despreciable de casos, conlleva un progresivo deterioro funcional. No en vano, la OMS estima que en 2030 la depresión se situará en la primera posición de la lista de enfermedades causantes de discapacidad en los países con economías más desarrolladas y en la segunda posición en todo el mundo (Mathers & Loncar, 2006). Los pacientes con depresión, además, presentan una mayor mortalidad en comparación con los pacientes libres de esta enfermedad que puede llegar incluso a duplicarse (Laursen et al., 2016). Esto no es solo atribuible a un claro incremento del riesgo de muerte por suicidio -que se estima hasta 18 veces superior al esperado en población general (Angst et al., 2002)- sino también a una mayor presencia y peor evolución de enfermedades médicas asociadas, como por ejemplo cardíacas, respiratorias o cerebrovasculares. (Angst et al., 2002; Laursen et al., 2016; Zivin et al., 2015).

Su diagnóstico es eminentemente clínico y aunque el bajo estado de ánimo y la desmotivación e hipohedonia son tres de sus síntomas cardinales, engloba en realidad toda una serie de cambios más amplios a nivel emocional, cognitivo, conductual y de los ritmos biológicos, de modo que su presentación puede ser muy variada. Los criterios diagnósticos más utilizados en nuestro medio, tanto en el ámbito clínico como en el de investigación, son los del sistema de clasificación "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*" (DSM) de la *American Psychiatric Association* -actualmente en su 5ª versión (American Psychiatric Association, 2013)- y los del sistema de Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (Organización Mundial de la Salud, 1992). Con escasas diferencias respecto a los de la CIE, el episodio depresivo según el DSM-5 se define como un periodo de al menos 2 semanas consecutivas en el que la persona ve entorpecido su funcionamiento y manifiesta un mínimo de 5 síntomas de los cuales al menos 1 tiene que ser el estado de ánimo depresivo y/o la disminución del interés o placer por todas o casi todas las actividades; entre los síntomas restantes se encuentran: la falta persistente de energía, los sentimientos de inutilidad o culpabilidad excesiva, los pensamientos recurrentes de muerte o suicidio (así como planes o intentos suicidas), la disminución de la capacidad para pensar, concentrarse o para tomar decisiones, la agitación o inhibición psicomotriz, las alteraciones del sueño en forma de insomnio o hipersomnia y la disminución o aumento de apetito o peso.

Así, los síntomas afectivos nucleares pueden -y suelen- acompañarse de síntomas cognitivos, volitivos y somáticos. De hecho, los síntomas afectivos pueden pasar desapercibidos en la presentación inicial del

cuadro, dificultando aún más su diagnóstico, como ocurre en las depresiones enmascaradas tan típicas en el anciano. La depresión puede manifestarse con un mayor peso de los síntomas ansiosos o incluso de las somatizaciones (síntomas físicos secundarios a la ansiedad) como suele ocurrir en los TDM de debut tardío o en las antiguamente llamadas depresiones neuróticas. Otros pacientes carecen totalmente de esta expresividad ansiosa y se muestran con un predominio de la inhibición motora, que comprende desde un aumento en la reactividad a los estímulos hasta, en sus fases más avanzadas, un estado catatónico (Vallejo, 2011). Así, el diagnóstico de un episodio depresivo entraña una gran complejidad, posiblemente aún mayor cuando hablamos de un primer episodio depresivo, en el que la ausencia de antecedentes previos, el desconocimiento de la enfermedad por parte del paciente e incluso la presencia de acontecimientos estresantes que éste puede asumir como explicativos del cuadro, pueden demorar la demanda de atención y el correcto diagnóstico (Huerta-Ramírez et al., 2013). En cualquier caso, la clave para el diagnóstico de la depresión parece residir en el mantenimiento de un conjunto más o menos heterogéneo de síntomas a lo largo del tiempo que además causen una alteración significativa a nivel funcional y social.

Junto a las dificultades diagnósticas por la gran diversidad en sus formas de presentación, el amplio abanico de posibilidades en el curso evolutivo hace aún más difícil el reto para los profesionales que se dedican a su manejo. Menos de un 50% de los pacientes que sufren un primer episodio depresivo se recuperarán por completo sin sufrir recurrencias y hasta un 15% de estos presentarán un curso crónico (Eaton et al., 2008). Además, se estima que hasta el 60% de pacientes tendrá al menos una nueva recurrencia depresiva (Kessler et al., 2003; Yiend et al., 2009).

Por otro lado, cuando mayor es el número de recurrencias, mayor es la probabilidad de subsiguientes episodios (Bulloch et al., 2014; Kessler et al., 1998; Mueller et al., 1999), pero también es mayor el deterioro funcional e incluso la probabilidad de resistencia al tratamiento y de cronicidad (Hennings et al., 2009; Kessing, 2008; Post et al., 2012). Este progresivo deterioro funcional se relaciona con un aumento de años vividos con discapacidad, con el absentismo laboral y con una pérdida a veces definitiva de la productividad (Alonso et al., 2004; Fekadu et al., 2009; Greenberg et al., 2003; Trivedi et al., 2008; Vos et al., 2016).

Por lo tanto, los esfuerzos no solo deben dirigirse a realizar un diagnóstico y un tratamiento precoz de los primeros episodios depresivos, sino también a identificar predictores de ese curso potencialmente recurrente y crónico con el fin de acortar el grado de sufrimiento de estos pacientes, mejorar su calidad de vida y reducir el notable impacto social y económico que asocia la enfermedad.

## 2.2 Factores patogénicos asociados a la depresión y a su curso evolutivo

Existen múltiples factores sociodemográficos y ambientales que se asocian a un aumento del riesgo de sufrir TDM. Ser mujer, por ejemplo, o tener un bajo estatus socioeconómico (Kessler et al., 2003), o un mayor número de eventos adversos y traumáticos a lo largo de la vida y especialmente en la infancia (Heim & Nemeroff, 2001), incrementa significativamente las probabilidades de desarrollar depresión.

Como se señalaba con anterioridad, el TDM se define como una enfermedad episódica, pero con un carácter frecuentemente recurrente o incluso persistente. Hasta el 64% de pacientes que presentan un primer episodio depresivo (PED), experimentarán al menos otro a lo largo de su vida y cada nuevo episodio eleva el riesgo de presentar otro hasta en un 16% (Eaton et al., 2008; Solomon et al., 2000). Esto quiere decir que en el transcurso del TDM, las recurrencias son la norma, más que la excepción y que más de la mitad de los pacientes presentarán formas de depresión recurrentes o crónicas. Los estudios apuntan a que las recurrencias podrían relacionarse con una cierta vulnerabilidad biológica preexistente y con aspectos clínicos de los episodios. Los antecedentes familiares de TDM y una edad de debut más temprana son dos de los factores más frecuentemente asociados al riesgo de recurrencia (Hollon et al., 2006). A su vez, un mayor número de episodios, una edad de debut temprana y una mayor duración total de la enfermedad se ha asociado a un mayor riesgo de cronicidad (Pettit et al., 2009). Otros factores como el sexo femenino, la presencia de síntomas melancólicos o la suicidabilidad se han asociado a una mayor probabilidad de recurrencias, aunque con menos consistencia (Angst et al., 2007; Hyett et al., 2008; Kovacs et al., 2003).

Pero el conocimiento sobre los factores y procesos biológicos implicados en la depresión también ha ido en aumento a lo largo de las últimas décadas, y algunos de estos han demostrado tener un impacto no solo en la presentación de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, sino en su propio curso evolutivo. A la luz de los estudios que siguieron al descubrimiento de los primeros antidepresivos en la década de los 50, se formuló la hipótesis monoaminérgica de la depresión. Esta hipótesis postulaba una disminución en la actividad de los neurotransmisores monoaminérgicos (fundamentalmente serotonina, pero también noradrenalina y dopamina) en la hendidura sináptica de los pacientes con depresión (Goodwin & Sack, 1974), inspirándose en los buenos resultados terapéuticos de aquellos antidepresivos cuyo efecto farmacológico principal –como el de la gran mayoría de antidepresivos actuales (Kessler et al., 2003) - era el aumento de esos neurotransmisores en el cerebro. Esta visión, indudablemente reduccionista, ha sido cuestionada por muchos autores hoy en día, ya que el mecanismo de acción de un tratamiento no tiene que ser necesariamente el mecanismo opuesto al de la fisiopatología de la enfermedad (Krishnan & Nestler, 2010; Nestler et al., 2002). A pesar de ello, es indudable que los sistemas monoaminérgicos modulan la actividad de regiones cerebrales indispensables en la regulación de las principales funciones superiores y neurovegetativas afectadas en depresión como el estado emocional, la sensibilidad al dolor, las funciones

neurocognitivas, el sueño, el apetito o la función sexual y ocupan un rol central en el trastorno (Heninger et al., 1996).

Cabe reseñar también la presencia de una desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) en el desarrollo del TDM y en su posible curso evolutivo. Mientras que la corticoterapia y la Enfermedad de Cushing se asocian a un claro incremento en la incidencia de depresión, otros estudios hablan de una mayor frecuencia de elevaciones de cortisol libre en plasma o LCR en pacientes con depresión, en los que podría existir una alteración en la sensibilidad y en las vías de señalización de los receptores glucocorticoides (Bao et al., 2008; Burke et al., 2005). La normalización en la actividad del HPA se ha relacionado con los efectos antidepresivos (Schüle et al., 2006). El eje HPA, que responde al estrés, regula, entre otros procesos, la inflamación, la inmunidad e incluso la neuroplasticidad y neurogénesis hipocámpica (Burke et al., 2005), por lo que su desregulación crónica podría dar lugar a un efecto neurotóxico. La hipótesis neurotóxica postula que una exposición mantenida al estrés puede dar lugar a una exposición glucocorticoidea prolongada y alterar los mecanismos de neuroplasticidad cerebral, dando origen a algunos de los cambios volumétricos que se observan a lo largo del curso de la depresión (Sheline, 2011). Algunas de las áreas más ampliamente implicadas en depresión como el hipocampo o la corteza prefrontal están densamente pobladas por receptores de glucocorticoides, convirtiéndolas en áreas más vulnerables al efecto del estrés prolongado o la depresión (Yu et al., 2008). Se ha descrito que los pacientes con depresión (activa o en remisión) presentan hipocampos más pequeños que los sujetos sanos (Chan et al., 2016; Colla et al., 2007). Pero son especialmente los pacientes con una depresión recurrente los que presentan mayores reducciones en el volumen del hipocampo, más pronunciadas cuanto mayor es el número y duración de los episodios previos (Sheline et al., 1999; Yucel et al., 2008b). Algunos estudios básicos han asociado la excesiva exposición glucocorticoidea, el estrés y el propio estado depresivo con la disminución de dendritas en neuronas del hipocampo (Behl et al., 1997; Reagan & McEwen, 1997; Woolley et al., 1990).

El factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF, por sus siglas en inglés, es una neurotrofina que puede verse regulada por los glucocorticoides y por los propios antidepresivos y que participa de forma crucial en los procesos de neuroplasticidad. Se ha relacionado la depresión y el estrés con una disminución en la síntesis/secreción del BDNF (Vollmayr et al., 2000), mientras que los antidepresivos serían capaces de aumentar dicho factor en dianas como el hipocampo al hilo de la propia respuesta clínica (Duman & Monteggia, 2006). Los individuos portadores de un polimorfismo menos funcional del gen que codifica para el BDNF (met-BDNF) tienen hipocampos con un volumen significativamente menor, lo que podría explicar también una mayor susceptibilidad a desarrollar depresión y presentar esas alteraciones a lo largo del curso de la enfermedad (Frodl et al., 2007).

La hipótesis de *Kindling* o de ignición o encendido, describe una progresiva sensibilización a eventos ambientales adversos cada vez de menor importancia como precipitantes de la depresión y podría guardar

una estrecha relación con los cambios neuroplásticos y neurotóxicos descritos hasta ahora. Esta hipótesis postula que el propio episodio depresivo y los procesos fisiopatológicos subyacentes actuarían como noxas que generan daños en la estructura cerebral y que, a su vez, facilitarían la aparición de nuevos episodios futuros (Post et al., 1986). Varios estudios apoyan la presencia de esta presunta neurotoxicidad cerebral en depresión, ya que han relacionado una mayor gravedad del episodio y una mayor resistencia al tratamiento con un mayor número de episodios previos (Hennings et al., 2009; Kessing, 2008; Post et al., 2012). Spijker y colaboradores (Spijker et al., 2004) muestran que una mayor duración del episodio depresivo en curso se asocia con un mayor número y duración de las recurrencias previas. Keller y colaboradores (Keller et al., 1992), por su parte, describen como las tasas de recuperación de un episodio depresivo bajan sustancialmente a partir de los primeros 6 meses, es decir a mayor tiempo de exposición a la enfermedad, menor tasa de remisión. Otros trabajos de neuroimagen, han observado que las depresiones caracterizadas por un mayor número de recurrencias o largos tiempos de refractariedad, se asocian con mayores alteraciones estructurales en el cerebro y, en algunos casos, con una relación lineal con la duración de la enfermedad desde su debut (de Diego-Adeliño et al., 2014; Serra-Blasco et al., 2013). Por ejemplo, las alteraciones en la integridad de la sustancia blanca cerebral eran más pronunciadas en pacientes depresivos recurrentes o crónicos en comparación con los que presentaban un primer episodio depresivo (De Diego-Adeliño et al., 2014). También se ha relacionado el menor volumen de sustancia gris en áreas fronto-temporo-límbicas con mayor duración del trastorno y mayor cronicidad (Serra-Blasco et al., 2013). Los resultados de estos trabajos sugieren que un mayor número de episodios y un curso caracterizado por la resistencia a los tratamientos se asocia a la presencia de mayores alteraciones cerebrales. La correlación positiva de alguna de estas alteraciones con la duración de la enfermedad o el número de episodios previos sugiere que el daño podría ser en algunos casos progresivo y que la aparición de nuevos episodios podría retroalimentar este círculo patológico. Sin embargo, se trata de estudios caso-control en lo que queda por determinar qué alteraciones cerebrales podrían tener lugar ya en las etapas más tempranas del trastorno, cuáles de ellas podrían ser objetivadas mediante técnicas de neuroimagen estructural y cuáles podrían producirse verdaderamente al hilo del transcurso de la enfermedad y en sus subsiguientes recurrencias. Solo un abordaje longitudinal partiendo de pacientes con un primer episodio podría dar respuesta a estos interrogantes.

### **2.3 Neuroimagen en depresión**

Aunque las técnicas de neuroimagen no pueden considerarse a día de hoy una herramienta clínica para la psiquiatría, y en particular para la depresión, en las últimas décadas se ha observado un incremento en los estudios dirigidos a identificar las áreas cerebrales implicadas en su etiopatogenia, tal y como se ha comentado en el apartado anterior. La variedad de modalidades de imaginería cerebral se ha ido ampliando

gracias al desarrollo tecnológico y continúa expandiéndose, lo que conlleva una mayor sensibilidad para detectar las alteraciones en neurotransmisión, en estructuras cerebrales y en procesos fisiológicos que interfieren en el funcionamiento cerebral. Por tanto, actualmente no cabe duda de que la neuroimagen ha contribuido en gran medida a la comprensión de la patofisiología de la depresión mayor.

Entre las diferentes técnicas de neuroimagen, la tomografía por emisión de fotones simples (SPECT, del inglés *single photon emission computerized tomography*), la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *positron emission tomography*) y la resonancia magnética por espectroscopia (MRS, del inglés *magnetic resonance spectroscopy*) han servido para examinar receptores, enzimas transportadoras, concentraciones de neurotransmisores y capacidad de almacenamiento, involucrados en la integridad neuronal y de membrana, entre otros procesos (Cannon, 2010). Hasta la fecha, los estudios realizados han revelado la implicación disfuncional de los diferentes sistemas de neurotransmisión en todo el abanico sintomatológico de la depresión (Van Herertum & Tikofsky, 2013). Por otra parte, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son técnicas que permitieron establecer las primeras alteraciones anatómicas estructurales asociadas a la depresión mayor. El continuo desarrollo tecnológico de la RM ha conllevado el aumento en la resolución de las imágenes adquiridas mediante esta técnica. En este sentido, las concentraciones de sustancia gris y blanca se pueden examinar actualmente mediante RM estructural potenciadas en T1 o en T2, y, mediante técnicas neuroanatómicas computarizadas se han llevado a cabo muchos estudios para determinar aumentos y disminuciones de las concentraciones de sustancia gris y blanca en las regiones involucradas en la patofisiología de la depresión. Las dos principales técnicas de análisis son referidas como región de interés (ROI, del inglés *region-of-interest*) y morfometría basada en vóxel (VBM, del inglés *voxel-based morphometry*). Mientras que los análisis mediante ROI están confinados a determinadas regiones cerebrales que puedan ser delineadas visualmente, la VBM ha permitido análisis de cerebro total (en inglés, *whole-brain*), es decir, pudiendo identificar otras regiones cerebrales que podrían estar involucradas en la depresión. Para el estudio de la sustancia blanca mediante RM, las técnicas de análisis son la comentada VBM y la imaginería por tensores de difusión (DTI, del inglés *diffusion tensor imaging*) por la que se obtienen mapas de anisotropía fraccional (AF) que permiten el estudio de la integridad de la microestructura de las fibras de sustancia blanca. Los estudios que se incluyen en esta tesis se basan en estos tres tipos de análisis estructurales mediante RM.

### **2.3.1. Alteraciones estructurales asociadas a la Depresión Mayor**

Entre los muchos estudios que comparan el volumen de sustancia gris y sustancia blanca de los pacientes con depresión y sujetos controles sanos, uno de los primeros hallazgos fue la existencia de hiperintensidades en sustancia gris asociadas a la depresión mayor (Figiel et al., 1991), sobre todo en pacientes en edad avanzada (Hickie et al., 2005). Estas alteraciones en sustancia blanca fueron posteriormente reportadas (Kieseppä et al., 2014; McDonald & Ranga Rama Krishnan, 1992; Zou et al.,

2008) en regiones temporales mediales y en regiones frontales profundas, las cuales conectan el hipocampo y la amígdala con la corteza frontal.

Posteriormente, y con el desarrollo técnico de la RM estructural, los estudios morfométricos se centraron en estas regiones, dando lugar a modelos neuroanatómicos de la depresión que han supuesto la base de los hallazgos ulteriores. En particular, los estudios con RM estructural mostraron reducciones de volumen en la corteza prefrontal (Bora et al., 2012; Ellenbogen et al., 2005; Sachdev & Sachdev, 2005), incluyendo la corteza orbitofrontal (Bremner et al., 2002) y la región subgenual del giro cingulado anterior (Botteron et al., 2002; Drevets et al., 1997), así como también en el hipocampo (Behl et al., 1997; Frodl et al., 2004; Frodl et al., 2006; Schmaal et al., 2016) y en la amígdala (Bora et al., 2012; Hamilton et al., 2008; Marsden, 2013) de los pacientes con depresión mayor. Todas estas regiones están implicadas en el procesamiento emocional, lo que supuso el establecimiento de las bases neurales de los síntomas afectivos de la depresión (Phillips et al., 2003) y se basaban específicamente en volumetría de sustancia gris. En cuanto a los estudios más recientes en sustancia blanca, se han basado especialmente en el estudio de mapas de AF mediante VBM, análisis de ROIs y estadística espacial basada en tractos (TBSS, del inglés, *tract-based spatial statistics*). Las alteraciones de sustancia blanca se han descrito especialmente en cuerpo calloso (CC) tanto a nivel del genu como del cuerpo y en la rama anterior de la capsula interna (ALIC, del inglés *anterior limb of the internal capsule* ver Chen et al., 2016). Otros estudios han reportado disminuciones de la AF en fibras que conectan áreas cerebrales anteriores y posteriores como los fascículos longitudinales inferiores y superiores y fronto-occipitales, así como también en fibras que conectan áreas corticales prefrontales con estructuras límbicas y subcorticales, como el uncinado y la corona radiada. La observación de estas alteraciones en áreas más remotas del sistema límbico y que responden a otros sistemas de neurotransmisión, más allá del serotoninérgico, han supuesto cierto cuestionamiento de los modelos de principios de este milenio. Esto se refiere a la concepción del TDM más como una disfuncionalidad del procesamiento de la información dentro de las redes neuronales que como un desequilibrio químico en la arquitectura molecular del cerebro y, por tanto, otras regiones y la conexión entre ellas pueden estar implicadas, explicando mejor la heterogeneidad de la enfermedad depresiva y de su curso.

De entre los estudios donde se compararon concentraciones de sustancia gris y sustancia blanca entre pacientes y controles sanos mediante RM, el hipocampo es una de las estructuras que más se ha investigado y los resultados convergen en apoyar el modelo neurotóxico de la depresión mostrando reducciones de su volumen en pacientes depresivos (Behl et al., 1997; Frodl et al., 2004; Frodl et al., 2006; Schmaal et al., 2016). Sin embargo, aún queda por dilucidar si este hallazgo resulta de la neurotoxicidad ejercida por episodios previos (a través del hipercortisolismo) o bien es un rasgo de vulnerabilidad (Chan et al., 2016). Mientras algunos estudios han relacionado la gravedad de la depresión, una menor edad de debut, la resistencia al tratamiento, la duración de la enfermedad y la duración de la enfermedad no tratada con

volúmenes disminuidos de ambos hipocampos, otros estudios no logran establecer dichas relaciones (Frodl et al., 2004; Frodl et al., 2006; Hickie et al., 2005; Sheline et al., 2003; Vakili et al., 2000). Se ha sugerido que la observación del daño hipocampal en depresión precisaría de un mayor tiempo de exposición a la enfermedad, y que su tratamiento y respuesta temprana evitaría dichos daños. En este sentido, Frodl y colaboradores detectaron volúmenes hipocampales más pequeños solo en aquellos pacientes que no alcanzaban la remisión al cabo del año (Frodl et al., 2004). Diversos trabajos liderados por MacQueen también hallaron volúmenes menores en pacientes que presentaban más de dos años de evolución de la enfermedad o con múltiples episodios (MacQueen et al., 2003; McKinnon et al., 2009). Otros autores apuntan que el tamaño del hipocampo podría relacionarse con la evolución del trastorno y ser la traducción estructural a nivel cerebral de un riesgo genético para el TDM, puesto que también se ha observado en TDM de debut temprano (Caetano et al., 2007; Gerritsen et al., 2011; Peper et al., 2007) o bien un marcador de pobre respuesta al tratamiento (Fu et al., 2013). En un reciente meta-análisis del proyecto ENIGMA, que incluyó un total de 8927 sujetos, se dividió la muestra en primeros episodios depresivos (PED) y pacientes con depresión recurrente (REC) para poder minimizar el efecto de la carga de enfermedad. Sólo el hipocampo mostró una reducción significativa en depresión frente a los controles sanos, pero esta reducción se daba fundamentalmente a expensas de los pacientes recurrentes y de los de debut temprano, es decir los que acumulaban mayor número de episodios y mayor duración de la enfermedad, no encontrando alteraciones hipocampales en los pacientes PED (Schmaal et al., 2016).

La implicación de la corteza cingulada anterior (CCA) ha sido también ampliamente estudiada. Los hallazgos en neuroimagen estructural han demostrado que esta región muestra tamaños menores en pacientes con depresión, tanto en debuts tempranos como más tardíos, si bien esta disminución de volumen parece revertirse en respuesta a un tratamiento farmacológico o psicológico efectivo del episodio (Botteron et al., 2002; Drevets et al., 1997). En el meta-análisis realizado por Bora y colaboradores el hallazgo más robusto fue un decremento en la sustancia gris del CCA rostral en los pacientes con depresión, mientras que los otros hallazgos parecían caracterizar otros atributos clínicos como el número de episodios o la presencia de ansiedad comórbida (Bora et al., 2012a), dando a entender el papel fundamental de esta área en la patofisiología de la depresión. En estrecha relación con la CCA, otras regiones prefrontales del lóbulo frontal han mostrado su implicación en la depresión. Estos estudios, tanto con técnicas funcionales como estructurales, convergen en implicar las regiones ventromedial y dorsolateral de la corteza prefrontal (CPFvm y CPFdl, respectivamente) como sustratos neuronales críticos para la depresión, aunque con distintas contribuciones funcionales. El CPFvm envía proyecciones al hipotálamo y a la sustancia gris periacueductal, que median la actividad autónoma visceral asociada con la emoción, y al estriado ventral, que señala la recompensa y el valor motivacional. Además, el CPFvm tiene densas conexiones recíprocas con la amígdala, que está involucrada en la detección de amenazas y el condicionamiento del miedo (Öngür et al., 2003). En contraste, el CPFdl recibe información de las cortezas sensoriales específicas y tiene densas

interconexiones con las áreas premotoras y la corteza parietal lateral (Barbas, 2000). Los distintos patrones de conectividad en estas dos regiones del CPF sugieren una funcionalidad dispar donde el CPFdl se ha asociado principalmente con funciones "cognitivas" o "ejecutivas", mientras que el CPFvm se atribuye en gran medida a funciones "emocionales" o "afectivas" (Koenigs & Grafman, 2009). Los primeros estudios con técnicas funcionales identificaron anomalías regionales en la actividad cerebral en reposo del CPFvm y CPFdl asociadas con la depresión mostrando niveles anormalmente altos de actividad de CPFvm (Biver et al., 1994; Drevets et al., 1992; Greicius et al., 2007), pero niveles anormalmente bajos de actividad del CPFdl (Baxter et al., 1989; Biver et al., 1994; Galynker et al., 1998). Estudios posteriores demostraron un patrón opuesto en la activación de estas dos regiones tras la respuesta al tratamiento o la recuperación de un episodio depresivo (Mayberg et al., 2000, 2005). Estos resultados sugirieron que un desequilibrio en la actividad CPFvm/CPFdl podía contribuir al desarrollo de la depresión. En cuanto a los estudios volumétricos, los resultados no son tan consistentes, aunque en el meta-análisis comentado anteriormente de Bora y colaboradores (Bora et al., 2012) se objetivaron volúmenes disminuidos en pacientes con depresión en el CPFvm que se correlacionaban con el número de episodios previos. Asimismo, esta región específica mostró en otro estudio una disminución de la AF en los pacientes con mayor refractariedad y con un curso crónico respecto a pacientes con un primer episodio o controles sanos (de Diego-Adeliño et al., 2014).

Existen muchas otras regiones que han sido estudiadas en relación a la patofisiología de la depresión, constituyendo conexiones córtico-subcorticales que definen circuitos estructurales funcionales, de entre estos el más conocido se ha denominado sistema córtico-límbico. Así pues, estos circuitos incluyen diferentes regiones y núcleos cerebrales como son: la corteza orbitofrontal, el núcleo putamen, el núcleo caudado, la amígdala y el núcleo habenuar. Se han descrito alteraciones en todas estas estructuras en los estudios realizados en pacientes con depresión (Phillips et al., 2003), aunque con algunas inconsistencias debidas a diferencias en la medicación de los pacientes, en los protocolos de adquisición de las imágenes, o en el estado psicopatológico de los pacientes incluidos.

En relación al objeto de esta tesis, uno de los núcleos menos estudiados es la habénula, cuya función principal es actuar como estación de enlace entre el sistema límbico y los núcleos monoaminérgicos del mesencéfalo. Se compone de una parte medial y otra lateral. La parte lateral está compuesta por neuronas glutamatérgicas que proyectan al área tegmental ventral y la sustancia negra, por lo que tiene una función excitatoria sobre los principales núcleos dopaminérgicos. La habénula medial proyecta hacia el núcleo interpeduncular finalizando en los núcleos del Rafe, a través de neuronas colinérgicas, modulando la actividad serotoninérgica y noradrenérgica. De esta manera la habénula inhibe los núcleos monoaminérgicos del mesencéfalo (Namboodiri et al., 2016), por lo que se piensa que podría jugar un papel importante en la patofisiología de la depresión.

Estudios mediante neuroimagen funcional han demostrado una hiperactivación habenular tanto en modelos animales de depresión como en sujetos con síntomas depresivos inducidos por una depleción de triptófano (Mirrione et al., 2014; Morris et al.,1999; Shabel et al.,2014). También se ha observado una normalización de su función relacionada con la remisión sintomática tras la estimulación cerebral profunda de la Hb lateral en un paciente con depresión resistente (Sartorius et al., 2010a). Este núcleo tendría un papel fundamental en funciones no nucleares pero muy relacionadas con la depresión como la recompensa, las conductas aversivas, los procesos cognitivos dirigidos a un objetivo (selección del comportamiento premiado/evitación del castigo y toma de decisiones) y la anhedonia (González-Pardo et al.,2012; Li et al., 2013; Matsumoto & Hikosaka, 2007; Stopper & Floresco, 2014). Sin embargo, los estudios volumétricos de la habénula son más escasos y los resultados poco consistentes. Por una parte, se ha observado un menor volumen de la Hb en muestras post-mortem de sujetos con antecedentes de depresión tanto unipolar como bipolar (Ranft et al., 2010). Por otro lado, Savitz y colaboradores únicamente reportaron reducciones del volumen habenular en sujetos bipolares no medicados, pero no en pacientes con depresión unipolar ni en sujetos medicados (Savitz et al., 2011). Asimismo, estos autores reportaron un menor volumen de la habénula de las mujeres con TDM unipolar en comparación con los controles al estratificar los análisis por género. Estas inconsistencias seguramente son debidas a la heterogeneidad de las muestras teniendo en cuenta que se trata de pacientes con depresión unipolar y bipolar en los que no se tuvo en cuenta el número previo de episodios ni el tratamiento farmacológico. Además, el núcleo habenular está compuesto tanto de sustancia gris como sustancia blanca, lo que podría haber contribuido a la dificultad de hallar diferencias consistentes.

A la luz de los resultados expuestos en relación a las alteraciones estructurales asociadas a la depresión mayor, se evidencia el gran avance en el conocimiento de la patofisiología de la esta enfermedad gracias a las técnicas de adquisición y procesamiento de neuroimagen mediante RM. Asimismo, algunos estudios ya apuntan la importancia de tener en cuenta factores clínicos relacionados con el debut y la evolución del cuadro depresivo, como también a los posibles efectos de los tratamientos antidepresivos. Sin embargo, la mayoría de estos estudios volumétricos se han centrado en la sustancia gris, mientras que la sustancia blanca ha sido explorada mayoritariamente a nivel de la conexión estructural mediante DTI, focalizándose en la integridad de las fibras de los circuitos cerebrales, ampliamente reconocidos, implicados en la depresión. Los resultados obtenidos mediante DTI son, no obstante, algo controvertidos. Mientras algunos autores apuntan a disminuciones en la integridad de la SB de los circuitos límbico-cortico-estriatales, otros no han conseguido objetivar tales reducciones o incluso han reportado resultados contrarios (Cheng et al., 2014; Hayashi et al., 2014; Liu et al., 2016; Srivastava et al., 2016). Si bien la DTI es una técnica extremadamente útil para determinar la integridad y la disposición estructural de las fibras de sustancia blanca, las técnicas basadas en TBSS no son capaces de detectar diferencias de volumen en sustancia blanca en regiones colindantes a las estructuras corticales implicadas en la depresión. Entre los escasos estudios

que han explorado volumétricamente la sustancia blanca en depresión, se han reportado diferencias en el lóbulo parietal inferior, el giro frontal y en tronco cerebral (Soriano-Mas et al., 2011; Yuan et al., 2009). De nuevo, nos hallamos ante resultados poco consistentes probablemente debido a la heterogeneidad en las muestras y a la ausencia de control de los factores relacionados con la carga de enfermedad, así como a diferencias en el tratamiento que pueden alterar la estructura del cerebro.

Así pues, nos hallamos ante la necesidad de continuar explorando la patofisiología de la depresión desde una perspectiva más evolutiva que permita vislumbrar cuáles son las áreas involucradas en el debut de la depresión y cuáles en su evolución, así como el papel del tratamiento antidepresivo y de la carga de enfermedad. Por todo ello, en un intento de minimizar factores de confusión como la duración de la enfermedad, el número de episodios previos o la exposición a los tratamientos antidepresivos, en la última década ha habido un creciente interés por el estudio de los primeros episodios depresivos. Algunos estudios han descrito alteraciones en la sustancia gris en regiones frontales, temporales y parietales, pero éstas no han sido consistentemente replicadas (Peng et al., 2016; Ramezani et al., 2015; Yang et al., 2015). Los dos estudios más relevantes realizados en PED mostraron reducciones de sustancia gris en amígdala (ver Bora et al., 2012, meta-análisis), y reducciones en área motora suplementaria, ínsula y giro temporal medial, mientras que el volumen amigdalár se relacionaba con la gravedad del primer episodio (Zhang et al., 2016). Sin embargo, estos resultados no se vieron replicados en el meta-análisis realizado por el consorcio ENIGMA que incluía pacientes PED (Schmaal et al., 2016). En cuanto a los estudios volumétricos de sustancia blanca, son prácticamente inexistentes en primeros episodios depresivos. El estudio realizado por Cheng y colaboradores relacionó un mayor volumen total de sustancia blanca con una menor duración de la enfermedad (Cheng et al., 2010). Además, la mayoría de los estudios en primeros episodios son transversales aportando una información limitada en cuanto a su valor pronóstico.

Por lo tanto, parece crucial caracterizar los cambios estructurales tanto en sustancia gris como en sustancia blanca que se producen desde etapas tempranas y a lo largo del curso evolutivo y que pueden asociarse con el pronóstico de la enfermedad depresiva, mediante un abordaje transversal y longitudinal que incluya los diferentes estadios de la depresión mayor.



# OBJETIVOS E HIPÓTESIS



### 3.-OBJETIVOS E HIPÓTESIS

---

En líneas generales, los objetivos de esta tesis son la identificación de estructuras cerebrales que puedan estar alteradas en primeros episodios depresivos para su caracterización como marcadores del trastorno. A su vez se pretende investigar qué estructuras se relacionarán a nivel basal con una peor evolución del trastorno (en cuanto a un mayor número de recurrencias) y qué estructuras mostrarán alteraciones con la aparición de recurrencias.

#### Hipótesis:

##### Estudio 1

- La depresión crónica resistente al tratamiento se asocia con menores volúmenes de la habénula, con respecto a pacientes con un primer episodio depresivo y sujetos controles sanos.
- El volumen habenular será menor en las mujeres con depresión crónica resistente al tratamiento.

##### Estudio 2

- Existen diferencias en sustancia gris y sustancia blanca cerebral entre los pacientes con un primer episodio depresivo y sujetos controles sanos.
- Existirán diferencias basales en sustancia gris y sustancia blanca cerebral en aquellos pacientes con un primer episodio depresivo que sufrirán posteriores recurrencias.
- Tras el primer episodio depresivo, las subsiguientes recurrencias producirán cambios en sustancia gris y sustancia blanca cerebral.

#### Objetivos específicos:

##### Estudio 1

- Estudiar las posibles diferencias volumétricas de la sustancia gris y la sustancia blanca del núcleo habenular en pacientes con diferentes estadios de depresión (primer episodio, depresión recurrente en remisión y depresión crónica resistente al tratamiento) en comparación con controles sanos.
- Estudiar el efecto de la variable género en la estructura habenular en los diferentes estadios de la depresión.

## Estudio 2

- Estudiar las posibles diferencias de la sustancia blanca y la sustancia gris cerebral a nivel basal y tras dos años de seguimiento entre los pacientes con un primer episodio depresivo y los controles sanos usando la técnica *Voxel-Based Morphometry* (VBM).
- Estudiar las potenciales diferencias a nivel basal y tras dos años de seguimiento entre los pacientes que presentarán recurrencias frente a los pacientes con un único episodio depresivo.

# MÉTODOS



## 4.-MÉTODOS

---

Para alcanzar los objetivos principales de esta tesis se realizaron dos estudios que han sido publicados en revistas internacionales indexadas en las principales bases de datos bibliográficas científicas. El diseño de los estudios y las características de las muestras están especificados con detalle en los artículos originales. En este apartado se describen los aspectos más relevantes de la metodología de la tesis.

### 4.1 Sujetos del estudio

Para la realización del primer estudio que pretendía evaluar las posibles diferencias volumétricas de la habénula en diferentes estadios de la depresión se reclutaron 61 pacientes con TDM (según criterios *DSM-IV-TR* (Association & American Psychiatric Association, 1994) del servicio de psiquiatría del hospital de Sant Pau. La sintomatología depresiva se evaluó mediante la Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton, de 17 ítems (HDRS-17 versión española, ver Ramos Brieva, 1986). Se reclutaron 34 controles sanos de entre el personal sanitario y sus familiares que fueron apareados por edad y sexo. Los pacientes se dividieron en tres grupos:

- Pacientes con un **primer episodio depresivo (PED)** (n=21) según los criterios diagnósticos del *DSM-IV-TR* y que debían obtener puntuaciones por encima de 17 en la HDRS-17.
- Pacientes con **TDM recurrente en remisión** (n=20) que habían presentado al menos dos episodios previos y que se encontraban en remisión sintomática (HDRS-17<8) desde por lo menos los 6 meses previos al inicio del estudio.
- Pacientes diagnosticados de **depresión crónica resistente** (n=20) que presentaban un episodio activo que tenía una duración de al menos 2 años sin respuesta a múltiples estrategias antidepressivas con un índice de resistencia de Thase-Rush  $\geq 3$  (i.e. fracaso con al menos tres ensayos terapéuticos, incluyendo antidepressivos tricíclicos, a dosis y tiempos suficientes, ver Thase & Rush, 1997) y una puntuación superior a 14 en la escala de Hamilton (HDRS-17).

Todos los sujetos del estudio eran diestros y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión generales como la presencia de enfermedades neurológicas o traumatismos craneoencefálicos y/o el abuso de tóxicos. Además, para los controles sanos se añadieron como criterios de exclusión la presencia de antecedentes personales y/o familiares de enfermedad psiquiátrica y la presencia de cualquier enfermedad física importante.

Los pacientes con un primer episodio depresivo estaban libres de tratamiento psicofarmacológico o con una exposición muy temprana (menor a 15 días) en el momento de la realización de la prueba de imagen.

Los pacientes con depresión recurrente y crónica se encontraban bajo el tratamiento prescrito por su psiquiatra de referencia y sólo se requería estabilidad del mismo en el mes previo a su inclusión en el estudio.

Para la realización del segundo estudio se calculó una muestra inicial de 40 pacientes PED y 40 controles sanos. Dado que se trataba de un estudio longitudinal con dos evaluaciones mediante neuroimagen (al inicio y al final del seguimiento), algunos sujetos de cada grupo tuvieron que ser excluidos para el segundo estudio por la mala calidad en la adquisición de alguna de las dos pruebas de neuroimagen. Así, solo una parte de los sujetos con un primer episodio depresivo del primer estudio formó parte del segundo y se añadieron nuevos pacientes que fueron también reclutados en las consultas externas del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Sant Pau. La muestra final estuvo conformada por 33 pacientes PED y 33 controles sanos (nuevamente reclutados de entre el personal sanitario y sus familiares) apareados por sexo y edad con los primeros. Los criterios de exclusión fueron los mismos que en el estudio anterior.

Posteriormente los pacientes PED seguidos durante 2 años se dividieron en recurrentes (n=15) y no recurrentes (n=12), en función de su evolución, definiendo recurrencia como la aparición de un nuevo episodio depresivo (según criterios DSM-IV-TR) tras 8 semanas de remisión sintomática (Burcusa & Iacono, 2007). De los 33 PED que se reclutaron y se siguieron, seis tuvieron que ser excluidos de este último análisis por una mala adquisición de la imagen en alguno de los dos tiempos o bien abandonaron el estudio por cambio de residencia.

## 4.2 Variables del estudio

### Variables clínicas

Para ambos trabajos se realizaron entrevistas semiestructuradas para recoger variables clínicas y sociodemográficas efectuadas por psiquiatras experimentados. Las variables recogidas fueron la edad, el sexo, el nivel de educación (dividido en 3 categorías: primarios, secundarios o superiores), la edad de debut, la duración total de la enfermedad y la carga de medicación (*medication load*). La **carga de medicación** se calculó a partir de un método previamente establecido por Almeida y colaboradores, basado en una propuesta previa de Sackeim (Almeida et al., 2009; Sackeim, 2001). Brevemente, la dosis de cada fármaco para cada una de las clases de psicofármacos (antidepresivos, estabilizadores del ánimo, antipsicóticos y ansiolíticos) son codificadas según una graduación preestablecida (0=ausente, 1=baja y 2=elevada) y posteriormente se suman, obteniendo una puntuación representativa de la carga de medicación prescrita para cada uno de los pacientes (véanse más detalles en Almeida et al., 2009). El diagnóstico de TDM se basó en los criterios del *DSM-IV-TR*. Para la evaluación de la gravedad de la depresión de los pacientes se utilizó

la HDRS-17 tanto a nivel basal (estudio 1 y 2) como en los diferentes momentos del seguimiento, i.e., a los meses 1, 3, 6, 12 y 24 (estudio 2).

### Variables de neuroimagen

Todos los sujetos realizaron una primera prueba de neuroimagen en el momento de inclusión al estudio y en el caso de los sujetos PED del segundo estudio también al final del seguimiento. Todos los participantes fueron sometidos al mismo protocolo de adquisición de resonancia magnética con el equipo *3T Philips Achieva Scanner (software version 2.1.3.2)* 3 dimensiones, menor tiempo echoscans (tiempo repetición (TR) =6.7 ms, echotime (TE)=3.2ms, 170 cortes, tamaño del voxel (REC): 0.89x0.89x1.2 mm<sup>3</sup>, dimensiones de la imagen 288x288x170; campo de visión:256x256x204 mm<sup>3</sup>, grosor de corte:1.2mm). Se adquirieron para cada participante imágenes de alta resolución 3D-MPRAGE (cobertura *whole-brain*) con una orientación de corte sagital, realce de contraste T1, ángulo de giro: 8º, materia gris como tejido de referencia, matriz de adquisición MxP=256x240 y tomas de eco de campo de turbulencia (TFE)=218 con una bobina de cabeza de 8 canales con el protocolo de adquisición planificado.

### **Estudio 1**

La habénula de ambos hemisferios fue delineada manualmente por dos investigadoras independientes usando el programa ITK-SNAP (<http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>). Después se usó la herramienta *new segment* del programa de análisis de neuroimagen *Statistical Parametric Mapping (SPM8;* Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; [http:// www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) para segmentarla en sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) y calcular automáticamente el volumen de cada una de las partes.

### **Estudio 2**

En el segundo estudio, se aplicó un análisis de morfometría basada en vóxel (VBM) para estudiar las características estructurales del cerebro completo a través del *software* SPM versión 12. La VBM es un método diseñado específicamente para analizar imágenes potenciadas en T1 (Ashburner & Friston, 2000) a través de la comparación vóxel a vóxel de todo el cerebro entre los diferentes grupos de sujetos.

Para el análisis comparativo entre sujetos PED y controles sanos a nivel basal se realizó un preprocesamiento estándar que consiste en realizar una segmentación, corrección, normalización, modulación y suavizado de las imágenes. Inicialmente se realiza una segmentación del tejido de la imagen en sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) y líquido cefalorraquídeo. Posteriormente, se alinean las imágenes de todos los sujetos entre ellas utilizando un algoritmo de registro de imagen difeomorfo rápido (DARTEL-Ashburner, 2007-) para las imágenes de SB y para las de SG respectivamente, generando una plantilla de imágenes segmentadas para cada tipo de sustancia. Después se corregistran las plantillas

generadas en el DARTEL sobre los mapas de probabilidad de tejido lo que genera las denominadas imágenes deformadas. Las imágenes deformadas de SG y las de SB por separado se normalizan a un espacio común (la imagen del atlas del Instituto Neurológico de Montreal-MNI). Finalmente, estas imágenes se modulan para garantizar la preservación de los volúmenes relativos de SB/SG después de la normalización y finalmente se suavizan. Las imágenes pre-procesadas son las utilizadas en la estadística del propio programa para realizar las comparaciones entre grupos siempre aplicando una máscara de umbral absoluto de 0,2 a las imágenes de materia gris y blanca, respectivamente.

Para el análisis longitudinal de la muestra en el que se comparan sujetos PED y controles sanos y pacientes PED recurrentes y no recurrentes, se realizó un análisis que tuviera en cuenta el tiempo transcurrido y su afectación sobre la materia cerebral. En el pre-procesamiento longitudinal se realizó un registro “por pares” en cada uno de los individuos (pre y post) para generar el promedio de los sujetos y la diferencia jacobiana obtenida se aplicó a cada sujeto y al promedio de todos. Este promedio fue el que se segmentó en SB y SG. Se aplicó posteriormente el DARTEL para la alineación de las imágenes de SG y SB de todos los sujetos. Utilizando la herramienta ImCalc se calculó la tasa de atrofia (imágenes segmentadas x diferencias jacobianas / tiempo entre escáneres). Estas imágenes que tenían en cuenta el tiempo transcurrido fueron normalizadas y suavizadas para su posterior comparación entre grupos.

En ambos análisis se incluyeron el volumen total intracraneal, el sexo y la edad como covariantes con el fin de minimizar sus efectos sobre las diferencias encontradas.

### 4.3 Análisis estadísticos

Esta tesis se presenta como compendio de dos artículos publicados en revistas internacionales indexadas, por tanto, los análisis estadísticos realizados en cada estudio se pueden consultar con mayor detalle en el apartado siguiente (5.1. Publicaciones) en los correspondientes artículos. En los dos trabajos se examinaron las diferencias entre grupos en variables sociodemográficas y clínicas mediante pruebas no-paramétricas como *Chi-cuadrado* y pruebas paramétricas como el estadístico *t* o el análisis de la varianza (ANOVA) en función de la naturaleza de las variables. En el estudio 1 se midió la fiabilidad entre investigadores de la delineación manual de la habénula utilizando el coeficiente de correlación intraclases. Posteriormente se llevó a cabo un análisis multivariado de covarianza (MANCOVA) para explorar las diferencias volumétricas de la habénula entre los diferentes grupos investigando los efectos de grupo, género e interacción entre grupo y género para el volumen total, de sustancia blanca y de sustancia gris, que se incluyeron como variables dependientes. Estos análisis fueron controlados por variables de confusión como la edad, el volumen total intracraneal (VTI) y la carga de medicación. Dado que se obtuvo un efecto de género sobre el volumen de la habénula, se realizaron análisis secundarios por género y se llevaron a cabo análisis de

correlaciones entre estos volúmenes y las variables clínicas recogidas (gravedad del episodio, edad de debut, duración de la enfermedad y carga de medicación).

En el estudio 2 se compararon los volúmenes totales de sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) de los PED frente a los controles sanos mediante una prueba t al inicio y al final del seguimiento incluyendo el VTI, la edad y el género como covariables dentro del modelo lineal general que ofrece el *software* SPM12. Para el análisis longitudinal, se aplicaron dos modelos factoriales (uno para SG y otro para SB) con el fin de explorar las diferencias entre los grupos de estudio y los efectos del tiempo. Además, para investigar el impacto de las recurrencias sufridas en los PED, se realizaron dos análisis factoriales completos (en inglés *full factorial analyses*) usando como factores el tiempo entre los dos escáneres y la presencia de recurrencias ("sí" o "no") y como variable dependiente la SG y la SB, respectivamente. Estos análisis también incluyeron la edad, el género y el VTI como covariables. Los resultados de neuroimagen sólo se consideraron significativos si sobrevivían a la corrección de FWE (del inglés, *family wise error*) en todo el cerebro (FWE  $p < 0.05$ ) y si las áreas sobrepasaban un umbral de extensión de 10 vóxeles.

#### 4.4 Aspectos éticos

Todos los estudios incluidos en esta tesis son parte de los resultados de dos proyectos de investigación financiados por el ISCIII (PI10/00372; PI13/01057) que fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de Sant Pau. Se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Los participantes firmaron los respectivos consentimientos informados y no recibieron retribución económica alguna por su participación.



# RESULTADOS



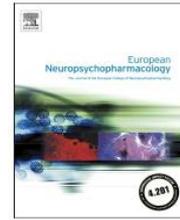
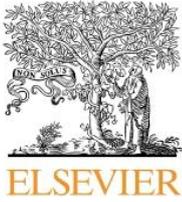
## 5.-RESULTADOS

---

### 5.1 Publicaciones

## ***ESTUDIO 1***

Carceller-Sindreu M, de Diego-Adeliño J, Serra-Blasco M, Vives-Gilabert Y, Martín-Blanco A, Puigdemont D, Álvarez E, Pérez V, Portella MJ. Volumetric MRI study of the habénula in first episode, recurrent and chronic major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Nov;25(11):2015-21.



SHORT COMMUNICATION

# Volumetric MRI study of the habenula in first episode, recurrent and chronic major depression



M. Carceller-Sindreu<sup>a</sup>, J. de Diego-Adeliño<sup>a,\*</sup>, M. Serra-Blasco<sup>a</sup>,  
Y. Vives-Gilabert<sup>b</sup>, A. Martín-Blanco<sup>a</sup>, D. Puigdemont<sup>a</sup>,  
E. Álvarez<sup>a</sup>, V. Pérez<sup>c</sup>, M.J. Portella<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, Spain

<sup>b</sup>Port d'Informació Científica (PIC), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

<sup>c</sup>Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones del Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, Spain

Received 3 November 2014; received in revised form 11 August 2015; accepted 13 August 2015

## KEYWORDS

Habenula;  
Magnetic resonance  
imaging;  
Major depressive dis-  
order;  
Treatment-resistant  
depressive disorder

## Abstract

The habenula (Hb) can play an important role in major depressive disorder (MDD) as it is a key node between fronto-limbic areas and midbrain monoaminergic structures. In vivo neuroimaging studies have shown reductions in Hb volume in a post-mortem sample of patients with affective disorders but findings in unipolar MDD are not consistent. The current study aimed to investigate whether the Hb volume differed between patients with different stages of unipolar MDD and healthy subjects. We also explored differences in grey (GM) and white matter (WM) volumes and potential age and gender effects. High-resolution images were acquired using a 3T-scanner from 95 participants (21 with first-episode MDD; 20 with remitted-recurrent MDD; 20 with treatment-resistant/chronic MDD; and 34 healthy controls). Two researchers blinded to clinical data manually delineated habenular nuclei, with excellent inter-rater agreement. Multivariate analysis of covariance revealed a significant group-by-gender interaction ( $F_{9,258}=2.22$ ;  $p=0.02$ ). Univariate effects emerged for Hb-WM volumes ( $F_{3,86}=3.12$ ;  $p=0.03$ ) but not for total Hb volumes ( $F_{3,86}=0.59$ ;  $p=0.62$ ) or Hb-GM volumes ( $F_{3,86}=2.01$ ;  $p=0.12$ ). Women with a first-episode MDD had greater Hb-WM volumes than healthy controls and patients with treatment-resistant/chronic MDD ( $p<0.01$ ). These findings remained unaltered when

\*Correspondence to: Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (UAB, CIBERSAM), Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Sant Antoni Ma. Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain. Tel.: +34 935537840; fax: +34 932919399.

E-mail address: [fdiego@santpau.cat](mailto:fdiego@santpau.cat) (J. de Diego-Adeliño).

controlled for total intracranial volume or medication load. Our results do not support decreased total Hb volumes in unipolar MDD, in patients with first-episode or in patients with long-lasting recurrent or chronic depression. However, the increased Hb-WM volume we observed in women with a first-episode suggests involvement of Hb and its projections in early stages of the recovery process and in the course of MDD.

© 2015 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

## 1. Introduction

The habenula (Hb) is a richly connected, paired epithalamic structure adjacent to the dorsoposterior region of the thalamus, which is a key node between fronto-limbic areas and midbrain monoaminergic nuclei (Hikosaka et al., 2008). It exerts modulatory control over serotonine, norepinephrine and dopaminergic pathways and may play a major role in pathophysiological mechanisms of depression (Henn, 2012; Li et al., 2011; Yang et al., 2008). Overactivation of the Hb has been described in animal models of depression (Caldecott-Hazard et al., 1988; Gass et al., 2014; Mirrione et al., 2014) and in patients who experienced depressive symptoms after tryptophan depletion (Morris et al., 1999). Increased metabolic activity in this region has also been reported in a patient with severe refractory major depression who recovered after bilateral deep brain stimulation of the Hb (Sartorius et al., 2010). From a structural point of view, decreased habenular volume and neuronal loss, at the expense of neuronal bodies and fibres, have been found in a mixed postmortem sample of patients with unipolar and bipolar depression (Ranft et al., 2010). Only one in vivo MRI study of Hb volume has been published to date but it did not replicate all these findings (Savitz et al., 2011). It showed smaller habenular volumes only in non-medicated bipolar patients, with no differences in medicated bipolar or unipolar patients (Savitz et al., 2011). However, when gender subgroups were analysed the volume of the right Hb was smaller in currently depressed women with major depressive disorder (MDD) than in healthy women (Savitz et al., 2011). Therefore, although growing evidence suggests that the Hb has a functional role in depression, findings concerning structural abnormalities remain controversial. Neither Hb volume nor its potential link with recurrences or treatment-refractoriness has been specifically studied in patients with different stages of depression. In a previous study we observed widespread brain volumetric and white matter microstructural abnormalities associated with treatment-resistant/chronic MDD (de Diego-Adelino et al., 2014; Serra-Blasco et al., 2013).

The aim of the present study was to determine whether Hb volume differed among healthy subjects and patients with MDD in different stages of the illness, including first episode, recurrent and treatment-resistant/chronic depression. Given that Hb is a complex structure composed of a dense tangle of neurons and nerve fibres, differences in grey and white matter volumes were explored as secondary analyses. Gender effects were also considered, taking into account the findings of previous research (Savitz et al., 2011). We hypothesized that treatment-resistant/chronic depression was associated with smaller habenular volumes, particularly among women.

## 2. Experimental procedures

### 2.1. Participants

A total of 95 subjects were recruited for this study. Sixty-one were outpatients meeting DSM-IV-TR criteria for MDD, selected from among patients at the Psychiatric Department of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. They were divided into three groups. The first group consisted of currently depressed individuals starting treatment for a first depressive episode [First-episode MDD group,  $n=21$ ]. The second group consisted of patients who had had three or more previous episodes of depression but were asymptomatic (score  $<8$  on the 17-item *Hamilton Rating Scale for Depression*, HDRS) for at least 6 months before the study (Remitted-recurrent MDD group,  $n=20$ ). The third group consisted of patients with a chronic depressive disorder presenting a current episode of MDD with no response to several antidepressant strategies for at least the last 2 years. The remaining 34 subjects were right-handed healthy controls with no personal or family history of psychiatric/neurological disorders and no relevant physical illnesses. These latter individuals received a small monetary compensation for their participation. All four groups were selected to be comparable for age, gender distribution, and educational level. We conducted semi-structured interviews with all subjects to collect demographic and clinical information, including comorbid medical and psychiatric conditions according to DSM-IV-TR criteria. Educational level was assessed using a three-point scale: primary education or less (level 1), secondary education (level 2) and higher education (level 3). Exclusion criteria were previous head injury or neurologic illness, and alcohol or substance misuse disorder.

Experienced clinical staff assessed current depressive symptoms using the HDRS. A composite measure of the medication load based on a previously established method (Almeida et al., 2009; Sackeim, 2001) was estimated. Doses of each drug in each psychotropic medication class (antidepressants, mood stabilizers, anxiolytics and antipsychotics) were coded (0=absent, 1=low, or 2=high) and summed to create a score for the current medication prescribed for each patient (more detailed information is available in Almeida et al., 2009).

The study was approved by the ethics committee at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent after a full explanation of the study protocol.

### 2.2. MRI scanning procedure

MRI scans were obtained on a 3T Philips Achieva Scanner (software version 2.1.3.2) three-dimensional (3D) shortest echo scans (repetition time (TR) =6.7 ms, echo time (TE)=3.2 ms, 170 slices, voxel size (REC):  $0.89 \times 0.89 \times 1.2 \text{ mm}^3$ , image dimensions:  $288 \times 288 \times 170$ ; field of view:  $256 \times 256 \times 204 \text{ mm}^3$ , slice thickness: 1.2 mm). For each participant, high-resolution 3D-MPRAGE images were acquired (whole brain coverage), with a sagittal slice orientation, T1 contrast enhancement, flip angle:  $8^\circ$ , grey matter as a reference tissue, acquisition matrix  $M \times P=256 \times 240$  and turbo-field echo shots (TFE)=218 with 8-channel head coil with a dedicated acquisition protocol.

Habenular nuclei were manually delineated by two independent brain-imaging researchers, blinded to clinical data, using *ITK-SNAP* software (<http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>) (Figure 1). Total Hb volumes (right plus left) were then calculated for each individual. Once obtained, the proportion of grey matter (GM) and white matter (WM) contained within the segmented habenular nuclei was automatically calculated with the “*New Segment*” toolbox included in the *Statistical Parametric Mapping* (SPM8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), running on *MATLAB* 7.6.0 (MathWorks, Natick, Massachusetts).

### 2.3. Statistical analysis

Statistical analyses were performed using *SPSS* software version 21. Sociodemographic and clinical differences between groups were compared using chi-square or analyses of variance (ANOVA), as appropriate. Intra- and inter-rater reliability for manual delineation of the region of interest was assessed using the Intraclass correlation coefficient for absolute agreement. A multivariate analysis of the covariance (MANCOVA) was used to test the hypothesis, investigating the effects of group, gender and group-by-gender interaction, while age was included as a covariate. Total Hb volumes, habenular GM (Hb-GM) and WM (Hb-WM) volumes were the dependent variables. Additional MANCOVAs were performed to control for possible confounders such as total intracranial volume (TIV) and medication load. As a group-by-gender interaction was found, the analyses were repeated separately for men and women. Finally, exploratory correlation analyses were performed. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## 3. Results

Demographic and clinical data are summarized in Table 1. All four groups were comparable for age, gender distribution and educational level. As expected, groups were significantly different in some clinical variables according to the study design, e.g., healthy controls and patients with remitted-recurrent MDD displayed lower HDRS scores than the individuals of the other two groups, with the highest values among patients with treatment-resistant/chronic MDD; the latter were also

treated with more complex psychopharmacological regimens than the others.

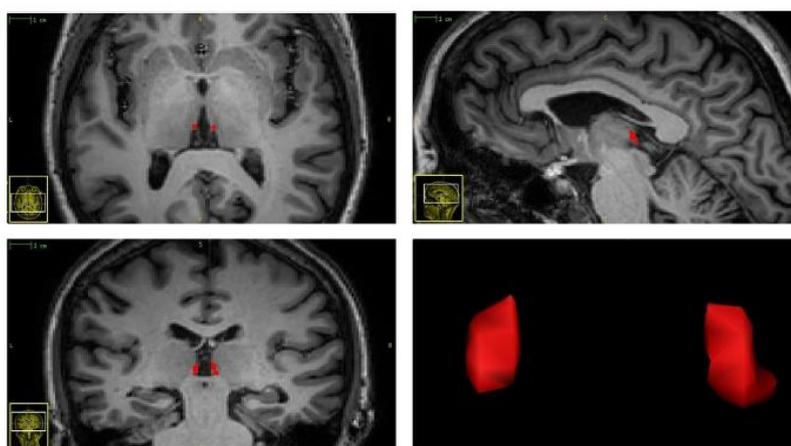
Total Hb, Hb-GM and Hb-WM volumes are displayed in Table 2 and Figure 2. Intraclass correlation coefficients showed good to excellent intra- and inter-rater values (absolute agreement): intra-rater coefficients ranged from 0.79 to 0.87 ( $p < 0.002$ ) and inter-rater coefficients ranged from 0.77 and 0.84 ( $p < 0.01$ ) for left and right Hb. No significant differences in TIV were found between groups ( $F_{3,91}=0.53$ ;  $p=0.66$ ). The two-way MANCOVA revealed a significant group-by-gender interaction ( $F_{9,258}=2.22$ ;  $p=0.02$ ), with no significant effect for any group ( $F_{9,258}=0.89$ ;  $p=0.54$ ), gender ( $F_{3,84}=0.86$ ;  $p=0.47$ ) or age ( $F_{3,84}=1.34$ ;  $p=0.26$ ). Univariate effects for group-by-gender interaction were significant for Hb-WM volumes ( $F_{3,86}=3.12$ ;  $p=0.03$ ) but not for total Hb volumes ( $F_{3,86}=0.59$ ;  $p=0.62$ ) or Hb-GM volumes ( $F_{3,86}=2.01$ ;  $p=0.12$ ). This was also true when potential effects of TIV or medication load were taken into consideration in subsequent analyses.

When data were analysed separately by gender, a significant main effect of group ( $F_{9,201}=2.22$ ;  $p=0.02$ ) appeared specifically for women in Hb-WM volumes ( $F_{3,67}=4.27$ ;  $p < 0.01$ ). Women with a first-episode MDD displayed greater Hb-WM volumes than healthy controls or those with a treatment-resistant/chronic MDD (both  $p < 0.01$ ), and these findings remained virtually unaltered when TIV or medication load were included as covariates in the analyses.

Correlation analyses with the whole sample did not show any significant relationship between HDRS scores, age at onset, illness duration, medication load and total Hb, Hb-GM or Hb-WM volumes. Among women, a greater Hb-WM volume correlated significantly with later age at illness onset ( $r=0.30$ ;  $p=0.04$ ) and shorter total duration of illness ( $r=-0.32$ ;  $p=0.03$ ). However, these significant associations disappeared when correlations were examined per group.

## 4. Discussion

To our best knowledge, this is the first study to investigate habenular volumetric differences in different stages of



**Figure 1** Axial, sagittal and coronal magnetic resonance image slices showing manual segmentation of habenular nuclei. The last panel shows a 3D reconstruction of segmented structures (left and right).

**Table 1** Demographic and clinical characteristics by group.

	Healthy controls (n=34)	First episode MDD (n=21)	Remitted- recurrent MDD (n=20)	Chronic MDD (n=20)	<i>F/χ<sup>2</sup></i>	<i>p</i>
Age (years)	47.9±8.1	44.4±6.7	47.1±8.2	48.6±8.0	1.18	0.32
Gender (F/M)	24/10	14/7	18/2	16/4	3.85	0.28
Educational level	2.5±0.7	2.3±0.7	2.4±0.7	2.4±0.8	0.57	0.63
HDRS <sup>a</sup>	2.2±2.7	15.0±6.1	4.1±5.2	20.9±4.8	86.51	<0,01
Age at onset (years) <sup>b</sup>	NA	43.5±6.8	29.8±11.0	26.8±7.9	21.73	<0,01
Duration (months) <sup>c</sup>	NA	5.5±4.3	206.8±124.0	266.1±133.5	35.34	<0,01
Medication Load <sup>d</sup>	NA	3.8±2.5	5.0±2.4	6.9±2.8	8.37	<0,01

Values, except for gender, represent mean scores±standard deviations. F/M=Female/Male; HDRS=Hamilton Rating Scale for Depression; NA=not applicable.

<sup>a</sup>Significant post-hoc comparison: Chronic>First-episode>Remitted-Recurrent=Healthy controls.

<sup>b</sup>Significant post-hoc comparison: Chronic=Remitted-Recurrent<First-episode.

<sup>c</sup>Significant post-hoc comparison: First-episode<Remitted-Recurrent=Chronic.

<sup>d</sup>Significant post-hoc comparison: Chronic>Remitted-Recurrent=First-episode.

**Table 2** Habenular volumes and total intracranial volumes by group.

	Healthy controls (n=34)	First episode MDD (n=21)	Remitted-recurrent MDD (n=20)	Chronic MDD (n=20)
Total Hb volume	42.99±9.4	45.63±10.0	43.43±10.2	43.7±9.7
GM Hb volume	17.44±8.6	16.73±8.0	15.95±6.1	18.13±6.9
WM Hb volume	25.76±4.1	28.87±6.5	27.38±5.9	25.51±4.8
TIV	1464.7±147.2	1494.8±114.7	1482.7±134.0	1470.8±138.2

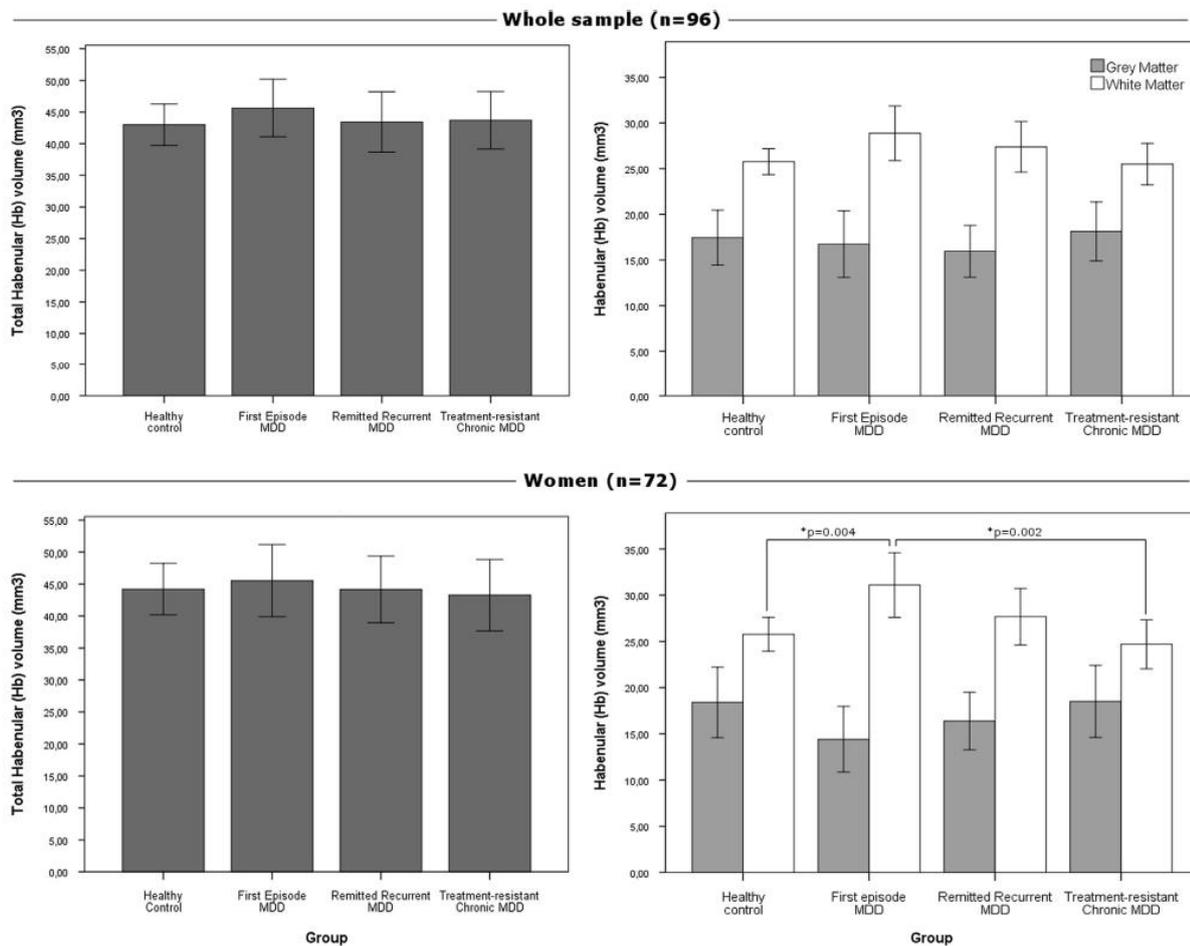
Values represent mean volumes±standard deviations. Units=mm<sup>3</sup> for Hb volumes and cm<sup>3</sup> for TIV. Hb=Habenula; TIV=total intracranial volume.

MDD. Our results do not support decreased total Hb volumes in patients with unipolar MDD at any stage, including those with disease characterized by multiple episodes or long-standing treatment-refractoriness. Nevertheless, women with a first depressive episode presented greater Hb-WM volumes than healthy controls and patients with a treatment-resistant/chronic MDD. Interestingly, these findings were maintained when potential effects of TIV or medication status were controlled in the analyses.

The apparent absence of total Hb volume changes in our sample is consistent with findings from previous studies on unipolar MDD (Lawson et al., 2014; Savitz et al., 2011). As mentioned in the introduction, one post-mortem study reported decreased habenular volume associated with affective disorders, but it included a mixed sample of patients with unipolar and bipolar depression. Savitz et al. (2011) conducted a structural neuroimaging study in which only non-medicated bipolar patients showed a reduction in total Hb volume. Conversely, accumulating animal and clinical evidence suggests that Hb is overactive in depressive-like states (Caldecott-Hazard et al., 1988; Gass et al., 2014; Mirrione et al., 2014). In humans, patients with recurrent MDD showed increased habenular activity after tryptophan depletion (Morris et al., 1999; Roiser et al., 2009). Moreover, a patient who under-

went deep brain stimulation of Hb for treatment-resistant depression presented a full recovery, presumably as the result of suppressing the habenular functional hyperactivity (Sartorius et al., 2010). A recent functional neuroimaging study revealed a differential pattern of habenular activation during aversive conditioning in non-medicated patients with MDD, with no differences in baseline blood flow or Hb volume compared to healthy subjects (Lawson et al., 2014). Overall, these findings suggest that functional abnormalities in Hb could underlie unipolar MDD in the absence of manifest changes in total volume regardless of the stage of the illness. In fact, Hb abnormalities have been proposed as possible neuroimaging biomarkers to distinguish unipolar from bipolar depression (de Almeida and Phillips, 2013).

In secondary analyses, Savitz et al. (2011) also reported a smaller total volume of right Hb in women with MDD than in healthy women. Our data failed to confirm this finding, although a gender effect emerged when Hb-WM volumes were considered. We found Hb-WM volumes were greater in women with a first depressive episode than in those with treatment-resistant/chronic MDD or healthy controls. Women with recurrent MDD in remission had intermediate values, but these did not reach statistical significance in comparison with the other groups. Greater volumes of Hb-WM in women with a first episode



**Figure 2** Total habenular volumes and grey matter/white matter habenular volumes by group. Top panel shows results for the whole sample, bottom panel shows results only for women. Habenular volumes are expressed in mm<sup>3</sup>. Vertical lines at the top of each bar represent standard errors of the means. \*Statistically significant post-hoc comparisons in multivariate analysis of the variance, including age as covariate.

coincided with later onset and shorter duration of the disease. However, this association could not be confirmed by our analyses. Differences in Hb-WM volumes may be related to differences in the age at illness onset. Alternatively, our observations may reflect a gender-specific WM hypertrophy linked to early stages of the disease or to early stages of the treatment response. This possibility is supported by recent evidence showing that recovery from depression is accompanied by regional WM neuroplastic changes within the limbic system (Bracht et al., 2014). Several DTI studies have observed WM microstructural abnormalities in patients with a first depressive episode compared to matched healthy controls (Ma et al., 2007; Zhu et al., 2011), but others have found that WM disruptions are more commonly observed in patients with treatment-resistant MDD or with recurrent MDD (Cole et al., 2012; de Diego-Adelino et al., 2014). Notwithstanding, none of these studies have specifically focused on Hb. A recent investigation revealed a functional alteration in the bed nucleus of the stria terminalis - one of the components of the habenular WM circuitry - in an animal model of treatment-resistant depression (Gass et al.,

2014). Increased WM-Hb volume described herein in women with a first depressive episode - and not in those with chronic refractory depression - might be part of a transient remodelling process associated potential recovery, whereas other structural changes in key areas of depression and reward neurocircuitry can take place in chronic stages of the illness. Our findings highlight the putative preferential contribution of white over grey matter changes within this structure associated with first stages of depression in women.

Several limitations of the present study deserve comment. First, a higher image resolution would have been desirable. Habenular nuclei are very small structures that are closely attached to the surrounding nuclei, encumbering accurate delineation despite high-quality 3T images. Such difficulty is especially true for measurements of GM and total volumes and may hinder us from finding significant differences between groups for these variables. However, this is a common methodological limitation in previous neuroimaging studies on Hb. Researchers were blinded to clinical data and good to excellent intra- and inter-rater agreement was achieved; therefore, any

measurement error is likely to have affected all subgroups similarly. Ultra-high-field MRI offers clear advantages with an overall increased signal-to-noise ratio that can even allow lateral subdivision of the habenular complex to be isolated from the medial one (Strotmann et al., 2013). In fact, preclinical research has pointed out the prominent role of the lateral habenular component in reward processing and depression (Hikosaka et al., 2008). Our second limitation is that all patients were on medication. A previous study described a reduced Hb in non-medicated but not in medicated bipolar patients (Savitz et al., 2011). We cannot completely rule out the possibility that medication exposure affected our findings, perhaps leading to an underestimation of the real differences between groups. However, recruiting severely ill patients with chronic depression without psychopharmacological treatment would be deemed both unrealistic and unacceptable for ethical and safety reasons. In any case, inclusion of medication load in the analyses did not significantly modify our results. Third, our study included a representative sample of outpatients with unipolar MDD, spanning a wide spectrum of clinical stages. Nevertheless, sample sizes of the respective groups - and also the subsequent proportion of males - could be insufficient, possibly leading to false-negative results.

The current study extends previous observations and suggests that changes of habenular volume in unipolar depression can be absent regardless of the stage of the illness, even in patients with a severe treatment-resistant/chronic depression. An intriguing greater Hb-WM volume was observed in women with a first depressive episode. These results should be interpreted with caution. The role of habenular nuclei and their projections in the recovery process and the course of MDD warrant further investigation with other neuroimaging modalities, including advanced WM microstructural analyses, fibre tractography or functional connectivity techniques.

### Role of funding source

This study was funded by two grants of the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI10/00372; FIS 07/00770) from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) and by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). JDA is funded by the ISCIII through a "Juan Rodés" research contract. MSB is funded by the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca of the Catalan Government through a pre-doctorate fellowship (FI-DGR 2012). MJP is funded by the Ministerio de Ciencia e Innovación of the Spanish Government and by the ISCIII through a "Miguel Servet" research contract (CP10-00393), co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF). The above mentioned organizations had no further role in study design, in analysis or interpretation of data or in writing or submitting the manuscript for publication.

### Contributors

MCS and JDA took part in the study design, managed the literature search, collected the data, performed statistical analyses and wrote the first draft of the manuscript. MCS and MSB performed the imaging analyses. YGV designed and supervised the imaging analyses. MJP designed the study, performed statistical analyses and assist in drafting the manuscript. MSB, DP, EA and VP collaborated in data collection and study design. All authors contributed to the final version of the manuscript.

### Conflict of interest

VP declares having received educational honoraria from Servier, Lundbeck, Bristol-Myers, Pfizer, AstraZeneca and Eli Lilly, and has participated as main local investigator in clinical trials for AstraZeneca, Eli Lilly and Bristol-Myers. EA has received consulting and educational honoraria from Servier, Eli Lilly, Lundbeck and Pfizer and has participated as main local investigator in clinical trials for Eli Lilly, Bristol-Myers and also as national coordinator of clinical trials for Servier and Lundbeck. The remaining authors have no relevant conflict of interest to declare.

### Acknowledgements

We thank the staff of the Department of Psychiatry and of Neuroradiology of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, and also the staff of the medical imaging group at PIC for their assistance in this study.

### References

- Almeida, J.R., Akkal, D., Hassel, S., Travis, M.J., Banihashemi, L., Kerr, N., Kupfer, D.J., Phillips, M.L., 2009. Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res.* 171, 54-68.
- Bracht, T., Jones, D.K., Muller, T.J., Wiest, R., Walther, S., 2014. Limbic white matter microstructure plasticity reflects recovery from depression. *J. Affect. Disord.* 170C, 143-149.
- Caldecott-Hazard, S., Mazziotta, J., Phelps, M., 1988. Cerebral correlates of depressed behavior in rats, visualized using 14C-2-deoxyglucose autoradiography. *J. Neurosci.* 8, 1951-1961.
- Cole, J., Chaddock, C.A., Farmer, A.E., Aitchison, K.J., Simmons, A., McGuffin, P., Fu, C.H., 2012. White matter abnormalities and illness severity in major depressive disorder. *Br. J. Psychiatry* 201, 33-39.
- de Almeida, J.R.C., Phillips, M.L., 2013. Distinguishing between unipolar depression and bipolar depression: current and future clinical and neuroimaging perspectives. *Biol. Psychiatry* 73, 111-118.
- de Diego-Adelino, J., Pires, P., Gomez-Anson, B., Serra-Blasco, M., Vives-Gilbert, Y., Puigdemont, D., Martin-Blanco, A., Alvarez, E., Perez, V., Portella, M.J., 2014. Microstructural white-matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression. *Psychol. Med.* 44, 1171-1182.
- Gass, N., Cleppien, D., Zheng, L., Schwarz, A.J., Meyer-Lindenberg, A., Vollmayr, B., Weber-Fahr, W., Sartorius, A., 2014. Functionally altered neurocircuits in a rat model of treatment-resistant depression show prominent role of the habenula. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 381-390.
- Henn, F.A., 2012. Circuits, cells, and synapses: toward a new target for deep brain stimulation in depression. *Neuropsychopharmacology* 37, 307-308.
- Hikosaka, O., Sesack, S.R., Lecourtier, L., Shepard, P.D., 2008. Habenula: crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *J. Neurosci.* 28, 11825-11829.
- Lawson, R.P., Nord, C.L., Seymour, B., Thomas, D.L., Raymond, J.D., Dayan, P., Weiskopf, N., Roiser, J.P., 2014. Habenula responses during appetitive and aversive conditioning in major depressive disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, e3.
- Li, B., Piriz, J., Mirrione, M., Chung, C., Proulx, C.D., Schulz, D., Henn, F., Malinow, R., 2011. Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression. *Nature* 470, 535-539.

- Ma, N., Li, L., Shu, N., Liu, J., Gong, G., He, Z., Li, Z., Tan, L., Stone, W.S., Zhang, Z., Xu, L., Jiang, T., 2007. White matter abnormalities in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 164, 823-826.
- Mirriione, M.M., Schulz, D., Lapidus, K.A., Zhang, S., Goodman, W., Henn, F.A., 2014. Increased metabolic activity in the septum and habenula during stress is linked to subsequent expression of learned helplessness behavior. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 29.
- Morris, J.S., Smith, K.A., Cowen, P.J., Friston, K.J., Dolan, R.J., 1999. Covariation of activity in habenula and dorsal raphe nuclei following tryptophan depletion. *Neuroimage* 10, 163-172.
- Ranf, K., Dobrowolny, H., Krell, D., Bielau, H., Bogerts, B., Bernstein, H.G., 2010. Evidence for structural abnormalities of the human habenular complex in affective disorders but not in schizophrenia. *Psychol. Med.* 40, 557-567.
- Roiser, J.P., Levy, J., Fromm, S.J., Nugent, A.C., Talagala, S.L., Hasler, G., Henn, F.A., Sahakian, B.J., Drevets, W.C., 2009. The effects of tryptophan depletion on neural responses to emotional words in remitted depression. *Biol. Psychiatry* 66, 441-450.
- Sackeim, H.A., 2001. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 62 (Suppl. 16), 10-17.
- Sartorius, A., Kiening, K.L., Kirsch, P., von Gall, C.C., Haberkorn, U., Unterberg, A.W., Henn, F.A., Meyer-Lindenberg, A., 2010. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol. Psychiatry* 67, e9-e11.
- Savitz, J.B., Nugent, A.C., Bogers, W., Roiser, J.P., Bain, E.E., Neumeister, A., Zarate Jr., C.A., Manji, H.K., Cannon, D.M., Marrett, S., Henn, F., Charney, D.S., Drevets, W.C., 2011. Habenula volume in bipolar disorder and major depressive disorder: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 69, 336-343.
- Serra-Blasco, M., Portella, M.J., Gomez-Anson, B., de Diego-Adelino, J., Vives-Gilabert, Y., Puigdemont, D., Granell, E., Santos, A., Alvarez, E., Perez, V., 2013. Effects of illness duration and treatment resistance on grey matter abnormalities in major depression. *Br. J. Psychiatry* 202, 434-440.
- Strotmann, B., Kogler, C., Bazin, P.L., Weiss, M., Villringer, A., Turner, R., 2013. Mapping of the internal structure of human habenula with ex vivo MRI at 7T. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 878.
- Yang, L.M., Hu, B., Xia, Y.H., Zhang, B.L., Zhao, H., 2008. Lateral habenula lesions improve the behavioral response in depressed rats via increasing the serotonin level in dorsal raphe nucleus. *Behav. Brain Res.* 188, 84-90.
- Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Zhong, M., Liao, J., Yao, S., 2011. Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study. *Brain Res.* 1369, 223-229.



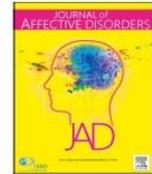
## ***ESTUDIO 2***

Carceller-Sindreu M, Serra-Blasco M, de Diego-Adeliño J, Vives-Gilabert Y, Vicent-Gil M, Via E, Puigdemont D, Pérez V, Portella M.J (2019). Altered white matter volumes in first-episode depression: evidence from cross-sectional and longitudinal voxel-based analyses. *J Affect Disord.* 2019 Feb 15; 245:971-977.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jad](http://www.elsevier.com/locate/jad)

Research paper

## Altered white matter volumes in first-episode depression: Evidence from cross-sectional and longitudinal voxel-based analyses

M. Carceller-Sindreu<sup>a</sup>, M. Serra-Blasco<sup>b,\*</sup>, J. de Diego-Adeliño<sup>a</sup>, Y. Vives-Gilbert<sup>c</sup>,  
M. Vicent-Gil<sup>a,b</sup>, E. Via<sup>b</sup>, D. Puigdemont<sup>a</sup>, E. Álvarez<sup>a</sup>, V. Pérez<sup>d</sup>, M.J. Portella<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Spain

<sup>b</sup> Mental Health, Parc Taulí Sabadell-CIBERSAM, University Hospital, Sabadell, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Instituto ITACA, Universitat Politècnica de València (UPV), València, Spain

<sup>d</sup> Hospital del Mar, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Spain



## ARTICLE INFO

## Keywords:

Major depressive disorder  
First-episode depression  
sMRI  
Grey matter  
White matter

## ABSTRACT

**Background:** Major depressive disorder (MDD) is accompanied by atypical brain structure affecting grey and white matter from the early stages. Neuroimaging studies of first-episode depression (FED) have provided evidence on this regard, but most of the studies are cross-sectional. The aim of this longitudinal study was to test potential changes in grey matter (GM) and white matter (WM) volumes in FED.

**Methods:** Thirty-three untreated FED patients (DSM-IV criteria) and 33 healthy controls (HC) underwent a 3T structural magnetic resonance imaging (sMRI) at baseline and after 2 years. Depressive symptoms were assessed at baseline and throughout the study with the 17-item Hamilton Depressive Rating Scale (HDRS-17). Recurrences of FED patients were also collected along the follow-up. To analyze GM and WM differences, whole-brain voxel-based morphometry (VBM, SPM12) was employed (FWE corrected).

**Results:** FED patients showed significant reductions compared to HC in WM volumes of prefrontal cortex (left anterior corona radiata). No differences were found in GM volumes. Full factorial longitudinal analysis of the whole sample revealed no significant effect in GM nor in WM, while the full factorial longitudinal analysis comparing recurrent and non-recurrent patients showed increments in WM volumes of left posterior corona radiata and right posterior thalamic radiation in the recurrent group.

**Limitations:** Limited sample size, especially in the follow-up.

**Conclusions:** The present findings provided some new evidence of the role of white matter alterations in the early stages of MDD and in the progression of the illness.

## 1. Introduction

Understanding early-stage brain abnormalities of Major depressive disorder (MDD) is crucial given that MDD is a leading cause of disability worldwide and is predicted to become the first in high-income countries by the year 2030 (Mathers and Loncar, 2006). In last decades, neurobiological research on MDD has provided valuable but inconsistent information of morphological alterations of neuronal circuits underlying the pathogenesis of depressive symptoms.

Several structural magnetic resonance imaging (sMRI) studies have identified key brain areas involved in MDD. In particular, voxel-based morphometry (VBM) studies have found that MDD is associated with widespread local brain abnormalities, mainly affecting the frontal

gyrus, insula, temporal lobes and anterior cingulate gyrus (see Schmaal et al., 2016 for ENIGMA cohort). Structural white matter alterations have also been reported within the inferior parietal lobule and frontal gyrus (Yuan et al., 2009) and within brainstem tegmentum in melancholic patients (Soriano-Mas et al., 2011), embracing different fascicles connecting cortical and subcortical areas (see the meta-analysis by Liao et al., 2013). Although compelling evidence points to specific neural areas to be involved in depression, evidence assessing both regional grey matter (GM) and white matter (WM) morphometry has not always been consistent. Potential confounders associated with medication, disease heterogeneity, distinct duration of illness, and/or previous episodes have been proposed to be underneath (Schmaal et al., 2017). To overcome some of these issues, the study of first-episode

\* Corresponding author at: Mood and Anxiety Disorders, Department of Psychiatry, Parc Taulí Foundation, Parc Taulí 1, Sabadell, Barcelona, 08028, Spain.  
E-mail address: [mserrab@tauli.cat](mailto:mserrab@tauli.cat) (M. Serra-Blasco).

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.085>

Received 11 July 2018; Received in revised form 17 October 2018; Accepted 12 November 2018

Available online 13 November 2018

0165-0327/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

depression (FED) has become a promising field to assess and to understand brain structure.

Structural MRI studies on FED have provided evidence of GM alterations in parietal (Yang et al., 2015), frontal and temporal lobes (Peng et al., 2016a for a review). However, others have failed to find differences compared to healthy controls (Ramezani et al., 2015). In a recent meta-analysis of whole-brain structural studies in FED, Zhang and colleagues reported consistent GM decreases in the patient groups compared to healthy controls, particularly in the right supplementary motor area, the left insula, and the right middle temporal gyrus (Zhang et al., 2016). Another previous meta-analysis of MDD that took into account illness duration, found that multi-episode patients had decreased GM in the anterior cingulate cortex and the dorsomedial frontal cortex compared to controls, whereas first-episode patients had a significant reduction in GM in the right superior temporal gyrus, the parahippocampal gyrus and the amygdala (Bora et al., 2012).

Studies examining both GM and WM volumes by means of VBM in FED are very scarce—there is one study reporting uncorrected results (Cheng et al., 2010). While this approach would help on providing a wider vision of the early pathophysiology of MDD, as depression is considered a complex disorder that involve brain network alterations, rather than impairments of isolated regions (Lu et al., 2017). The results of the most recent diffusion tensor studies on first-episode, drug naïve MDD patients have been inconclusive and controversial. While some works reported lower fractional anisotropy (FA) in various WM limbic-cortico-striatal-thalamic-cortical circuits (Han et al., 2014; Jiang et al., 2015; Liu et al., 2016; Srivastava et al., 2016), other studies failed to find differences between patients and controls (Hayashi et al., 2014), or even observed increased FA in the WM (Cheng et al., 2014; Wang et al., 2014). Such discrepancies may potentially be attributed in part to the fact that DTI studies used tract-based spatial statistics (TBSS), a technique that focuses on the central skeleton of WM, which could miss abnormalities in the near cortical WM.

Furthermore, most of the studies on FED are cross-sectional and their results give us limited information about the prognostic implications of the observed abnormalities. Longitudinal studies can describe early markers of poor outcomes such as recurrences, and can establish their relation with brain volume changes along time. Frodl et al. (2008a) found that a smaller hippocampal volume in an index depressive episode could predict incomplete remission and high rate of relapse during a 3-year follow-up. In another study (Frodl et al., 2008b), reported a greater volume decline during a 3-year period in left hippocampus and prefrontal cortex structures of patients who did not achieve clinical remission. Nevertheless, these studies were based on mixed samples of depressive patients (recurrent and FED), who were mostly on medication for some months before scanning. Studies exploring the role of GM and WM volumes on the risk of recurrences in patients with FED are therefore required.

The aim of this prospective study was to compare baseline differences and potential changes in GM and WM volumes between patients with a FED and healthy controls during a 2-year follow-up period using a whole-brain VBM approach, so as to identify longitudinal structural brain differences. In addition, significant differences between recurrent and non-recurrent patients depression may suggest different etiological mechanisms, which could occur from the very beginning of the disorder. We hypothesized that GMV and WMV differences will be observable at early stages of MDD, and such alterations would be more pronounced at baseline in those patients who suffer ulterior recurrences.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

The sample size was calculated to be 40 individuals in each group to have enough power. Some patients and HC were discarded due to bad

MRI data acquisition in the two time points, so the final sample was sixty-six right-handed subjects (handedness was measured with the Edinburgh Inventory Oldfield, 1971), who were finally included in a 24-month longitudinal study, 33 first-episode depression patients (FED) and 33 healthy controls (HC). Two experienced psychiatrists, by means of a semi-structured interview, carefully collected demographic and clinical variables. Patients were recruited from the outpatients' psychiatric service of the *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* in Barcelona, Spain. Healthy controls were recruited from hospital staff and their relatives. To be included in the study, all patients must meet criteria for a first episode of Major Depression Disorder according to DSM-IV-TR, showing at least moderate severity measured with the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17  $\geq$  17) (Williams, 1988; Zimmerman et al., 2013); with no co-morbid psychiatric or medical illnesses. Exclusion criteria for healthy participants were: (1) lifetime psychiatric diagnoses; (2) first-degree relative history of psychiatric disorders and (3) clinically significant physical or neurological illnesses.

Patients were drug-naïve or minimally exposed (less than two weeks) at the time of baseline scanning. They were initially treated with a selective serotonin reuptake inhibitor at therapeutic doses (mostly escitalopram 15 mg/d) plus benzodiazepines if needed. Subsequent treatment decisions were made on an individual basis, following current clinical practice. Depressive symptoms were assessed at the beginning of the study and in the first, third, sixth, twelfth and twenty-fourth month (H0m, H1m, H3m, H6m, H12m and H24m) using the HDRS-17. Response was defined as a 50% from baseline at 12- and 24-months time points. Recurrence was defined as the appearance of a relapse or a new episode after a period of recovery of at least 8 weeks (Borcusa and Iacono, 2007). All participants were re-scanned 24 months after ( $\pm$  1.34), using the same acquisition protocol (see below).

The study was approved by the Research Ethics Board of Hospital de Sant Pau in Barcelona and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects gave written informed consent after a full explanation of the study protocol.

### 2.2. MRI data acquisition

Magnetic resonance imaging (MRI) was obtained using a 3T Philips Achieva facility (software version 2.1.3.2), three-dimensional shortest echo scans (TR = 6.7 ms, TE = 3.2 ms, 170 slices, Voxel size =  $1 \times 1 \times 1.2$  mm, image dimensions =  $288 \times 288 \times 170$ ; acquisition matrix:  $256 \times 240$  and field of view =  $256 \times 256 \times 204$  mm, slice thickness = 1.2 mm). Data image were 3D-MPRAGE whole brain sequence, with a sagittal slice orientation, T1 contrast enhancement, flip angle 8° grey matter as a reference tissue, and TFE shots = 218. A specialized neuroimaging engineer carried out all technical procedures. All participants were scanned twice, at baseline and at the end of follow-up, with the same scanning protocol.

### 2.3. Imaging analysis

VBM analysis was performed using SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) in a MATLAB R2015a environment (Math-Works, Natick, MA, USA). First, sMRI images were segmented into GM, WM and cerebrospinal fluid (CSF) using standard segmentation model in SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/SPM12>). Second, with the GM and WM segmented images an accurate template was generated using the diffeomorphic anatomical registration using exponentiated Lie algebra technique [DARTEL] (Ashburner, 2007). Afterwards, an initial affine registration of the DARTEL templates to the tissue probability maps to create warped images was carried out. Images were then modulated to guarantee that relative volumes of GM/WM were preserved following the spatial normalization procedure. Finally, images were smoothed with an 8 mm full width at half maximum isotropic Gaussian kernel. Spatial pre-processing, smoothed, modulated normalized GM and WM datasets were used to perform

statistical analysis. Absolute threshold mask of 0.2 was applied to the grey and white matter images respectively.

In the longitudinal pre-processing, pairwise longitudinal registration to generate the subject average and the Jacobian difference was run for each individual and average was segmented into tissues. Afterwards we performed the following independent processes: 1) we run DARTEL to align grey and white matter images from all subjects together and 2) using ImCalc, we computed the multiplication of the native space segmented images with the Jacobian differences, and we divided the result by the time difference to give the rate of atrophy. Finally, we normalized and smoothed the results obtained in 2) using the DARTEL template and flow fields obtained in 1).

2.4. Statistical analysis

Demographics and clinical variables were analysed with the IBM SPSS Statistics for Windows. Version 22.0 (IBM Corp.). Parametric (*t*-test and ANOVA) and non-parametric (chi-square) tests were used as appropriate. Two-tailed levels of significance (*p* < 0.05) were used in these analyses.

Whole-brain two-sample *t*-test as implemented in SPM12 was carried out to explore differences between groups (FED vs HC) at baseline. Age, sex and total intracranial volume (TIV) were entered as covariates of no interest into the general linear model (GLM) analyses. We decided to use quadratic measures of age and TIV covariates (sqAge and sqTIV) due to the non-linear relationship with the outcome variable.

For longitudinal analysis VBM with SPM12, two full factorial models (one for WM and one for GM) were applied to study group differences and time effects. Furthermore, to investigate the impact of suffering recurrences in the group of patients, two full factorial analyses were run with two factors: time (baseline and follow-up scanners) and recurrences ('yes' or 'no'), together with interaction contrasts for GMV and WMV. These analyses also included age and TIV as covariates. In order to display all the findings homogeneously, WFU Pick atlas tool (TD labels atlas) from SPM12 was used. To localize approximate corresponding WM tracts, the John Hopkins University (JHU) DTI-based white-matter atlas was consulted as well as the MRI/DTI Atlas of the Human Brain in the ICBM-152 space (Oishi et al., 2010).

All neuroimaging results were considered significant if they survived whole-brain FWE correction (FWE *p* < 0.05) and an extent threshold of 10 voxels.

3. Results

3.1. Clinical and demographic variables

Table 1 shows demographic and clinical characteristics of FED patients and healthy controls. Groups were comparable in age, sex, years of schooling, intelligence quotient estimation (IQ) measured with the Vocabulary Subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV; Wechsler, 2008) and TIV. As expected, patients had significantly higher baseline HDRS-17 score compared to controls (*t* = -19.315; *df* = 51; *p* < 0.0001). In the patients' sample, remission (HDRS-17 < 8) was achieved by a 78.5% of patients as early as the third month (H3m), which was maintained during the first year of follow-up. From then, 45.5% of patients suffered at least a new episode. Table 1 also displays a description of treatment regimes at the end of follow-up (drugs were administered at recommended therapeutic doses).

3.2. Voxel-based morphometry (VBM) between FED and HC at baseline

Whole brain two-sample *t*-test between FED and healthy controls showed no significant results for GMV. Regarding WMV, right and left prefrontal cortex (which would correspond to anterior corona radiata) showed significant reductions in FED compared to HC. All results were FWE corrected (see Table 2 and Fig. 1 for detailed anatomical regions).

Table 1

Demographics and clinical characteristics of healthy controls and First-episode depressed patients. Values represent mean and standard deviation (SD) or otherwise specified.

	Healthy controls (n = 33)	First episode (n = 33)	Statistic (F/χ <sup>2</sup> )	p-value
Age	39.15 (11.2)	38.3 (10.20)	0.27	0.8
Sex (no. of Female/Male)	17/16	20/13	0.55	0.6
Education (in years)	14 (2.4)	14.35 (2.7)	0.49	0.6
IQ estimation	104.1 (11.4)	102.7 (12.1)	0.48	0.6
HDRS-17 scores				
At baseline	1(1.6)	23.18 (4.9)		
At 1 month	NA	10.3 (5.6)		
At 3 months	NA	4.9 (4.7)		
At 6 months	NA	3.4 (4.1)		
At 12 months	NA	2.9 (4.7)		
At 24 months	NA	4 (5.6)	11.54	<0.001
Age at onset	NA	39.5 (10.4)		NA
Response at 12 months (%)		87.7 (19.6)		
Response at 24 months (%)		82.2 (24.8)		
TIV	1376	1392	0.89	0.63

HDRS-17 = Hamilton Depression Rating Scale 17 items; NA = Not applicable; TIV = Total intracranial volume.

Table 2

Regions of whole-brain voxel-based morphometry two-sample *t*-test with significant white matter (WM) volume decreases between healthy controls and first-episode depressed patients. Sex, squared age (sqAge) and squared total intracranial volume (sqTIV) were used as covariates and all the results were whole-brain FWE corrected (*p* < 0.05). Extent threshold = 30 voxels.

Brain Region	Hemisphere	MNI coordinates			t-value	Cluster size
		x	y	z		
Anterior corona radiata	Left	-17	23	12	6.02	1480
Anterior PFC* (BA 10, WM)	Right	26	48	11	5.69	93

MNI = Montreal Neurological Institute; PFC = prefrontal cortex; BA = Brodmann area; WM = White matter. Brain areas are shown using JHU white matter atlas and, for anatomical guidance, the brain parcellation overlaid maps on ICBM-152 space (Oishi et al, 2010).

\* This region corresponds right superior frontal gyrus WM.

3.3. Full factorial VBM of group (FED vs HC) time (baseline and follow-up)

The sample for this analysis was 27 FED and 17 HC due to missing data (either clinical or imaging data). There were no significant differences at baseline between dropouts and included patients (data not shown). Grey and white matter whole-brain comparisons at follow-up did not show significant differences in none of the groups, i.e., paired *t*-tests between baseline and follow-up scans were not significantly different in the group of FED patients or in HC. No differences were found when comparing FED and HC at follow-up.

3.4. Full factorial analysis of recurrences time

Among patients, 12 were classified as non-recurrent and 15 as recurrent FED patients at the end of the follow-up (i.e., patients who suffered relapses or recurrences). Recurrent and non-recurrent FED patients were comparable in gender, age, age at onset and HDRS-17 at baseline (Table 3). After 12 months of follow-up both groups showed similar scores on the HDRS-17 and on the percentage of change. At the end of follow-up, recurrent patients who had suffered new episodes in

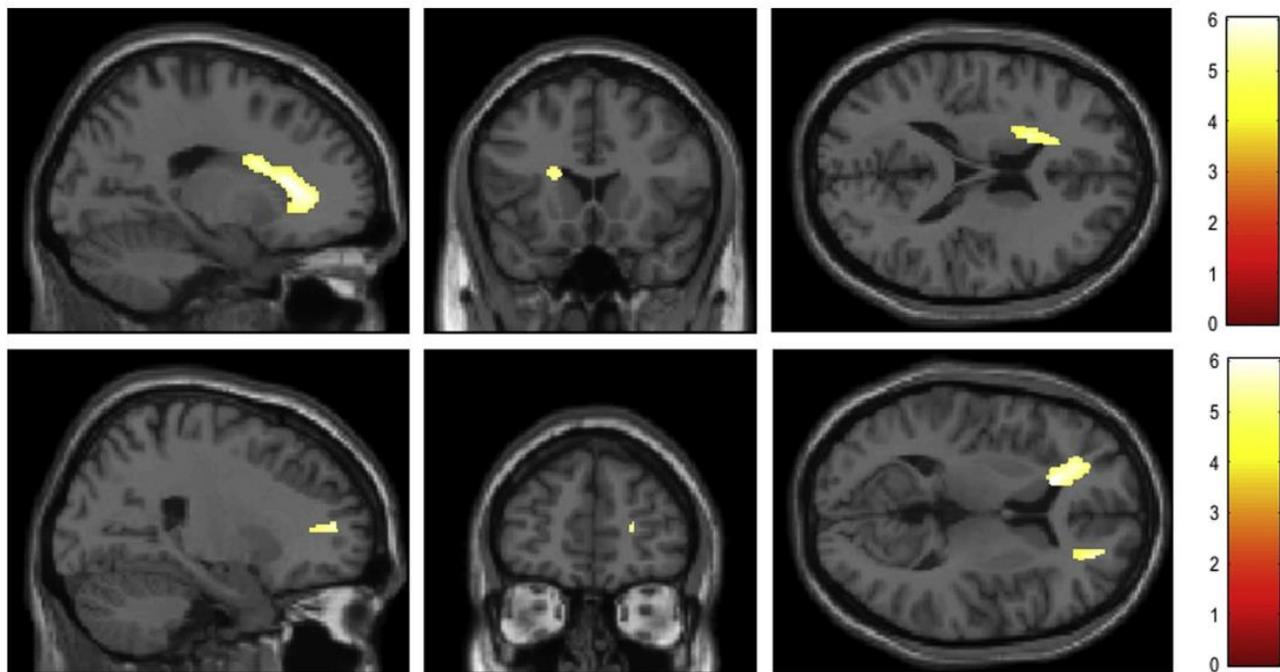


Fig. 1. Significant clusters of white matter volumes on whole-brain analysis between first episode depressed (FED) patients and healthy controls (FWE-corrected,  $p < 0.05$ ).

**Table 3**  
Comparison of demographics and clinical variables between non-recurrent and recurrent patients at baseline and after two years of follow-up.

	Non-recurrent FED (n = 12)	Recurrent FED (n = 15)	p-value
Gender (F/M)	9/3	6/9	0.1
Age	42.3(9.7)	36.8(8.9)	0.1
Age at onset	41.7(9.6)	36.5(8.9)	0.2
TIV	1383.7(105.5)	1448.1(96.8)	0.1
HDRS-17 at baseline	24.4(5.5)	23.3 (4.8)	0.6
HDRS-17 at 12 months	2.83 (4.4)	3.67 (5.7)	0.7
HDRS-17 at 24 months	2.01(3.3)	6.5(7.2)	0.047
Number of episodes at follow-up	1(0)	2.5(0.8)	<0.0001
Percentage of improvement at 12 months	90.35(15.6)	84.6(23.7)	0.9
Percentage of improvement at 24 months	91.3(12.1)	71.3(31.7)	0.04

Note: Values represent mean(SD). HDRS-17 = Hamilton Depression Rating Scale 17 items; HC = Healthy controls; FED = First-episode depression; NA = Not applicable; TIV = Total intracranial volume.

the last year showed a lower percentage of change from baseline compared to non-recurrent.

There were no significant results in the GMV full factorial analysis. With regard to WMV, there was a significant effect of recurrences: white matter volumes were increased in those patients who suffer recurrences after two years of follow-up in left posterior corona radiata and in right posterior thalamic radiation, embracing also the inferior fronto-occipital tract (see Table 4 and Fig. 2).

**4. Discussion**

The current longitudinal VBM-based MRI study provides new evidence on brain structural changes, which occur during a first depressive

**Table 4**  
Whole-brain voxel-based morphometry full-factorial analysis (group × time) showing increases in recurrent FED patients compared to non-recurrent FED patients in a 24-month follow-up. Squared age (sqAge) and squared total intracranial volume (sqTIV) were used as covariates and all the results were whole-brain FWE corrected ( $p < 0.05$ ). Extent threshold = 10 voxels.

Brain region	Hemisphere	MNI coordinates			t-value	Cluster size
		x	y	z		
Posterior Corona Radiata	Left	-32	-56	30	7.04	610
Posterior Thalamic Radiation	Right	35	-32	17	6.23	131

FED = first-episode depression; FWE = family-wise error; WM = white matter. Brain areas are shown using JHU white matter atlas or ICBM-152 space atlas if needed.

episode and subsequent recurrences. Our findings reveal that patients with a first episode have WM volume decrements in the surrounding areas of the right superior frontal gyrus and the anterior corona radiata, compared to healthy controls. After 2-year follow-up, these baseline differences seem to vanish, as if they were normalized with treatment (or due to lack of enough statistical power). Strikingly, the analysis of illness trajectories during the follow-up, show that patients who suffered recurrences have enlarged WM volumes surrounding the parietal and superior temporal gyri, corresponding to left posterior corona radiata, and right posterior thalamic radiation (as well as right inferior fronto-occipital fascicle). By contrast, no differences in GMV were observed between groups either at baseline or at follow-up.

These findings might suggest that studies of WM volume are of special interest to establish the pathogenesis of MDD because alterations of neurons may influence white matter volume to a greater extent than GM volume. In this respect, white matter shrinking within frontal brain areas could be an initial predisposing factor for MDD, which could have been reverted after antidepressant treatment in the follow-up. It is noteworthy that these decrements at baseline were observed without

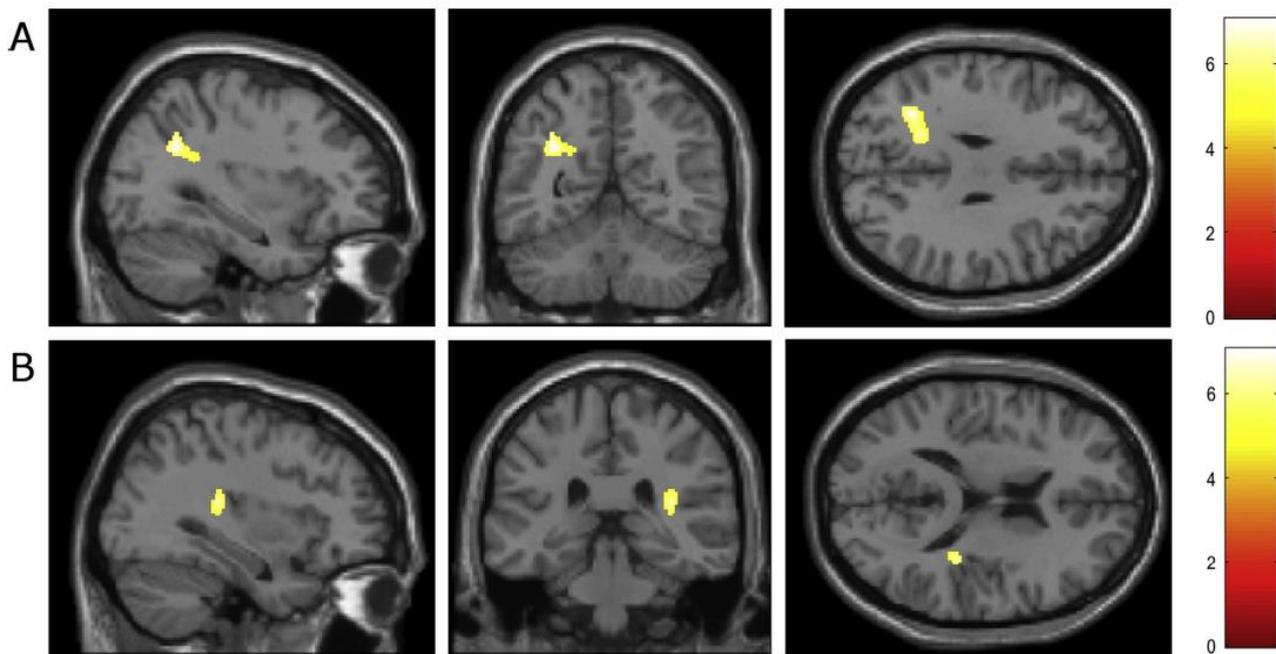


Fig. 2. Significant clusters of white matter volumes on whole-brain analysis between recurrent and non-recurrent patients at baseline (FWE-corrected,  $p < 0.05$ ): A) Left posterior corona radiata and B) right superior corona radiata.

the potentially confounding interference of medication or previous episodes. By contrast, no differences in GM reached family-wise error correction, in disagreement with some of the existing literature (Zhang et al., 2016). It is possible that GM decrements occur later in time or alternatively, it could be explained by some clinical and demographic characteristics of our sample.

The longitudinal full factorial analysis of patients and healthy controls did not reveal significant decrements or increments between groups after two years. But one has to bear in mind that patients showed a similar illness course during the first year and some of them started to suffer relapses after one year of follow-up. Therefore, the analysis at two years of follow-up may have hindered the observation of progressive brain alterations along time, as brain volume seems not to be static. In addition patients received medication with impressive good response along the study period, thus it cannot be discarded a protective effect on brain structures.

The present results are partly in accordance with previous studies on FED, as we did not find grey matter but white matter alterations in prefrontal areas. A voxel-wise meta-analysis on first episode depression medication-naïve patients showed widespread alterations in the frontal grey matter including the superior frontal gyrus, middle frontal gyrus (MFG) and paracentral lobule (Peng et al., 2016b). Unfortunately, none of these studies explored white matter volumes, so it is difficult to interpret whether GM and WM characteristics in FED patients represent common underpinnings of MDD pathophysiology.

White matter in FED has been investigated by means of Diffusion Tensor Imaging (DTI; see Chen et al., 2017 for a meta-analysis). The pooled studies unveiled significant reductions of fractional anisotropy (FA, the common measure of WM integrity) in the body of corpus callosum, bilateral anterior limb of the internal capsule, right inferior temporal gyrus and right superior frontal gyrus in patients compared to healthy controls. Our findings are congruent with these previous studies (Liu et al., 2016; Srivastava et al., 2016), even though there is, however, scarce evidence of VBM studies of WM volumes in FED patients. Therefore, the study of white matter by VBM might still provide a valuable measure of white matter alterations in the pathogenesis of MDD.

The novelty of the present study is its prospective nature given that literature on longitudinal FED is still scarce. Although a recent meta-analysis concludes that the investigation of FED in longitudinal studies may help elucidating the core pathophysiology of this disease and evaluating the trajectory of the early impact of FED on the brain, few efforts have been addressed in this regard. Therefore, this study is one of the firsts, and strikingly, early differences seem to affect white matter but not grey matter volumes. Posterior white matter regions had already been found to be altered in MDD and specifically in FED when compared to healthy controls (Guo et al., 2012; Liao et al., 2013), particularly in the posterior thalamic radiation and the inferior fronto-occipital fasciculus. The reasons for the counter-intuitively increased white matter volume in recurrent patients compared non-recurrent are unclear. However, previous works have already reported that MDD patients exhibited a significantly greater volumes of FA; the study by Wang et al. (2014) found that medication-naïve MDD patients showed increased mean FA suggesting a potential compensatory regeneration of nerve fibres, which may occur in the early course of MDD development. Accordingly, Cheng et al. (2014) reported that white matter alterations could be delineated by and early or late onset, where early onset MDD patients showed increments in the WM of the corpus callosum, corticospinal midbrain and inferior fronto-occipital fasciculus. These findings are partly in agreement with our findings, as white matter differences seem to account for differences in the illness course. Such WM increments have been interpreted as a compensatory strategy via an inflammatory response, provided that, as explained in another work (Qiu et al., 2014), in the early stage of inflammation, astrocytes (which comprise the most abundant and diverse type of glial cells (Lundgaard et al., 2014)) can be activated by proinflammatory cytokines and lead to astrocyte proliferation, increasing white matter volume (Liberto et al., 2004), which embrace the efforts to recover previous efficient brain functioning. However, it is worth mentioning that, recurrent patients showed bigger TIV compared to non-recurrent patients, which may account for the differences in WM volumes. Even so VBM analyses were controlled for intracranial volume, as suggested by Whitwell et al. (2001) to reduce interimage differences in longitudinal

studies, so differences in WM could not necessarily be attributed to TIV differences.

The study has several limitations that need to be mentioned. First of all, the sample size is relatively small especially in the follow-up, although it is medium size with respect to previous works. Compelling evidence has suggested that it is of some importance to consider sex effects (Kronmüller et al., 2008), but the resulting groups would have been too small. In any case, both groups were comparable in terms of gender. As already mentioned above, some of the patients' characteristics may account for the present findings, however the small sample size limited further analyses to investigate whether age at onset, response rates or gender could have accounted for other results.

In conclusion, the first result of the present study gives support to the presence of white matter alterations in early stages of MDD, affecting prefrontal regions. Such WM decrements dissipated throughout the follow-up, suggesting that they might be related to depressive state and thus resolved with an early intervention. The other main finding is the increment of WM in recurrent patients, which could represent compensatory effects to cope with the disease. In future studies, larger and longer follow-up of FED patients should be performed, so as to unveil many of the open questions.

#### Author statements

#### Contributors

MJP, JDA, EA and VP conceived the idea and designed the protocol for the present study. MCS, JDA and DP performed the selection of the patients, and were responsible of their treatment and follow-up. MCS and MSB managed MRI data collection and analyses under the supervision of YVG and MJP. MCS and MV managed the literature searches and clinical data collection. YVG and EV took part in longitudinal data analyses, and helped in the interpretation of the results. MCS wrote the first version of the manuscript. All authors contributed to the writing of the final version and gave their approval to the manuscript.

#### Role of funding sources

This study was supported by the Spanish FIS grant (PI13/01057), and partly funded by the European Regional Development Fund (ERDF) and by CERCA Programme (Generalitat de Catalunya). M.J.P. is funded by the Ministerio de Ciencia e Innovación of the Spanish Government and by the Instituto de Salud Carlos III through a "Miguel Servet II" research contract (CP16/00020), from the National Research Plan de I + D + I 2016–2019, co-financed by the ERDF. M.C.S. is funded by a predoctorate programme PFIS (FI14/00201).

None of the funding institutions had further role in the study design; or in the collection, analysis and interpretation of data; or in the decision to submit the paper for publication.

#### Conflict of interest

EA has received consulting and educational honoraria from Servier, Eli Lilly, Lundbeck and Pfizer and has participated as main local investigator in clinical trials for Eli Lilly, Bristol-Myers and also as national coordinator of clinical trials for Servier and Lundbeck. VP has received educational honoraria from the following pharmaceutical companies: Sanofi-Aventis, Lundbeck, Pfizer, and has led clinical trials for Janssen and Lundbeck. The rest of authors declare no conflicts of interest with this work.

#### Acknowledgements

We thank Dr. Joan Trujols for his insightful comments on this article and his selfless support, as well as all the participants in this study.

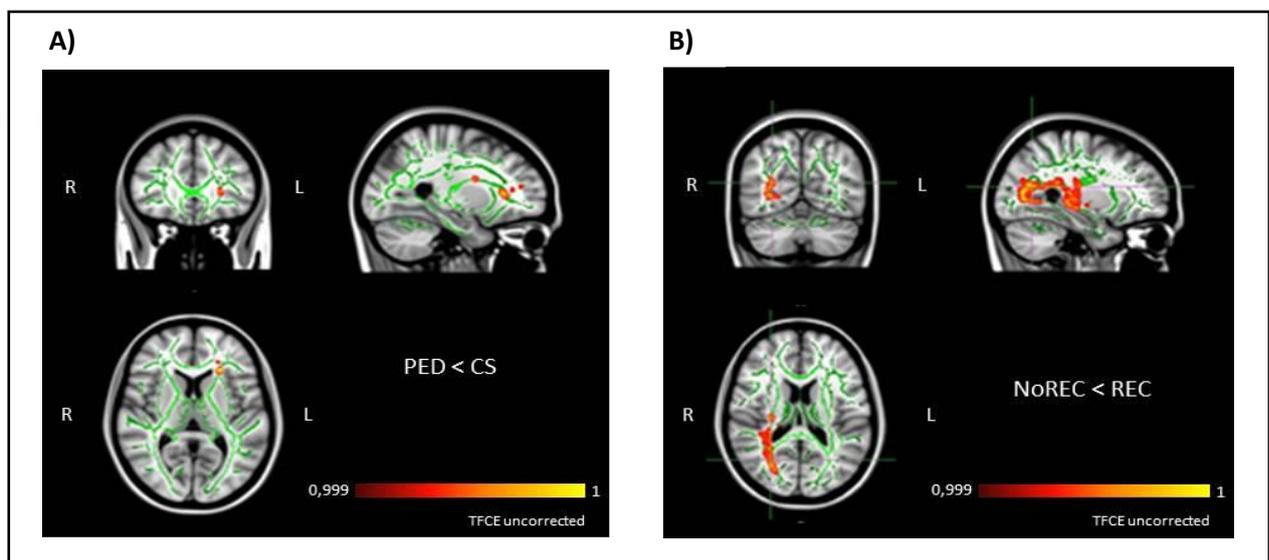
#### References

- Ashburner, J., 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38, 95–113.
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., Yücel, M., 2012. Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J. Affect. Disord.* 138, 9–18.
- Burcusa, S.L., Iacono, W.G., 2007. Risk for recurrence in depression. [Review] [122 refs]. *Clin. Psychol. Rev.* 27, 959–985.
- Chen, G., Guo, Y., Zhu, H., Kuang, W., Bi, F., Ai, H., Gu, Z., Huang, X., Lui, S., Gong, Q., 2017. Intrinsic disruption of white matter microarchitecture in first-episode, drug-naïve major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 76, 179–187.
- Cheng, Y., Xu, J., Yu, H., Nie, B., Li, N., Luo, C., Li, H., Liu, F., Bai, Y., Shan, B., Xu, L., Xu, X., 2014. Delineation of early and later adult onset depression by diffusion tensor imaging. *PLoS One* 9, e112307.
- Cheng, Y.Q., Xu, J., Chai, P., Li, H.J., Luo, C.R., Yang, T., Li, L., Shan, B.C., Xu, X.F., Xu, L., 2010. Brain volume alteration and the correlations with the clinical characteristics in drug-naïve first-episode MDD patients: a voxel-based morphometry study. *Neurosci. Lett.* 480, 30–34.
- Frodl, T., Jäger, M., Smajstrlova, I., Born, C., Bottlender, R., Palladino, T., Reiser, M., Möller, H.J., Meisenzahl, E.M., 2008a. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J. Psychiatry Neurosci.* 33, 423–430. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.007>.
- Frodl, T.S., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jäger, M., Scupin, I., Reiser, M., Möller, H.J., Meisenzahl, E.M., 2008b. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 1156–1165.
- Guo, W.B., Liu, F., Xue, Z.M., Gao, K., Wu, R.R., Ma, C.Q., Liu, Z.N., Xiao, C.Q., Chen, H.F., Zhao, J.P., 2012. Altered white matter integrity in young adults with first-episode, treatment-naïve, and treatment-responsive depression. *Neurosci. Lett.* 522, 139–144.
- Han, K.M., Choi, S., Jung, J., Na, K.S., Yoon, H.K., Lee, M.S., Ham, B.J., 2014. Cortical thickness, cortical and subcortical volume, and white matter integrity in patients with their first episode of major depression. *J. Affect. Disord.* 155, 42–48.
- Hayashi, K., Yoshimura, R., Kakeda, S., Kishi, T., Abe, O., Umene-Nakano, W., Katsuki, A., Hori, H., Ikenouchi-Sugita, A., Watanabe, K., Ide, S., Ueda, I., Moriya, J., Iwata, N., Korogi, Y., Kubicki, M., Nakamura, J., 2014. COMT Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with white matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 10, 1183–1190.
- Jiang, W., Gong, G., Wu, F., Kong, L., Chen, K., Cui, W., Ren, L., Fan, G., Sun, W., Ma, H., Xu, K., Tang, Y., Wang, F., 2015. The papez circuit in first-episode, treatment-naïve adults with major depressive disorder: combined atlas-based tract-specific quantification analysis and voxel-based analysis. *PLoS One* 10, e0126673.
- Kronmüller, K.T., Pantel, J., Götz, B., Köhler, S., Victor, D., Mundt, C., Magnotta, V.A., Giesel, F., Essig, M., Schröder, J., 2008. Life events and hippocampal volume in first-episode major depression. *J. Affect. Disord.* 110, 241–247.
- Liao, Y., Huang, X., Wu, Q., Yang, C., Kuang, W., Du, M., Lui, S., Yue, Q., Chan, R., Kemp, G., Gong, Q., 2013aaa. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *J. Psychiatry Neurosci.* 38, 49–56.
- Liberto, C.M., Albrecht, P.J., Herx, L.M., Yong, V.W., Levison, S.W., 2004. Pro-regenerative properties of cytokine-activated astrocytes. *J. Neurochem.* 89, 1092–1100.
- Liu, X., Watanabe, K., Kakeda, S., Yoshimura, R., Abe, O., Ide, S., Hayashi, K., Katsuki, A., Umene-Nakano, W., Watanabe, R., Ueda, I., Nakamura, J., Korogi, Y., 2016. Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in drug-naïve patients with major depressive disorder: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Br. J. Psychiatry* 208, 585–590.
- Lu, Y., Shen, Z., Cheng, Y., Yang, H., He, B., Xie, Y., Wen, L., Zhang, Z., Sun, X., Zhao, W., Xu, X., Han, D., 2017. Alterations of white matter structural networks in first episode untreated major depressive disorder with short duration. *Front. Psychiatry* 8, 1–10.
- Lundgaard, I., Osório, M.J., Kress, B.T., Sanggaard, S., Nedergaard, M., 2014. White matter astrocytes in health and disease. *Neuroscience* 276, 161–173.
- Mathers, C.D., Loncar, D., 2006. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 3, 2011–2030.
- Oishi, K., Faria, A.V., van Zijl, P.C., Mori, S., 2010. *MRI Atlas of Human White Matter*, 2nd ed. Elsevier.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Peng, W., Chen, Z., Yin, L., Jia, Z., Gong, Q., 2016a. Essential brain structural alterations in major depressive disorder: a voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naïve patients. *J. Affect. Disord.* 199, 114–123.
- Peng, W., Chen, Z., Yin, L., Jia, Z., Gong, Q., 2016b. Essential brain structural alterations in major depressive disorder: a voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naïve patients. *J. Affect. Disord.* 199, 114–123.
- Qiu, L., Lui, S., Kuang, W., Huang, X., Li, J., Li, J., Zhang, J., Chen, H., Sweeney, J.A., Gong, Q., 2014. Regional increases of cortical thickness in untreated, first-episode major depressive disorder. *Transl. Psychiatry* 4, e378.
- Ramezani, M., Abolmaesumi, P., Tahmasebi, A., Bosma, R., Tong, R., Hollenstein, T., Harkness, K., Johnsrude, I., 2015. Fusion analysis of first episode depression: where brain shape deformations meet local composition of tissue. *NeuroImage Clin.* 7, 114–121.
- Schmaal, L., Hibar, D.P., Sämann, P.G., Hall, G.B., Baune, B.T., Jahanshad, N., Cheung,

- J.W., Van Erp, T.G.M., Bos, D., Ikram, M.A., Vernooij, M.W., Niessen, W.J., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H.J., Janowitz, D., Bülow, R., Selonke, M., Völzke, H., Grotegerd, D., Dannlowski, U., Arolt, V., Opel, N., Heindel, W., Kugel, H., Hoehn, D., Czisch, M., Couvy-Duchesne, B., Rentería, M.E., Strike, L.T., Wright, M.J., Mills, N.T., De Zubicaray, G.I., McMahon, K.L., Medland, S.E., Martin, N.G., Gillespie, N.A., Goya-Maldonado, R., Gruber, O., Krämer, B., Hatton, S.N., Lagopoulos, J., Hickie, I.B., Frodl, T., Carballedo, A., Frey, E.M., Van Velzen, L.S., Penninx, B.W.J.H., Van Tol, M.J., Van der Wee, N.J., Davey, C.G., Harrison, B.J., Mwangi, B., Cao, B., Soares, J.C., Veer, I.M., Walter, H., Schoepf, D., Zurowski, B., Konrad, C., Schramm, E., Normann, C., Schnell, K., Sacchet, M.D., Gotlib, I.H., MacQueen, G.M., Godlewska, B.R., Nickson, T., McIntosh, A.M., Pappmeyer, M., Whalley, H.C., Hall, J., Sussmann, J.E., Li, M., Walter, M., Aftanas, L., Brack, I., Bokhan, N.A., Thompson, P.M., Veltman, D.J., 2017. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA major depressive disorder working group. *Mol. Psychiatry* 22, 900–909.
- Schmaal, L., Veltman, D.J., van Erp, T.G.M., Sämann, P.G., Frodl, T., Jahanshad, N., Loehrer, E., Tiemeier, H., Hofman, A., Niessen, W.J., Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Wittfeld, K., Grabe, H.J., Block, A., Hegenscheid, K., Völzke, H., Hoehn, D., Czisch, M., Lagopoulos, J., Hatton, S.N., Hickie, I.B., Goya-Maldonado, R., Krämer, B., Gruber, O., Couvy-Duchesne, B., Rentería, M.E., Strike, L.T., Mills, N.T., de Zubicaray, G.I., McMahon, K.L., Medland, S.E., Martin, N.G., Gillespie, N.A., Wright, M.J., Hall, G.B., MacQueen, G.M., Frey, E.M., Carballedo, A., van Velzen, L.S., van Tol, M.J., van der Wee, N.J., Veer, I.M., Walter, H., Schnell, K., Schramm, E., Normann, C., Schoepf, D., Konrad, C., Zurowski, B., Nickson, T., McIntosh, A.M., Pappmeyer, M., Whalley, H.C., Sussmann, J.E., Godlewska, B.R., Cowen, P.J., Fischer, F.H., Rose, M., Penninx, B.W.J.H., Thompson, P.M., Hibar, D.P., 2016. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA major depressive disorder working group. *Mol. Psychiatry* 21, 806–812.
- Soriano-Mas, C., Hernández-Ribas, R., Pujol, J., Urretavizcaya, M., Deus, J., Harrison, B.J., Ortiz, H., Lpez-Sol, M., Menchn, J.M., Cardoner, N., 2011. Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression. *Biol. Psychiatry* 69, 318–325.
- Srivastava, S., Bhatia, M.S., Bhargava, S.K., Kumari, R., Chandra, S., 2016. A diffusion tensor imaging study using a voxel-based analysis, region-of-interest method to analyze white matter abnormalities in first-episode, treatment-naïve major depressive disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 28, 131–137.
- Wang, Y., Xu, C., Zhang, A., Zuo, X.-N., Gao, Q., Li, X., Liu, Z., Cao, X., Zhang, K., 2014. White matter abnormalities in medication-naïve adult patients with major depressive disorder: tract-based spatial statistical analysis. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 35, 697–702.
- Wechsler, D., 2008. Wechsler adult intelligence scale (WAIS-IV). Technical and Interpretive Manual, Fourth ed. Pearson, San Antonio, TX.
- Whitwell, J.L., Crum, W.R., Watt, H.C., Fox, N.C., 2001. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 22, 1483–1489.
- Williams, J.B., 1988. A structured interview guide for the Hamilton depression rating scale. *Arch. Gen. Psychiatry* 45, 742–747.
- Yang, X.H., Wang, Y., Huang, J., Zhu, C.Y., Liu, X.Q., Cheung, E.F.C., Xie, G.R., Chan, R.C.K., 2015. Increased prefrontal and parietal cortical thickness does not correlate with anhedonia in patients with untreated first-episode major depressive disorders. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 234, 144–151.
- Yuan, Y., Zhang, Z., Bai, F., Yu, H., You, J., Shi, Y., Qian, Y., Liu, W., Jiang, T., 2009. Larger regional white matter volume is associated with executive function deficit in remitted geriatric depression: an optimized voxel-based morphometry study. *J. Affect. Disord.* 115, 225–229.
- Zhang, H., Li, L., Wu, M., Chen, Z., Hu, X., Chen, Y., Zhu, H., Jia, Z., Gong, Q., 2016. Brain gray matter alterations in first episodes of depression: a meta-analysis of whole-brain studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 60, 43–50.
- Zimmerman, M., Martínez, J.H., Young, D., Chelminski, I., Dalrymple, K., 2013. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *J. Affect. Disord.* 150, 384–388.

## 5.2 Anexo con resultados no publicados (estudio 2)\*

A la luz de los resultados del segundo estudio, se realizó un análisis de tensores de difusión (DTI) con el objetivo de contrastar los hallazgos en sustancia blanca mediante VBM, comparando los PED con los controles sanos, y un análisis longitudinal comparando los PED recurrentes con los no recurrentes. Los resultados revelaron consistentemente una disminución en la anisotropía funcional (AF) en los PED en comparación con los CS en la corona radiada anterior a nivel basal ( $p$  no corregida  $< 0.001$ ) (Figura 2A). A nivel longitudinal, los PED recurrentes mostraron un mayor volumen de sustancia blanca en la radiación talámica posterior derecha y en el tracto fronto-occipital inferior también consistente con los resultados de la morfometría ( $p$  no corregida  $< 0.001$ ), además de mostrar otras áreas que no alcanzaban la significación en la VBM (Figura 2B).



**Figura 2.** Análisis DTI de cerebro completo. En verde aparece el esqueleto que mapea los tractos para el análisis (TBSS). En la imagen superior (A) se muestran las regiones de los tractos con menor anisotropía funcional (AF) en el contraste PED < CS a nivel basal (las áreas significativas aparecen en rojo, TFCE no corregido  $p < 0.001$ ). En la imagen inferior (B) se muestran las regiones de los tractos con menor AF en el contraste longitudinal No recurrentes < Recurrentes (TFCE no corregido  $p < 0.001$ ).

\* **NOTA:** Estos resultados fueron remitidos a los revisores y al editor de la revista durante el proceso de revisión, pero, aunque fueron aceptados como muestra de la consistencia de los resultados, a decisión del editor, finalmente no se incluyeron en la versión final del artículo.



# DISCUSIÓN



## 6.-DISCUSIÓN

---

Pese al creciente número de estudios de neuroimagen estructural en depresión publicados en los últimos años, no existe un consenso global sobre las áreas implicadas a lo largo del curso de la enfermedad. Muchos de los estudios son de corte transversal lo que imposibilita obtener un buen valor pronóstico del curso del trastorno y no tienen en cuenta potenciales factores confusores como el número de episodios previos o el tratamiento psicofarmacológico que podrían alterar los volúmenes cerebrales. Además, muy pocos han considerado el estudio volumétrico de sustancia blanca, un componente que podría ser determinante en el conjunto de cambios biológicos asociados al debut y al curso evolutivo de esta enfermedad. Esta tesis tenía como objetivo identificar las estructuras cerebrales que pudieran estar alteradas en las etapas más tempranas de los episodios depresivos y actuar como biomarcadores evolutivos del trastorno, así como identificar las estructuras que sufrirían cambios durante el curso de la enfermedad al hilo de la aparición de recurrencias.

### **Estudio 1**

El primer trabajo de esta tesis representa el primer estudio publicado en la literatura sobre el volumen habenuar de pacientes con TDM en diferentes estadios de la enfermedad. Nuestros resultados no apoyan la presencia de un decremento del volumen total de la habénula en pacientes con depresión unipolar en ninguno de sus estadios, incluso entre aquellos con una enfermedad caracterizada por múltiples episodios o larga historia de refractariedad al tratamiento. Aun así, las mujeres con un primer episodio depresivo presentaron un mayor volumen de sustancia blanca (SB) habenuar en comparación con mujeres sanas o con una depresión crónica resistente al tratamiento. Resulta interesante que estos hallazgos se mantenían al controlar por los potenciales efectos de la carga total de medicación o del volumen intracraneal total en los análisis.

La aparente ausencia de alteraciones en el volumen total de la habénula en los pacientes de nuestra muestra es consistente con los resultados de estudios previos centrados en depresión unipolar, aunque estos no habían puesto el acento en el estadio de la enfermedad. Por ejemplo, Savitz y colaboradores sólo encontraron diferencias volumétricas en aquellos pacientes con un trastorno bipolar sin medicar y no en pacientes con depresión unipolar. Lawson y colaboradores, por su parte, encontraron diferencias en la activación de este núcleo en los pacientes con depresión unipolar que eran sometidos a una prueba de condicionamiento aversivo, pero no existían diferencias de volumen con respecto a los sujetos controles (Lawson et al., 2017; Savitz et al., 2011). Únicamente un estudio previo basado en un examen post-mortem reportaba menores volúmenes habenuares en pacientes depresivos, si bien se trataba de una muestra heterogénea que incluía pacientes con trastornos afectivos tanto bipolares como unipolares (Ranft et al., 2010). En consonancia con nuestros resultados, en un reciente estudio publicado en 2017 posterior al

primer trabajo incluido en esta tesis, tampoco se hallaron diferencias en el volumen total de la habénula en los pacientes depresivos en comparación con los controles sanos (Schmidt et al., 2017).

Sin embargo, el rol de la habénula en la depresión parece muy consistente desde el punto de vista funcional puesto que diversos estudios coinciden en señalar una hiperactivación entre pacientes depresivos, aunque parece que esta alteración no presenta un correlato a nivel volumétrico cuando nos centramos en la depresión unipolar (Caldecott-Hazard et al., 1988; Gass et al., 2014; Roiser et al., 2009; Lawson et al., 2014; Mirrione et al., 2014; Morris et al., 1999). Este rol se ve reforzado por la publicación del caso de un paciente con TDM resistente que alcanzó la remisión tras serle implantando un estimulador cerebral profundo en la habénula, presumiblemente al lograr la supresión de dicha hiperactivación (Sartorius et al., 2010b). Por lo tanto, a la luz de todos estos hallazgos y de nuestros propios resultados, la habénula parece ser una estructura importante para la fisiopatología de la depresión, con cambios a nivel funcional, pero sin diferencias en el volumen total independientemente del estadio de la enfermedad, al menos en depresión unipolar.

Por otro lado, el estudio de potenciales diferencias en el volumen de la habénula en depresión en función del sexo biológico se basó en múltiples trabajos que sugerían un claro dimorfismo sexual en esta estructura (Caldwell et al., 2007; Wagner et al., 1998). Estas diferencias sexo-dependientes provienen del efecto de los estrógenos en los receptores presentes en esta estructura, que facilitan así la receptividad sexual femenina. Algunos estudios centrados en el ámbito de depresión han reportado diferencias significativas en el volumen habenular sólo tras segregar la muestra por sexos, pero en direcciones opuestas (Savitz et al., 2011; Schmidt et al., 2017). En análisis secundarios, Savitz y colaboradores observaron menores volúmenes de la habénula derecha en mujeres con depresión respecto a mujeres sanas (Savitz et al., 2011). En otro trabajo posterior a la publicación del primer artículo de esta tesis también centrado en pacientes depresivos, Schmidt y colaboradores hallaron mayores volúmenes relativos bihemisféricos en la habénula de mujeres con depresión y en la habénula de pacientes no medicados con depresiones en etapas tempranas (Schmidt et al., 2017). Las inconsistencias entre estos resultados podrían deberse precisamente a variables asociadas al estadio de la enfermedad y el curso evolutivo, como el número de episodios previos o la carga de medicación, pero también a un efecto diferencial del volumen de SB y sustancia gris ligado al sexo. Nuestros resultados no confirmaron propiamente una alteración del volumen total de la habénula en mujeres, pero sí apareció un efecto específico en el sexo femenino al acotar los análisis a la fracción de SB de la habénula, y que era independiente de la carga de medicación. Las mujeres con un primer episodio depresivo (PED) presentaban mayores volúmenes de SB habenular que las pacientes con depresión crónica y las participantes sanas. Las pacientes con depresión recurrente en remisión tenían volúmenes intermedios, aunque las diferencias no alcanzaban el umbral de significación estadística. Las mujeres con un primer episodio depresivo en nuestra muestra presentaban un debut de la enfermedad más tardío y una

menor duración de la enfermedad que el resto de grupos. En el conjunto de mujeres de la muestra, se observaba una asociación entre mayores volúmenes de SB en la habénula, una edad de debut más tardía y una menor duración de la enfermedad, aunque ciertamente los análisis de correlación estratificados por estadios no alcanzaban la significación estadística y no llegaron a ser conclusivos al respecto. De cualquier modo, nuestras observaciones apoyan la presencia de un aumento del volumen de la SB habenular específico en las mujeres que sufren depresión, asociado a estadios tempranos de la enfermedad o incluso a estadios tempranos del proceso de respuesta antidepressiva (recordemos que este subgrupo estaba compuesto por pacientes no medicadas o en tratamiento antidepressivo de menos de 2 semanas). Esta posibilidad está apoyada por recientes evidencias que mostraban como la recuperación terapéutica se acompaña por cambios neuroplásticos regionales en SB dentro del sistema límbico (Bracht et al., 2015a). Diversos estudios de neuroimagen que han empleado la técnica del tensor de difusión (DTI) han observado anomalías en la microestructura de pacientes no medicados con un primer episodio depresivo comparado con controles sanos (Ma et al., 2007; Srivastava et al., 2016) o en pacientes depresivos durante el episodio agudo y tras la remisión (Bracht et al., 2015). Otros, sin embargo, han señalado que estas alteraciones de la integridad de la SB serían aún más pronunciadas en pacientes con depresiones recurrentes de larga evolución o de curso refractario al tratamiento (Cole et al., 2012; de Diego-Adeliño et al., 2014).

Otros estudios de DTI han sugerido que los cambios neuroplásticos de la integridad de la sustancia blanca también podrían ser relevantes en la respuesta y recuperación de la enfermedad. Algunos trabajos en modelos animales han demostrado aumentos en esta integridad tras el tratamiento con terapia electroconvulsiva en ratas (Madhav et al., 2000) o en aquellos pacientes que alcanzan la remisión al cabo de un año, frente a los que no logran alcanzarla (Taylor et al., 2011). En cualquier caso, ninguno de esos trabajos se centró específicamente en la habénula. Curiosamente, un modelo animal de depresión resistente al tratamiento revelaba alteraciones funcionales en el núcleo del lecho de la estra terminal, uno de los componentes del circuito habenular conformado por densas fibras neuronales y por tanto en clara relación con la SB (Gass et al., 2014). El incremento de volumen de SB de la habénula descrito en nuestro estudio entre las mujeres con un primer episodio depresivo –y no en aquellas con una depresión refractaria al tratamiento- podría formar parte de procesos transitorios de remodelación asociados a la potencial recuperación, mientras que otros cambios estructurales en otras áreas relevantes para la depresión podrían tener lugar durante las recurrencias o en los estadios más crónicos. En nuestra muestra el único grupo que se encontraba en aras de alcanzar la remisión eran los pacientes con un primer episodio depresivo, mientras que los pacientes recurrentes contaban con elevada carga clínica de enfermedad, pero llevaban tiempo en remisión del último episodio, y los pacientes con depresión crónica no habían alcanzado la remisión completa tras más de 2 años de tratamiento. De hecho, esta muestra fue seguida durante 3 años y se observó que la práctica totalidad de los pacientes habían remitido a los 6 meses. Nuestros hallazgos, en

conclusión, parecen subrayar la contribución preferencial de alteraciones en SB respecto a sustancia gris dentro de la habénula asociados a estadios tempranos de la enfermedad y preferentemente en mujeres.

El presente estudio no se encuentra carente de algunas limitaciones. En primer lugar, la habénula es una estructura muy pequeña rodeada por otros núcleos de sustancia gris y aferencias de sustancia blanca y por lo tanto es difícil de delimitar, pese a que las imágenes obtenidas con la resonancia magnética de 3 teslas de campo magnético son de calidad superior a las obtenidas en otros aparatos más convencionales de 1.5 y 2 teslas. Este hecho puede haber limitado el hallazgo de diferencias en sustancia gris pues al estar en contacto con el tálamo la delimitación manual era más difícil. De todas formas, los investigadores responsables de la delineación de la habénula éramos ciegos al estadio de enfermedad y obtuvimos buenos niveles de concordancia intra e inter-evaluadores. Probablemente, la limitación más importante de este estudio es que la mayoría de los pacientes se encontraban en tratamiento psicofarmacológico en el momento de la adquisición de la imagen. Un estudio previo señalaba diferencias en el volumen de la habénula sólo en los sujetos con depresión bipolar no medicados (Savitz et al., 2011), aunque otro estudio más reciente no observó diferencias estadísticamente consistentes entre los sujetos con depresión unipolar medicados y los no medicados (Schmidt et al., 2017). Aunque los análisis incluían la carga de medicación como potencial variable de confusión, no podemos descartar por completo que la medicación no afectara de algún modo a los resultados. De ser así, posiblemente pudo llevar a una infraestimación de las diferencias entre los grupos, pero en cualquier caso no restaría valor a las diferencias entre controles sanos y PED, con una exposición al tratamiento nula o mínima. La necesaria inclusión en nuestro estudio de pacientes con depresión recurrente y crónica para abarcar todos los estadios del TDM hacía inviable la posibilidad de retirar la medicación por razones éticas. Por último, nuestro estudio pretendió incluir una muestra representativa de pacientes ambulatorios con depresión unipolar, copando un buen espectro de estadios clínicos. La muestra estaba bien caracterizada y era seguida en las Consultas Externas a medio-largo plazo. A pesar de la buena consistencia interna diagnóstica, el tamaño muestral de los respectivos subgrupos es limitada, así como la subsiguiente proporción de hombres respecto a mujeres, lo que, en cualquier caso, pudo conducir a resultados falsamente negativo respecto a la principal hipótesis planteada. La interpretación de los resultados está inevitablemente condicionada por las limitaciones propias de los diseños caso-control transversales. La presunta implicación del volumen de SB de la habénula en las etapas tempranas de la enfermedad y los posibles cambios a lo largo del tiempo asociados al proceso de recuperación o las recurrencias deberán ser confirmados mediante estudios longitudinales prospectivos.

## Estudio 2

Los resultados revelan que los pacientes PED tienen menos sustancia blanca (SB) en las áreas colindantes al giro frontal superior derecho y en la corona radiada anterior de ambos hemisferios respecto a los controles sanos. Tras los dos años de seguimiento estas diferencias parecen desvanecerse, i.e., como si se normalizaran los volúmenes tras el tratamiento –aunque no se puede descartar que se deba a una falta de potencia estadística–. Al finalizar el seguimiento, los pacientes que sufrieron recurrencias presentaban más sustancia blanca en las áreas colindantes al giro parietal izquierdo y al giro temporal superior derecho que corresponden a la corona radiada posterior y a la radiación talámica posterior (en la zona del fascículo fronto-occipital). Por el contrario, no se encontraron diferencias en la sustancia gris entre grupos a nivel basal ni al final del seguimiento.

Estos hallazgos podrían sugerir que la afectación de sustancia blanca es de especial interés para comprender mejor la fisiopatología de la depresión, pues la afectación estructural parece ser más pronunciada en sustancia blanca que en sustancia gris, al menos en estadios muy tempranos de la enfermedad. En este sentido, la afectación de la SB prefrontal podría ser un factor predisponente para el TDM, que revertiría tras el tratamiento antidepresivo mantenido durante el seguimiento. Cabe destacar que estos resultados fueron obtenidos en ausencia de factores potencialmente confusores como son la presencia de episodios depresivos previos y el uso de psicofármacos. Por el contrario, no se encontraron alteraciones estadísticamente significativas en la sustancia gris tras aplicar la corrección *family-wise error* (corrección que se aplica cuando hay múltiples comparaciones para evitar falsos positivos), en contraposición a algunos estudio previos (Zhang et al., 2016). Esto podría sugerir que la SG se altera más tardíamente, aunque no se puede descartar que la muestra tuviera unas características clínicas distintas que explicaran estos resultados.

El análisis factorial longitudinal de los pacientes respecto a los controles no reveló cambios volumétricos entre los grupos tras los dos años de seguimiento. Sin embargo, hay que tener en consideración que los pacientes mostraron un curso similar durante el primer año de seguimiento, tras el cual 15 de ellos presentaron recurrencias. Por lo tanto, el seguimiento a dos años podría ser insuficiente para la observación de alteraciones cerebrales progresivas a lo largo del tiempo, dado que los volúmenes cerebrales no serían una característica estática. Además, los pacientes mostraron tasas de respuesta y remisión tras el inicio de tratamiento antidepresivo sorprendentemente buenas. El 78% de los pacientes remitieron a los 3 meses, por tanto, no se puede descartar que exista un efecto protector, a nivel de sustrato cerebral, en relación al tratamiento en estos sujetos.

Estos resultados concuerdan en parte con la literatura previa existente en PED, ya que no hallamos diferencias en sustancia gris pero sí en sustancia blanca de las regiones prefrontales. En el meta-análisis

sobre estudios con pacientes naïves con un primer episodio depresivo (Peng et al., 2016b), se mostraban alteraciones generalizadas en la materia gris frontal, incluido el giro frontal superior y medio y el lóbulo paracentral. Desafortunadamente, ninguno de los estudios exploraba los volúmenes de sustancia blanca, por lo que es difícil interpretar si las características de las sustancias blanca y gris de los PED tendrían una base común en la fisiopatología del TDM.

Los estudios de sustancia blanca en primeros episodios depresivos se han realizado fundamentalmente a través de la técnica del tensor de difusión (DTI, del inglés *Diffusion Tensor Imaging*, ver el meta-análisis de Chen et al., 2017). Los estudios incluidos en este meta-análisis revelaron alteraciones en la anisotropía fraccional (AF, medida común de integridad de la sustancia blanca cerebral) en el cuerpo calloso (CC), en las ramas anteriores de la cápsula interna, en el giro temporal inferior y en el giro frontal superior derechos en comparación con los controles sanos (Chen et al., 2017). Los resultados del segundo estudio son parcialmente congruentes con estos resultados y con algunos estudios previos que también muestran alteraciones en el fascículo longitudinal fronto-occipital y en el lóbulo parietal izquierdo (Liu et al., 2016; Srivastava et al., 2016), sin embargo, hay poca literatura sobre el estudio de SB a través de la morfometría basada en vóxel (VBM) en pacientes PED. Por esta razón, la VBM puede aportar nueva información importante sobre las alteraciones de sustancia blanca que conforman el sustrato de la patofisiología de la depresión.

La novedad del presente estudio radica en la naturaleza prospectiva, dada la escasez de estudios longitudinal en pacientes con un primer episodio depresivo. Aunque un meta-análisis reciente ha sentenciado que la investigación en PED en estudios longitudinales podrían arrojar luz sobre la patofisiología de la enfermedad depresiva, de momento se han realizado pocos esfuerzos en este sentido. Así, el presente estudio es uno de los primeros de esta naturaleza, y curiosamente, los resultados apuntan a que las alteraciones tempranas en la estructura cerebral serían más notorias en sustancia blanca y no en sustancia gris. Dando consistencia a nuestros resultados, algunos estudios en PED ya habían reportado alteraciones en la SB más posterior, en particular a nivel de la radiación talámica posterior y el fascículo fronto-occipital (Guo et al., 2012; Liao et al., 2013). Sin embargo, la explicación de por qué los pacientes recurrentes presentan mayores volúmenes de SB no está clara. Algunos estudios han sugerido que existe un efecto compensatorio en la regeneración de los fibras neurales en los estadios tempranos del TDM al encontrar aumentos de la FA en PED no medicados (Wang et al., 2014). En otro estudio del mismo año, se relacionaban los aumentos en la SB del cuerpo calloso, el cerebro medio corticoespinal y el fascículo fronto-occipital con el debut temprano de la enfermedad (Cheng et al., 2014). Estos resultados irían parcialmente en la misma dirección que los de esta tesis al apuntar que las diferencias en SB podrían explicarse por diferencias propias del curso de la enfermedad. Tales incrementos de SB han sido interpretados como una estrategia compensatoria secundaria a una respuesta inflamatoria. Es sabido que en las etapas tempranas

de la inflamación, las citoquinas pro-inflamatorias activan los astrocitos –el tipo de células más abundantes de la glía (Lundgaard et al., 2014)–, aumentando su proliferación y traducándose en un incremento del volumen de SB (Liberto et al., 2004), lo que se puede interpretar como un esfuerzo celular para recuperar el funcionamiento cerebral previo (Qiu et al., 2014). Cabe mencionar que los pacientes con depresión recurrente presentaban volúmenes totales intracraneales mayores que los no recurrentes, lo que podría deberse a las diferencias de volumen de SB. Sin embargo, los análisis fueron controlados por el volumen total intracraneal tal y como sugiere la literatura, reduciendo así las diferencias inter-imagen en los análisis longitudinales (Whitwell et al., 2001). Por tanto, las diferencias de SB no deben de ser atribuidas a las diferencias en el volumen total intracraneal.

Este último trabajo presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. Primero, el tamaño muestral es relativamente pequeño, sobre todo en el análisis longitudinal, aunque es similar a trabajos anteriores. Segundo, aunque el género parece ser un importante factor a estudiar (Kronmüller et al., 2008), no se pudo explorar su efecto porque los subgrupos habrían sido demasiado pequeños. De todos modos, los dos grupos eran comparables en género. En la misma línea, el análisis de otras características de la muestra como la edad de debut o la tasa de respuesta podrían aportar nuevos resultados, pero el tamaño muestral limitaba la realización de estos subanálisis. Por último, el uso de la VBM para el estudio de sustancia blanca tiene poca literatura previa en la que contrastar los resultados. Por un lado, el uso de DTI es de gran utilidad, pero se ha focalizado mucho en el estudio de los tractos de fibras del esqueleto central del cerebro (con la técnica TBSS), esto podría llevar a perder mucha información de las áreas de sustancia blanca colindante a la corteza cerebral. El uso de VBM podría aportar resultados novedosos en la fisiopatología de las fases tempranas de la depresión.

En conclusión, el primer resultado de este estudio apoya la presencia de alteraciones en la sustancia blanca cerebral de las regiones prefrontales en las primeras fases de la depresión. Los decrementos en volumen de sustancia blanca observados se disiparon a lo largo del seguimiento, sugiriendo que estas alteraciones basales estarían relacionadas con el estado depresivo y que, por tanto, se resolverían tras una intervención temprana. El segundo resultado principal de este estudio son los incrementos de SB de regiones más posteriores en pacientes recurrentes. Estos hallazgos podrían deberse a un efecto compensatorio propio del cerebro y más específico de la sustancia blanca para hacer frente a la enfermedad en las fases más tempranas. En futuros estudios, deberían emplearse mayores muestras y tiempos de seguimiento más largos para poder responder a las preguntas que siguen abiertas.

A modo de conclusión general, los dos trabajos incluidos en esta tesis muestran el rol relevante de la sustancia blanca en la fisiopatología de la depresión. Los resultados apuntan a que la afectación estructural

en las fases más tempranas de la depresión es mayor en la sustancia blanca implicando estructuras cerebrales que se relacionan con la patogenia del TDM como son la habénula y las áreas prefrontales del cerebro. La sustancia blanca también parece mostrar más alteraciones que la sustancia gris en el transcurso de la aparición de recurrencias en los estadios más tempranos de la depresión. Sin embargo, las áreas relacionadas con la fisiopatología de la depresión no son las mismas que aquellas que se relacionan con el sustrato propio de las recurrencias que parece localizarse en áreas más posteriores. Se requieren más investigaciones futuras en pacientes PED con mayores tamaños muestrales y tiempos de seguimiento más largos para afinar el sustrato estructural propio de los diferentes cursos de la enfermedad. Esto permitiría en un futuro poder identificarlos en el debut de la enfermedad y personalizar el tratamiento más efectivo en cada caso para evitar los cursos que conllevan mayor deterioro y así evitar el importante sufrimiento de estos pacientes, así como los grandes costes socio-económicos que genera la depresión de curso tórpido.

# CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

---

En esta tesis se han presentado y discutido las alteraciones estructurales relacionadas con la fisiopatología y el curso de la depresión mayor. Las conclusiones generales derivadas de los estudios incluidos son:

- No se pudieron asociar diferencias de volumen habenuar a los distintos estadios del trastorno depresivo mayor, ni siquiera entre aquellos pacientes con depresión crónica resistente.
- Especulativamente, la habénula estaría relacionada con la fisiopatología de la depresión a nivel funcional pero no a nivel estructural.
- Aumentos en el volumen de sustancia blanca habenuar se asocian a estadios tempranos de la enfermedad y preferentemente en mujeres.
- Los pacientes con un primer episodio depresivo muestran volúmenes menores de sustancia blanca en regiones prefrontales respecto a sujetos controles sanos.
- Las alteraciones de sustancia blanca fueron revertidas tras un periodo de tratamiento efectivo.
- Las subsiguientes recurrencias depresivas se asociaron a mayores volúmenes de sustancia blanca en áreas cerebrales posteriores.
- Los aumentos de volumen de sustancia blanca cerebral en las etapas más tempranas de la depresión mayor podrían deberse a un efecto compensatorio, reflejando un rol importante de la sustancia blanca en la fisiopatología de la depresión mayor.

### *Nuevas líneas de investigación*

Los resultados y conclusiones de esta tesis han sugerido la apertura de nuevas líneas de trabajo, algunas de ellas ya en desarrollo:

- ⇒ Realización de un estudio longitudinal de la estructura habenuar para explorar sus posibles cambios en relación a las recurrencias y a los procesos de remodelación relacionados con la remisión.
- ⇒ Seguimiento longitudinal prospectivo centrado en los pacientes con un primer episodio depresivo mayor:
  - Aumentar la muestra obtenida y el tiempo de seguimiento de los pacientes para poder explorar las afectaciones en sustancia gris y su factor pronóstico del curso de la enfermedad.

- Estudiar posibles marcadores del curso del trastorno desde otras técnicas como la espectroscopia o el estudio de grosor cortical. Así, se completarían más los hallazgos de las estructuras implicadas en la generación de recurrencias y el mecanismo fisiopatológico que lleva a dichas alteraciones estructurales.
- Investigar otros marcadores biológicos (p.e., genéticos o bioquímicos, tales como agentes inflamatorios) relacionados con las alteraciones de la neuroimagen estructural y el curso evolutivo.

# BIBLIOGRAFIA



## BIBLIOGRAFIA

---

- Almeida, J. R. C., Akkal, D., Hassel, S., Travis, M. J., Banihashemi, L., Kerr, N., ... Phillips, M. L. (2009). Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: Significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *171*(1), 54–68. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2008.02.001>
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., ... Vollebergh, W. A. M. (2004). Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *109*(420), 38–46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00329.x>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*. New York American Psychiatric Press Inc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.893619>
- Angst, F., Stassen, H. H., Clayton, P. J., & Angst, J. (2002). Mortality of patients with mood disorders: Follow-up over 34–38 years. *Journal of Affective Disorders*, *68*(2–3), 167–181. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00377-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00377-9)
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., & Rössler, W. (2007). Melancholia and atypical depression in the Zurich study: Epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality. In *Acta Psychiatrica Scandinavica* (Vol. 115, pp. 72–84). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00965.x>
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, *38*(1), 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry - The methods. *NeuroImage*, *11*(6), 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Association, A. P., & American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>
- Bao, A. M., Meynen, G., & Swaab, D. F. (2008). The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. *Brain Research Reviews*, *57*(2), 531–553. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.04.005>
- Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Research Bulletin*, *52*(5), 319–330. <https://doi.org/10.1016/S0361->

- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., ... Sumida, R. M. (1989). Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to Three Types of Depression. *Archives of General Psychiatry*, *46*(3), 243–250.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810030049007>
- Behl, C., Lezoualc'h, F., Trapp, T., Widmann, M., Skutella, T., & Holsboer, F. (1997). Glucocorticoids enhance oxidative stress-induced cell death in hippocampal neurons in vitro. *Endocrinology*, *138*(1), 101–106. <https://doi.org/10.1210/endo.138.1.4835>
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., ... Lotstra, F. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biological Psychiatry*, *36*(6), 381–388. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91213-0](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91213-0)
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Y?cel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*, *138*(1–2), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.049>
- Botteron, K. N., Raichle, M. E., Drevets, W. C., Heath, A. C., & Todd, R. D. (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry*, *51*(4), 342–344. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01280-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01280-X)
- Bracht, T., Jones, D. K., Müller, T. J., Wiest, R., & Walther, S. (2015a). Limbic white matter microstructure plasticity reflects recovery from depression. *Journal of Affective Disorders*, *170*, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.031>
- Bracht, T., Jones, D. K., Müller, T. J., Wiest, R., & Walther, S. (2015b). Limbic white matter microstructure plasticity reflects recovery from depression. *Journal of Affective Disorders*, *170*, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.031>
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., ... Charney, D. S. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*, *51*(4), 273–279. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01336-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01336-1)
- Bulloch, A., Williams, J., Lavorato, D., & Patten, S. (2014). Recurrence of major depressive episodes is strongly dependent on the number of previous episodes. *Depression and Anxiety*, *31*(1), 72–76. <https://doi.org/10.1002/da.22173>
- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical Psychology Review*.

<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.02.005>

Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(9), 846–856.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.010>

Caetano, S. C., Fonseca, M., Hatch, J. P., Olvera, R. L., Nicoletti, M., Hunter, K., ... Soares, J. C. (2007). Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neuroscience Letters*,

*427*(3), 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.06.014>

Caldecott-Hazard, S., Mazziotta, J., & Phelps, M. (1988). Cerebral correlates of depressed behavior in rats, visualized using 14C-2-deoxyglucose autoradiography. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *8*(6), 1951–1961.

Caldwell, J. D., Shapiro, R. A., Jirikowski, G. F., & Suleman, F. (2007). Internalization of sex hormone-binding globulin into neurons and brain cells in vitro and in vivo. *Neuroendocrinology*, *86*(2), 84–

93. <https://doi.org/10.1159/000107072>

Cannon, D. M. (2010). Neuroimaging and the pathophysiology and treatment of depression: Recent advances and future needs. In *Depression: From Psychopathology to Pharmacotherapy* (pp. 101–123). <https://doi.org/10.1159/000319510>

Chan, S. W. Y., Harmer, C. J., Norbury, R., O'Sullivan, U., Goodwin, G. M., & Portella, M. J. (2016).

Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression. *Journal of Affective Disorders*, *189*, 199–202. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.021>

Chen, G., Guo, Y., Zhu, H., Kuang, W., Bi, F., Ai, H., ... Gong, Q. (2017). Intrinsic disruption of white matter microarchitecture in first-episode, drug-naïve major depressive disorder: A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *76*, 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.011>

Chen, Z., Peng, W., Sun, H., Kuang, W., Li, W., Jia, Z., & Gong, Q. (2016). High-field magnetic resonance imaging of structural alterations in first-episode, drug-naïve patients with major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, *6*(11), e942. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.209>

Cheng, Y. Q., Xu, J., Chai, P., Li, H. J., Luo, C. R., Yang, T., ... Xu, L. (2010). Brain volume alteration and the correlations with the clinical characteristics in drug-naïve first-episode MDD patients: A voxel-based morphometry study. *Neuroscience Letters*, *480*(1), 30–34.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.075>

- Cheng, Y., Xu, J., Yu, H., Nie, B., Li, N., Luo, C., ... Xu, X. (2014). Delineation of early and later adult onset depression by diffusion tensor imaging. *PLoS ONE*, *9*(11).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112307>
- Cole, J., Chaddock, C. A., Farmer, A. E., Aitchison, K. J., Simmons, A., McGuffin, P., & Fu, C. H. Y. (2012). White matter abnormalities and illness severity in major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, *201*(1), 33–39. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.100594>
- Colla, M., Kronenberg, G., Deuschle, M., Meichel, K., Hagen, T., Bohrer, M., & Heuser, I. (2007). Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(7), 553–560. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.06.011>
- de Diego-Adeliño, J., Pires, P., Gómez-Ansón, B., Serra-Blasco, M., Vives-Gilabert, Y., Puigdemont, D., ... Portella, M. J. (2014). Microstructural white-matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression. *Psychological Medicine*, *44*(6), 1171–1182. <https://doi.org/10.1017/S003329171300158X>
- De Diego-Adeliño, J., Pires, P., Gómez-Ansón, B., Serra-Blasco, M., Vives-Gilabert, Y., Puigdemont, D., ... Portella, M. J. (2014). Microstructural white-matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression. *Psychological Medicine*, *44*(6), 1171–1182. <https://doi.org/10.1017/S003329171300158X>
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, *386*(6627), 824–827.  
<https://doi.org/10.1038/386824a0>
- Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., & Raichle, M. E. (1992). A Functional Anatomical Study of Unipolar Depression. *The Journal of Neuroscience*, *12*(9), 3628–3641.
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, *59*(12), 1116–1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>
- Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, B. H., Bienvenu, O. J., & Zandi, P. (2008). Population-Based Study of First Onset and Chronicity in Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(5), 513–520. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.513>
- Fekadu, A., Wooderson, S. C., Markopoulo, K., Donaldson, C., Papadopoulos, A., & Cleare, A. J. (2009). What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *Journal of Affective Disorders*, *116*(1–2), 4–11.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.014>

Figiel, G. S., Krishnan, K. R. R., Murali Doraiswamy, P., Rao, V. P., Nemeroff, C. B., & Boyko, O. B. (1991). Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: A comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. *Neurobiology of Aging*, *12*(3), 245–247.

[https://doi.org/10.1016/0197-4580\(91\)90104-R](https://doi.org/10.1016/0197-4580(91)90104-R)

Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetsche, T., Höhne, T., Banac, S., Schorr, C., ... Möller, H. J. (2004).

Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*, *65*(4), 492–499.

<https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0407>

Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., Charypar, M., Jäger, M., Kümmler, P., ... Meisenzahl, E. M. (2006).

Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *31*(5), 316–325.

Frodl, T., Schüle, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P., ... Meisenzahl, E. M. (2007). Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Archives of General Psychiatry*, *64*(4), 410–416.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.4.410>

Fu, C. H. Y., Steiner, H., & Costafreda, S. G. (2013). Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: A meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiology of Disease*, *52*, 75–83.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.05.008>

Galynker, I. I., Cai, J., Ongseng, F., Finestone, H., Dutta, E., & Sersen, D. (1998). Hypofrontality and

negative symptoms in major depressive disorder. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *39*(4), 608–612.

Gass, N., Cleppien, D., Zheng, L., Schwarz, A. J., Meyer-Lindenberg, A., Vollmayr, B., ... Sartorius, A.

(2014). Functionally altered neurocircuits in a rat model of treatment-resistant depression show prominent role of the habenula. *European Neuropsychopharmacology*.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.004>

Gerritsen, L., Comijs, H. C., Van Der Graaf, Y., Kooze, A. J. G., Penninx, B. W. J. H., & Geerlings, M. I.

(2011). Depression, hypothalamic pituitary adrenal axis, and hippocampal and entorhinal cortex volumes—the SMART Medea study. *Biological Psychiatry*, *70*(4), 373–380.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.029>

- González-Pardo, H., Conejo, N. M., Lana, G., & Arias, J. L. (2012). Different brain networks underlying the acquisition and expression of contextual fear conditioning: A metabolic mapping study. *Neuroscience*, *202*, 234–242. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.064>
- Goodwin, F. K., & Sack, R. L. (1974). Affective disorders: The catecholamine hypothesis revisited. *Biochemical Pharmacology*, *23*(SUPPL. 1), 969–976. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(74\)90171-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(74)90171-3)
- Greenberg, P. E., Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Leong, S. A., Lowe, S. W., Berglund, P. A., & Corey-Lisle, P. K. (2003). The economic burden of depression in the United States: How did it change between 1990 and 2000? *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(12), 1465–1475. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n1211>
- Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., ... Schatzberg, A. F. (2007). Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biological Psychiatry*, *62*(5), 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.020>
- Guo, W. bin, Liu, F., Xue, Z. min, Gao, K., Wu, R. rong, Ma, C. qiong, ... Zhao, J. ping. (2012). Altered white matter integrity in young adults with first-episode, treatment-naive, and treatment-responsive depression. *Neuroscience Letters*, *522*(2), 139–144. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.06.027>
- Hamilton, J. P., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, *1168*(1), 124–128. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.57>
- Hayashi, K., Yoshimura, R., Kakeda, S., Kishi, T., Abe, O., Umene-Nakano, W., ... Nakamura, J. (2014). COMT Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with white matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorder: A diffusion tensor imaging study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *10*, 1183–1190. <https://doi.org/10.2147/NDT.S61275>
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, *49*(12), 1023–1039. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01157-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01157-X)
- Heninger, G. R., Delgado, P. L., & Charney, D. S. (1996). The revised monoamine theory of depression: A modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion

- experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, 29(1), 2–11. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979535>
- Hennings, J. M., Owashi, T., Binder, E. B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., ... Lucae, S. (2009). Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - Findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *Journal of Psychiatric Research*, 43(3), 215–229. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.05.002>
- Hickie, I., Naismith, S., Ward, P. B., Turner, K., Scott, E., Mitchell, P., ... Parker, G. (2005). Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *British Journal of Psychiatry*, 186, 197–202. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.3.197>
- Hollon, S. D., Shelton, R. C., Wisniewski, S., Warden, D., Biggs, M. M., Friedman, E. S., ... Rush, A. J. (2006). Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: Preliminary findings from the STAR\*D clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, 40(1), 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.07.008>
- Huerta-Ramírez, R., Bertsch, J., Cabello, M., Roca, M., Haro, J. M., & Ayuso-Mateos, J. L. (2013). Diagnosis delay in first episodes of major depression: A study of primary care patients in Spain. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 1247–1250. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.009>
- Hyett, M. P., Parker, G. B., Proudfoot, J., & Fletcher, K. (2008). Examining age effects on prototypic melancholic symptoms as a strategy for refining definition of melancholia. *Journal of Affective Disorders*, 109(1–2), 193–197. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.11.005>
- J.P., R., J., L., S.J., F., A.C., N., S.L., T., G., H., ... B.J., S. (2009). The Effects of Tryptophan Depletion on Neural Responses to Emotional Words in Remitted Depression. *Biological Psychiatry*.
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Mueller, T. I., Endicott, J., Coryell, W., Hirschfeld, R. M. A., & Shea, T. (1992). Time to Recovery, Chronicity, and Levels of Psychopathology in Major Depression: A 5-Year Prospective Follow-up of 431 Subjects. *Archives of General Psychiatry*, 49(10), 809–816. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100053010>
- Kessing, L. V. (2008). Severity of depressive episodes during the course of depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 192(4), 290–293. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.038935>
- Kessler, R. C., Andrews, G., Mroczek, D., Ustun, B., & Wittchen, H.-U. (1998). The World Health Organization Composite International Diagnostic Interview short-form (CIDI-SF). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 7(4), 171–185. <https://doi.org/10.1002/mpr.47>

- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., ... Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *National Comorbidity Survey Replication*, 289(23), 3095–3105.
- Kieseppä, T., Mäntylä, R., Tuulio-Henriksson, A., Luoma, K., Mantere, O., Ketokivi, M., ... Isometsä, E. (2014). White matter hyperintensities and cognitive performance in adult patients with bipolar I, bipolar II, and major depressive disorders. *European Psychiatry*, 29(4), 226–232.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.08.002>
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 201(2), 239–243.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004>
- Kovacs, M., Obrosky, D. S., & Sherrill, J. (2003). Developmental changes in the phenomenology of depression in girls compared to boys from childhood onward. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 74, pp. 33–48). [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00429-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00429-9)
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2010). Linking molecules to mood: New insight into the biology of depression. *American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1305–1320.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.10030434>
- Kronmüller, K. T., Pantel, J., Götz, B., Köhler, S., Victor, D., Mundt, C., ... Schröder, J. (2008). Life events and hippocampal volume in first-episode major depression. *Journal of Affective Disorders*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.022>
- Laursen, T. M., Musliner, K. L., Benros, M. E., Vestergaard, M., & Munk-Olsen, T. (2016). Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 193, 203–207. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.067>
- Lawson, R. P., Nord, C. L., Seymour, B., Thomas, D. L., Dolan, R. J., Dayan, P., ... Roiser, J. P. (2014). HABENULA RESPONSES DURING APPETITIVE AND AVERSIVE CONDITIONING IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308883.31>
- Li, K., Zhou, T., Liao, L., Yang, Z., Wong, C., Henn, F., ... Hu, H. (2013).  $\beta$ CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression. *Science*, 341(6149), 1016–1020.  
<https://doi.org/10.1126/science.1240729>
- Liao, Y., Huang, X., Wu, Q., Yang, C., Kuang, W., Du, M., ... Gong, Q. (2013). Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with

- MDD. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 38(1), 49–56. <https://doi.org/10.1503/jpn.110180>
- Liberto, C. M., Albrecht, P. J., Herx, L. M., Yong, V. W., & Levison, S. W. (2004). Pro-regenerative properties of cytokine-activated astrocytes. *Journal of Neurochemistry*, 89(5), 1092–1100. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02420.x>
- Liu, X., Watanabe, K., Kakeda, S., Yoshimura, R., Abe, O., Ide, S., ... Korogi, Y. (2016). Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in drug-naïve patients with major depressive disorder: Diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *British Journal of Psychiatry*, 208(6), 585–590. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.155689>
- Lundgaard, I., Osório, M. J., Kress, B. T., Sanggaard, S., & Nedergaard, M. (2014). White matter astrocytes in health and disease. *Neuroscience*, 276, 161–173. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.10.050>
- Ma, N., Li, L., Shu, N., Liu, J., Gong, G., He, Z., ... Jiang, T. (2007). White matter abnormalities in first-episode, treatment-naïve young adults with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164(5), 823–826. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.5.823>
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., ... Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 3(1), 146–155. <https://doi.org/10.1073/pnas.0337481100>
- Madhav, T. R., Pei, Q., Grahame-Smith, D. G., & Zetterström, T. S. C. (2000). Repeated electroconvulsive shock promotes the sprouting of serotonergic axons in the lesioned rat hippocampus. *Neuroscience*, 97(4), 677–683. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00083-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00083-X)
- Marsden, W. N. (2013). Synaptic plasticity in depression: Molecular, cellular and functional correlates. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 43, 168–184. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.12.012>
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), 2011–2030. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2007). Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*, 447(7148), 1111–1115. <https://doi.org/10.1038/nature05860>
- Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Silva, J. A., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and

- relationship to clinical response. *Biological Psychiatry*, 48(8), 830–843.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01036-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01036-2)
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., ... Kennedy, S. H. (2005). Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*, 45(5), 651–660.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>
- McDonald, W. M., & Ranga Rama Krishnan, K. (1992). Magnetic resonance in patients with affective illness. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241(5), 283–290.  
<https://doi.org/10.1007/BF02195977>
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(1), 41–54. <https://doi.org/10.1108/14636641211204478>
- Mirrione, M. M., Schulz, D., Lapidus, K. A. B., Zhang, S., Goodman, W., & Henn, F. A. (2014). Increased metabolic activity in the septum and habenula during stress is linked to subsequent expression of learned helplessness behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(29), 1–8.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00029>
- Morris, J. S., Smith, K. A., Cowen, P. J., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (1999). Covariation of activity in habenula and dorsal raphe nuclei following tryptophan depletion. *NeuroImage*, 10(2), 163–172.  
<https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0455>
- Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., ... Maser, J. D. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 156(7), 1000–1006.
- Namboodiri, V. M. K., Rodriguez-Romaguera, J., & Stuber, G. D. (2016). The habenula. *Current Biology : CB*, 26(19), R873–R877. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.08.051>
- Nemeroff, C. B., & Vale, W. W. (2005). The neurobiology of depression: Inroads to treatment and new drug discovery. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(SUPPL.7), 5–13.
- Nestler, E. J., Barrot, M., Dileone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of Depression Review. *2002*, 34, 13–25.
- Öngür, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 460(3), 425–449.  
<https://doi.org/10.1002/cne.10609>

- Organización Mundial de la Salud. (1992). Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. WHO. <https://doi.org/9788479034924>
- Peng, W., Chen, Z., Yin, L., Jia, Z., & Gong, Q. (2016a). Essential brain structural alterations in major depressive disorder: A voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naive patients. *Journal of Affective Disorders, 199*, 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.001>
- Peng, W., Chen, Z., Yin, L., Jia, Z., & Gong, Q. (2016b). Essential brain structural alterations in major depressive disorder: A voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naive patients. *Journal of Affective Disorders, 199*, 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.001>
- Peper, J. S., Brouwer, R. M., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2007). Genetic influences on human brain structure: A review of brain imaging studies in twins. *Human Brain Mapping, 28*(6), 464–473. <https://doi.org/10.1002/hbm.20398>
- Pettit, J. W., Lewinsohn, P. M., Roberts, R. E., Seeley, J. R., & Monteith, L. (2009). The long-term course of depression: development of an empirical index and identification of early adult outcomes. *Psychological Medicine, 39*(03), 403. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003851>
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry, 54*(5), 515–528. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00171-9)
- Post, R. M., Fleming, J., & Kapczinski, F. (2012). Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *Journal of Psychiatric Research, 46*(5), 561–573. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.02.004>
- Post, R. M., Rubinow, D. R., & Ballenger, J. C. (1986). Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *British Journal of Psychiatry, 149*.2.191 <https://doi.org/10.1192/bjp.149.2.191>
- Qiu, L., Lui, S., Kuang, W., Huang, X., Li, J., Li, J., ... Gong, Q. (2014). Regional increases of cortical thickness in untreated, first-episode major depressive disorder. *Translational Psychiatry, 4*(February). <https://doi.org/10.1038/tp.2014.18>
- R.P., L., C.L., N., B., S., D.L., T., P., D., S., P., ... Roiser, J. P. (2017). Disrupted habenula function in major depression. *Molecular Psychiatry, 22*(2), 202–208. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.81>
- Ramezani, M., Abolmaesumi, P., Tahmasebi, A., Bosma, R., Tong, R., Hollenstein, T., ... Johnsrude, I. (2015). Fusion analysis of first episode depression: Where brain shape deformations meet local

- composition of tissue. *NeuroImage: Clinical*, 7, 114–121.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.016>
- Ramos Brieva, J. C. A. (1986). Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Esp Neurol Psoquiatr*, 14(4), 324–334.
- Ranft, K., Dobrowolny, H., Krell, D., Biela, H., Bogerts, B., & Bernstein, H. G. (2010). Evidence for structural abnormalities of the human habenular complex in affective disorders but not in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 40(4), 557–567.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291709990821>
- Reagan, L. P., & McEwen, B. S. (1997). Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 13(3), 149–167.  
[https://doi.org/10.1016/S0891-0618\(97\)00031-8](https://doi.org/10.1016/S0891-0618(97)00031-8)
- Sachdev, P. S., & Sachdev, J. (2005). Long-Term Outcome of Neurosurgery for the Treatment of Resistant Depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(4), 478–485.  
<https://doi.org/10.1176/jnp.17.4.478>
- Sackeim, H. A. (2001). The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*.
- Sartorius, A., Kiening, K. L., Kirsch, P., von Gall, C. C., Haberkorn, U., Unterberg, A. W., ... Meyer-Lindenberg, A. (2010a). Remission of Major Depression Under Deep Brain Stimulation of the Lateral Habenula in a Therapy-Refractory Patient. *Biological Psychiatry*, 67(2), e9–e11.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.027>
- Sartorius, A., Kiening, K. L., Kirsch, P., von Gall, C. C., Haberkorn, U., Unterberg, A. W., ... Meyer-Lindenberg, A. (2010b). Remission of Major Depression Under Deep Brain Stimulation of the Lateral Habenula in a Therapy-Refractory Patient. *Biological Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.027>
- Savitz, J. B., Nugent, A. C., Bogers, W., Roiser, J. P., Bain, E. E., Neumeister, A., ... Drevets, W. C. (2011). Habenula volume in bipolar disorder and major depressive disorder: A high-resolution magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 69(4), 336–343.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.027>
- Savitz, J. B., Nugent, A. C., Bogers, W., Roiser, J. P., Earle, E., Neumeister, A., ... Drevets, W. C. (2011). Habenula Volume in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A High Resolution MRI Study. *Biological Psychiatry*, 69(4), 336–343.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.027>.Habenula

- Schmaal, L., Veltman, D. J., Van Erp, T. G. M., Smann, P. G., Frodl, T., Jahanshad, N., ... Hibar, D. P. (2016). Subcortical brain alterations in major depressive disorder: Findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 806–812. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.69>
- Schmidt, F. M., Schindler, S., Adamidis, M., Strauß, M., Tränkner, A., Trampel, R., ... Schönknecht, P. (2017). Habenula volume increases with disease severity in unmedicated major depressive disorder as revealed by 7T MRI. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(2), 107–115. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0675-8>
- Schüle, C., Baghai, T. C., Eser, D., Zwanzger, P., Jordan, M., Buechs, R., & Rupprecht, R. (2006). Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients. *Psychopharmacology*, 186(4), 601–611. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0382-7>
- Serra-Blasco, M., Portella, M. J., Gómez-Ansón, B., De Diego-Adelinõ, J., Vives-Gilabert, Y., Puigdemont, D., ... Pérez, V. (2013). Effects of illness duration and treatment resistance on grey matter abnormalities in major depression. *British Journal of Psychiatry*, 202(06), 434–440. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.116228>
- Serra-Blasco, M., Portella, M. J., Gómez-Ansón, B., de Diego-Adeliño, J., Vives-Gilabert, Y., Puigdemont, D., ... Pérez, V. (2013). Effects of illness duration and treatment resistance on grey matter abnormalities in major depression. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 202, 434–440. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.116228>
- Shabel, S. J., Proulx, C. D., Piriz, J., & Malinow, R. (2014). GABA/glutamate co-release controls habenula output and is modified by antidepressant treatment. *Science*, 345(6203), 1494–1498. <https://doi.org/10.1126/science.1250469>
- Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Kraemer, H. C. (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*, 160(8), 1516–1518. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1516>
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. a, & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of Neuroscience*, 19(12), 50-34–43. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-05034.1999>

- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. W., Shea, M. T., ... Endicott, J. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *157*(2), 229–233. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.229>
- Soriano-Mas, C., Hernandez-Ribas, R., Pujol, J. J., Urretavizcaya, M., Deus, J., Harrison, B. J., ... Cardoner, N. N. (2011). Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression. *Biological Psychiatry*, *69*(4), 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.029>
- Spijker, J., De Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T. F., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2004). Determinants of persistence of major depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Journal of Affective Disorders*, *81*(3), 231–240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.08.005>
- Srivastava, S., Bhatia, M. S., Bhargava, S. K., Kumari, R., & Chandra, S. (2016). A Diffusion Tensor Imaging Study Using a Voxel-Based Analysis, Region-of-Interest Method to Analyze White Matter Abnormalities in First-Episode, Treatment-Naïve Major Depressive Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *28*(2), 131–137. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15050120>
- Stopper, C. M., & Floresco, S. B. (2014). What's better for me? Fundamental role for lateral habenula in promoting subjective decision biases. *Nature Neuroscience*, *17*(1), 33–35. <https://doi.org/10.1038/nn.3587>
- Taylor, W. D., MacFall, J. R., Boyd, B., Payne, M. E., Sheline, Y. I., Krishnan, R. R., & Doraiswamy, P. M. (2011). One-year change in anterior cingulate cortex white matter microstructure: Relationship with late-life depression outcomes. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*(1), 43–52. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181e70cec>
- Thase, M. E., & Rush, A. J. (1997). When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. In *Journal of Clinical Psychiatry* (pp. 23–29). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Trivedi, M. H., Hollander, E., Nutt, D., & Blier, P. (2008). Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(2), 246–258. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0211>
- Vakili, K., Pillay, S. S., Lafer, B., Fava, M., Renshaw, P. F., Bonello-Cintron, C. M., & Yurgelun-Todd, D. A. (2000). Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance

imaging study. *Biological Psychiatry*, 47(12), 1087–1090. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00296-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00296-6)

Vallejo, J. (2011). *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. Image*.  
<https://doi.org/10.1093/jmp/jht061>

Van Herertum & Tikofsky. (2013). *Functional Cerebral SPECT and PET imaging*. (Lippincott Williams & Wilkins editorial, Ed.). Philadelphia .

Vollmayr, B., Keck, S., Henn, F. A., & Schloss, P. (2000). Acute stress decreases serotonin transporter mRNA in the raphe pontis but not in other raphe nuclei of the rat. *Neuroscience Letters*, 290(2), 109–112. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01346-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01346-X)

Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

Wagner, C. K., Silverman, A. J., & Morrell, J. I. (1998). Evidence for estrogen receptor in cell nuclei and axon terminals within the lateral habenula of the rat: regulation during pregnancy. *The Journal of Comparative Neurology*, 392(3), 330–342.

Wang, Y., Xu, C., Zhang, A., Zuo, X. N., Gao, Q., Li, X., ... Zhang, K. (2014). White matter abnormalities in medication-naïve adult patients with major depressive disorder: Tract-based spatial statistical analysis. *Neuroendocrinology Letters*, 35(8), 697–702.

Weiss, D., Hurford, M. O., Ellenbogen, J. M., Liebeskind, D. S., & Neimark, G. B. (2012). Ventromedial frontal lobe trauma. *Neurology*, 64(4), 757–757. <https://doi.org/10.1212/wnl.64.4.757>

Whitwell, J. L., Crum, W. R., Watt, H. C., & Fox, N. C. (2001). Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: Implications for longitudinal quantitative mr imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 22(8), 1483–1489. [https://doi.org/MultipleADFTLD-Converted #29; Thesis\\_references-Converted #14; Used to be #970](https://doi.org/MultipleADFTLD-Converted #29; Thesis_references-Converted #14; Used to be #970)

Woolley, C. S., Gould, E., & McEwen, B. S. (1990). Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Research*, 531(1–2), 225–231. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90778-A](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90778-A)

Yang, X. hua, Wang, Y., Huang, J., Zhu, C. ying, Liu, X. qun, Cheung, E. F. C., ... Chan, R. C. K. (2015). Increased prefrontal and parietal cortical thickness does not correlate with anhedonia in patients

- with untreated first-episode major depressive disorders. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 234(1), 144–151. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.09.014>
- Yiend, J., Paykel, E., Merritt, R., Lester, K., Doll, H., & Burns, T. (2009). Long term outcome of primary care depression. *Journal of Affective Disorders*, 118(1–3), 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.026>
- Yu, S., Holsboer, F., & Almeida, O. F. X. (2008). Neuronal actions of glucocorticoids: Focus on depression. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 108(3–5), 300–309. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.09.014>
- Yuan, Y., Zhang, Z., Bai, F., Yu, H., You, J., Shi, Y., ... Jiang, T. (2009). Larger regional white matter volume is associated with executive function deficit in remitted geriatric depression: An optimized voxel-based morphometry study. *Journal of Affective Disorders*, 115(1–2), 225–229. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.09.018>
- Yucel, K., McKinnon, M. C., Chahal, R., Taylor, V. H., Macdonald, K., Joffe, R., & MacQueen, G. M. (2008). Anterior cingulate volumes in never-treated patients with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3157–3163. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.40>
- Yvette I Sheline. (2011). Depression and the Hippocampus : Cause or Effect? *Biological Psychiatry*, 70(4), 308–309. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.006>.Depression
- Zhang, H., Li, L., Wu, M., Chen, Z., Hu, X., Chen, Y., ... Gong, Q. (2016). Brain gray matter alterations in first episodes of depression: A meta-analysis of whole-brain studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 60, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.011>
- Zivin, K., Yosef, M., Miller, E. M., Valenstein, M., Duffy, S., Kales, H. C., ... Kim, H. M. (2015). Associations between depression and all-cause and cause-specific risk of death: A retrospective cohort study in the Veterans Health Administration. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(4), 324–331. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.01.014>
- Zou, K., Huang, X., Li, T., Gong, Q., Li, Z., Ou-yang, L., ... Sun, X. (2008). Alterations of white matter integrity in adults with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 33(6), 525–530. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18982175>

