

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Original

Disminución de la anisotropía fraccional de la sustancia blanca como predictor de la falta de remisión en la depresión tardía tratada con antidepresivos

Daniel Serrani

Facultad de Psicología, Departamento de Psicobiología, Universidad Nacional de Rosario, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 4 de enero de 2010
Aceptado el 28 de marzo de 2010

Palabras clave:
Depresión tardía
Anisotropía fraccional de la sustancia blanca
Sertralina
Redes frontolímbicas

Keywords:
Late life depression
White matter fractional anisotropy
Sertraline
Frontolimbic networks

R E S U M E N

Objetivo: Se explora la relación entre la ausencia de remisión de la depresión tardía tratada con antidepresivos y las alteraciones de la conexión córtico-estriado-límbica explorada mediante anisotropía fraccional de sustancia blanca.

Método: Se evaluaron 20 pacientes con depresión mayor tardía según DSM IV no dementes con escala de Yesavage y Winsconsin Card Sorting Test para la función ejecutiva. Después de un periodo de wash-out de 2 semanas se les administró 100 mg de sertralina/día durante 24 semanas. La remisión se definió como una puntuación de Yesavage < 10 durante 2 semanas consecutivas. Al mismo tiempo se evaluaron con RM por tensor de difusión de 1,5 Tesla, analizando la anisotropía fraccional con voxels usando la edad como covarianza.

Resultados: Los pacientes con ausencia de remisión (n = 9) tenían menor anisotropía fraccional en las áreas del lóbulo frontal y límbico, del cíngulo anterior y posterior, del córtex prefrontal dorsolateral, de la rodilla de cuerpo caloso, del parahipocampo y de la sustancia blanca insular comparados con los que alcanzaron remisión (n = 11). También se detectó menor anisotropía fraccional en el cerebro medio y en los lóbulos parietal y temporal.

Conclusiones: La menor anisotropía fraccional de la sustancia blanca en la depresión tardía no remitente se distribuye en redes cerebrales frontolímbicas, se asocia con una menor respuesta al tratamiento antidepresivo y representa un marcador somático de vulnerabilidad y mal pronóstico de este tipo de depresión.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

Decreased fractional anisotropy of white matter as a predictor of non-remission in late-life depression treated with antidepressants

A B S T R A C T

Objectives: The relationship between absence of remission of late life depression treated with sertraline and white matter abnormalities explored with white matter anisotropy is explored.

Correo electrónico: danielserrani@argentina.com

Method: Twenty patients with major late life depression were staged with Yesavage depression scale and WCST executive functions exploration. After a wash out period of 2 weeks a daily dose of 100 mg of sertraline was administered during 24 weeks; after this period remission was defined as a score of 10 or less in Yesavage depression scale. Meanwhile the patients were administered a 1.5 T MRI diffusion tensor voxels-based using age as covariate.

Results: Non remitting patients showed less fractional anisotropy in frontal and limbic areas, anterior and posterior cingulate, dorsolateral prefrontal cortex, genu of corpus callosum, parahippocampus and insula, compared with remitting patients.

Conclusions: Less white matter fractional anisotropy in non remitting late life depression is associated with less antidepressive medication response and is widespread in fronto-limbic networks; standing as a somatic marker of vulnerability and worse prognosis in this illness.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

La depresión tardía constituye una enfermedad muy frecuente en la población de adultos mayores y representa un desafío para el tratamiento, en parte por una alta tasa de recaídas y en parte también por la pobre respuesta al tratamiento, con una tasa tres veces mayor de recaídas en comparación con los otros tipos de depresión, quedando en ocasiones con síntomas residuales a pesar de las respuestas parciales¹. Incluso si remiten, presentan a menudo déficit en la calidad de vida². Las alteraciones presentes en el cerebro senescente pueden ser en parte responsables de este pronóstico sombrío en la depresión tardía, impidiendo la regulación emocional subyacente a la depresión. En parte, los estudios por neuroimagen señalan que la depresión se asocia con metabolismo aumentado en las regiones límbicas, en la amígdala y en el cíngulo pregenual y subgenual en la corteza orbitofrontal posterior y en los cíngulos anterior y medio. La corteza dorsolateral, el cíngulo posterior y el caudado presentan una disminución de flujo en la depresión^{3,4}. Hay una disminución de la activación del cíngulo dorsal anterior y del hipocampo en depresivos adultos mayores en las tareas de activación lexical⁵. Dado que existen conexiones entre estructuras límbicas y frontales con estructuras paralímbicas y estriatales, se han intentado terapias de control de depresión de tipo⁶ *top down*, intentando influir mediante la corteza sobre las estructuras subcorticales⁷, junto con terapias farmacológicas, que tienen efectos *bottom-up*, ya que actúan en el rafe dorsal y en el *locus ceruleus*⁸. La hipótesis subyacente es que la alteración de las conexiones recíprocas entre el estriado ventral y la corteza dorsolateral pueden intervenir de manera crítica en la génesis de la depresión^{3,4}. En particular, las conexiones de la sustancia blanca entre las estructuras límbicas y corticales dorsales pueden interferir en el balance límbico cortical y prolongar la depresión.

Las imágenes de difusión por tensor ofrecen información acerca de la integridad de la sustancia blanca en relación con la remisión de la depresión mediante la detección de la difusión de agua en los tejidos cerebrales, mediante la fórmula de que cuando no existe barrera a la difusión, ésta es igual en todas las direcciones (isotropía), y cuando hay barreras la

difusión sigue los ejes de esas barreras (anisotropía); el grado de la misma depende de la integridad estructural de las membranas y de las fibras axonales. La anisotropía fraccional es una medida de esos cambios⁹. La idea principal es que las alteraciones microestructurales de la sustancia blanca pueden interferir en la comunicación límbica y dorsocortical, perpetuando así la depresión e impidiendo el reequilibrio de la modulación emocional en el anciano¹⁰. Concordantemente, la falta de remisión en la depresión tratada con antidepresivos puede ser un indicador más en el sentido de una alteración de las conexiones frontolímbicas, lo que se manifiesta con anisotropía fraccional reducida en esas áreas.

Método

Sujetos

Se reclutaron mayores de 60 años de una muestra consecutiva de pacientes asistentes al servicio de consultorio externo que aceptaron participar del estudio mediante consentimiento informado y que cumplían con criterios del DSM-IV para depresión mayor sin rasgos psicóticos y alcanzaron una puntuación ≥ 14 en la escala de depresión geriátrica de Yesavage¹¹ y que no evidenciaron alteraciones en la función ejecutiva (tabla 1) ni demencia evaluada mediante el Minimental de Folstein, constituyendo estos criterios de exclusión, junto con historia de consumo de sustancias, otros trastornos del eje I, enfermedades médicas concomitantes como hipotiroidismo, insuficiencia renal, cardíaca o hepática, *stroke*, diabetes, linfoma, tratamiento con esteroides o con medicamentos como alfametilodopa, clonidina, reserpina, tamoxifeno o cimetidina; enfermedades neurológicas como demencia, esclerosis múltiple, delirio o Parkinson y con Minimental > 24 .

Medidas

Se administró la escala de Yesavage a todos los pacientes participantes en el estudio, así como la entrevista estructurada clínica para DSM IV, y se evaluó el estado basal mediante

Tabla 1 – Valores de WCST en los pacientes remitentes y no remitentes

Paciente	Total errores	Respuestas perseverativas	Errores perseverativos	Errores no perseverativos	Nivel conceptual (%)
1	-1,3	-1,3	-1,3	-0,7	-2,4
2	-1,1	-0,5	-1,1	-3,5	-2,5
3	-1,9	-3,2	-1,9	-2,6	-0,3
4	-1,6	-3,1	-1,6	-1,7	-2,1
5	-1,5	-2,4	-1,5	-2,6	-3,4
6	-2,3	-2,5	-3,5	-1,4	-2,4
7	-1,6	-1,4	-2,6	-3,4	-1,3
8	-0,7	-3,4	-1,7	-2,4	-3,2
9	-3,5	-2,4	-2,6	-2,5	-0,7
10	-2,6	-2,5	-3,5	-1,5	-3,5
11	-1,7	-1,5	-2,3	-3,5	-2,6
12	-2,6	-3,5	-1,4	-2,6	-1,7
13	-3,5	-2,4	-1,3	-1,7	-2,6
14	-1,4	-2,5	-0,5	-2,6	-3,5
15	-3,5	-0,3	-3,2	-3,5	-2,6
16	-2,6	-2,1	-3,1	-2,3	-1,7
17	-2,8	-3,4	-2,4	-1,4	-2,6
18	-0,2	-2,4	-2,5	-1,3	-3,5
19	-3,1	-1,3	-1,4	-0,5	-3,5
20	-2,4	-3,2	-3,4	-3,2	-2,3

el Minimental y la WCST¹² para descartar disfunción ejecutiva, y la capacidad funcional mediante la escala de calidad de vida de la OMS¹³.

Tratamiento

Se efectuó un *wash-out* de 2 semanas previo a comenzar el tratamiento con sertralina a dosis de 100 mg diarios durante 24 semanas. Durante un seguimiento mensual se evaluaron Yesavage y WCST, los signos vitales y la adherencia al tratamiento, junto con la determinación de síntomas indeseables. Se evitó la psicoterapia formal durante los encuentros, aceptándose sólo la orientación de apoyo. Se consideró remisión cuando el paciente presentaba un valor de Yesavage < 10 durante 2 semanas consecutivas o más.

MRI

Se obtuvieron los cortes mediante equipo de 1,5 T Siemens administrando a los pacientes un ecoplanar de gradiente de adquisición rápida (EPGAR) con valores de TR = 11,6 ms, TE = 4,9 ms, matriz de 256 × 256, campo de visión de 320 mm, número de excitaciones de 1, grosor de corte de 1,25 mm, 172 cortes, sin *gap*, junto con un *scan ecospin* turbodual (TES) de TR = 5.000 ms, TE = 2 2/90 ms, matriz de 256 × 256, campo de visión de 240 mm, grosor de corte de 5 mm, 26 cortes, sin *gap*; e imágenes de difusión por tensor de TR = 6.000 ms, TE = 100 ms, matriz de 128 × 128, campo de visión de 320 mm, número de excitaciones de 7, grosor de corte de 5 mm, 19 cortes, sin *gap*. Para obtener las imágenes de difusión por tensor se usaron 8 direcciones de sensibilización de difusión ($b = 1.000 \text{ s/mm}^2$), junto con imágenes sin peso de difusión ($b = 0 \text{ s/mm}^2$). El TES y los exámenes de difusión por tensor se adquirieron en un plano oblicuo axial paralelo al plano de

comisura anterior-comisura posterior. La anisotropía fraccional se computó mediante algoritmos no lineales (3dDWItoDT). Las imágenes de difusión por tensor se ubicaron dentro del espacio de Talairach. Se usó el último eco del *scan* TES para corregir la distorsión inducida por susceptibilidad. El molde para T1-weighted usado para registro se derivó de un sujeto cuyo volumen intracraneal era el más cercano a la media de los primeros 5 sujetos, mientras que los volúmenes fueron computados después de *stripping* de cráneo mediante *software* FMRIB para extracción de imágenes cerebrales (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/bet/>). Las imágenes fueron enmascaradas para la sustancia blanca usando el cómputo del promedio del mapa de anisotropía fraccional de un grupo mayor de pacientes, incluyendo los pacientes seleccionados para el estudio y realizando una segmentación no paramétrica de histograma. El umbral de la sustancia blanca así obtenido fue aplicado al mapa de anisotropía fraccional promedio, y la máscara resultante se aplicó al mapa de anisotropía fraccional normalizado de cada sujeto. El análisis basado en voxels de los datos de anisotropía fraccional con respecto a cada grupo de remitentes frente a no remitentes se procesó mediante un modelo general lineal con la edad como covarianza. Se ubicaron *clusters* de voxels contiguos ($100 \mu\text{l}^3$) con diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$) y se aplicó un proceso de constricción mediante el cual se dedujo que cada uno de los voxels en el *cluster* era significativo a $p < 0,005$. Los mapas se sobrepusieron en una imagen de Talairach mediante una imagen de eco-planar de gradiente de rápida adquisición.

Resultados

Los 20 sujetos seleccionados cumplieron los criterios y siguieron el periodo de *wash-out* de 2 semanas y con puntuaciones

Tabla 2 – Datos basales demográficos y clínicos de los participantes

Grupo	Remitentes		No remitentes		Análisis	
	Media	DE	Media	DE	F	p
Edad (años)	69,2	4,6	70,1	3,5	4,67	2,0312
Educación (años)	11,3	2,7	13,5	2,1	5,32	4,145
Yesavage basal	15,2	1,1	16,2	2,3	2,55	1,311
Edad de comienzo	65,2	3,2	64,3	2,8	3,77	1,0722
Episodios previos	2,5	0,22	3,11	0,087	2,75	2,955
Minimental	27,9	2,1	28,2	3,1	4,32	1,969
Escala calidad vida OMS	38,1	3,1	37,3	2,9	6,11	0,76
WCST global (Z score)	12,1	2,1	15,1	4,19	3,23	4,23

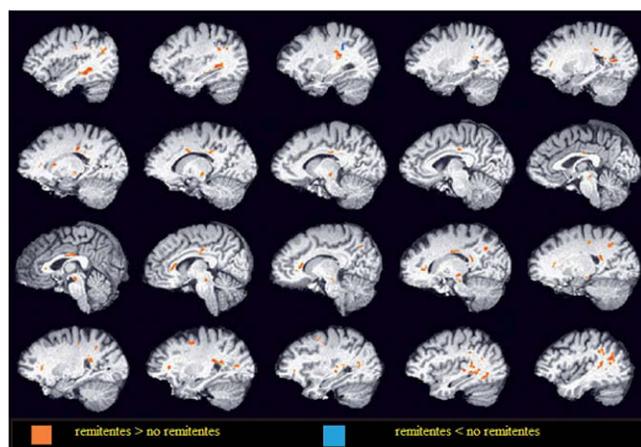


Figura 1 – Diferencias de anisotropía fraccional entre remitentes y no remitentes. Las diferencias tienen un umbral de modo tal que se señalan los clusters de 100 μ l de voxels contiguos significativos en nivel de $p < 0,5$. La figura muestra un modelo T1 *weighted* de alta resolución.

de Yesavage > 14 (puntuación, 14-17; media, 16,1) después de este periodo; continuaron con el tratamiento con sertralina 100 mg/día durante 24 semanas. Uno presentó hiponatremia durante el tratamiento y fue tratado con corrección de sode-mia sin necesidad de interrumpir el tratamiento antidepresivo, 3 presentaron vómitos y diarrea que tampoco requirieron suspensión del tratamiento, ya que mejoraron espontáneamente. No hubo diferencias significativas en la edad o en el sexo, en la educación, en la edad al comienzo de la depresión, en el número de episodios previos, en la gravedad de la depresión o en el deterioro en la línea de base entre los pacientes que remitieron y los no remitentes (tabla 2). En el final de la prueba los remitentes tenían menores puntuaciones en Yesavage que los no remitentes ($8 \pm 1,9$ frente a $15,1 \pm 2,3$, $t = 4,0$, $df = 11,6$, $p < 0,0001$). Con relación a los remitentes ($n = 9$), los no remitentes ($n = 11$) tenían menor anisotropía fraccional en las áreas límbicas, los cíngulos anteriores dorsal y ventral, la corteza prefrontal dorsolateral, la rodilla del cuerpo calloso, la sustancia blanca parahipocámpica, el cíngulo posterior y la región insular (fig. 1). También hubo menor anisotropía fraccional en la sustancia blanca subcorti-

cal estriada. Algunas áreas seleccionadas de sustancia blanca en las regiones temporal (superior, media y fusiforme) y parietal (precúneo y poscentral) también tenían menor anisotropía fraccional en no remitentes, especialmente en el giro parietal inferior izquierdo (fig. 1, tabla 3).

Discusión

El principal hallazgo es que los sujetos depresivos tardíos no remitentes, a pesar del tratamiento, tenían menor anisotropía fraccional en las áreas córtico-estriado-límbicas con respecto a los remitentes. Las hiperintensidades de sustancia blanca son comunes en la depresión tardía, principalmente en las regiones subcorticales¹⁴. Las imágenes de difusión por tensor revelan compromiso de la sustancia blanca en la corteza cíngulo anterior y frontal y temporal^{15,16}. La transferencia de imágenes por ecoplanar muestra anomalías en las redes córtico-estriado-límbicas, incluyendo el estriado ventral, la sustancia blanca occipital y el cuerpo y la rodilla del cuerpo calloso¹⁷. Estos hallazgos concuerdan con otras investigaciones¹⁸⁻²⁰. Las neuroimágenes funcionales también han demostrado mejoría de depresión asociada a cambios córtico-estriado-límbicos. La remisión de la depresión se asocia con aumento metabólico en la región dorsolateral (dorsal anterior, cíngulo anterior [área de Brodmann 24b], cíngulo posterior [área de Brodmann 23/41], corteza dorsolateral [área de Brodmann 46/9] y parental inferior [área de Brodmann 40])^{3,21,22}. La no remisión se asocia con menos metabolismo en el límbico ventral y en el paralímbico (cíngulo subgenual [área de Brodmann 25], ínsula ventral, hipocampo e hipotálamo)²³. La remisión de la depresión se asocia con normalización del metabolismo del cíngulo anterior durante los episodios depresivos²³. El hipermetabolismo del cíngulo anterior remite después de la respuesta a los antidepresivos²⁴, terapia electroconvulsiva (TEC)²⁵ o privación del sueño²⁶, aunque la normalización depende de la modalidad de tratamiento (ISRS frente a TEC)²⁷. El hipermetabolismo aumentado de la amígdala durante la remisión de la depresión se asocia con recaída³. El hipometabolismo del cíngulo anterior ventral predice resistencia al tratamiento, y el hipermetabolismo cíngulo anterior izquierdo predice una remisión persistente²⁴. El aumento metabólico del cíngulo anterior izquierdo se encuentra en no remitentes²⁸. Un denominador común de estos hallazgos es

Tabla 3 – Diferencias en la anisotropía fraccional entre remitentes y no remitentes

Región	Lateralidad	Cluster	Coordenadas de Talairach		
			X (+derecha)	Y (+anterior)	Z (+superior)
Cíngulo					
Anterior ventral	Izquierdo	231	-16	4	34
Anterior dorsal	Izquierdo	298	-24	-29	-12
Posterior	Derecho	322	-23	-43	31
Frontal					
Medial	Derecho	267	26	39	21
Rodilla CC	Derecho	451	-37	-31	23
Temporal					
Hipocampo	Derecho	457	-36	-32	12
Ínsula	Izquierdo	213	-28	-12	9
Superior	Derecho	256	-27	21	-5
Giro fusiforme	Derecho	195	33	-43	7
Parietal					
Precúneo	Derecho	249	22	-12	24
Inferior	Derecho	300	34	37	-32
Poscentral	Izquierdo	156	-44	-23	32
Subcorteza					
Estriado ventral	Izquierdo	245	33	-15	-6
Subtálamo	Izquierdo	265	-11	-5	22

que las anomalías de los circuitos córtico-estriado-límbicos interfieren con la regulación entre la corteza dorsolateral y la limbicoventral, produciendo una desconexión y una menor respuesta antidepressiva. Las dificultades del estudio son la ausencia de comparación con un grupo doble ciego, la poca cantidad de sujetos, la dosis fija del antidepressivo y la batería restringida de la evaluación de funciones neurocognitivas. Como ventajas, destaca el largo seguimiento de los pacientes. El origen de las alteraciones microanatómicas en no remitentes no está claro del todo y puede deberse a cambios vasculares subcorticales, ya que el hipocampo es particularmente sensible a los efectos del envejecimiento. La reducción del volumen del hipocampo se correlaciona con la duración de la depresión²⁸. Como factor común de todas estas alteraciones está el cambio en las conexiones frontolimbico-estriatales en las fibras de sustancia blanca, que confiere vulnerabilidad para la depresión tardía y menor respuesta o remisión.

BIBLIOGRAFÍA

- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord.* 1998;50:97-108.
- Lecrubier Y. How do you define remission? *Acta Psychiatr Scand.* 2002;415 Suppl:7-11.
- Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000;48:813-29.
- Mayberg H. Depression and frontal-subcortical circuits: focus on prefrontal-limbic interactions. En: Lichter D, Cummings J, editores. *Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders.* Nueva York: Guilford Press; 2001. p 177-206.
- De Asis JM, Stern E, Alexopoulos GS, Pan H, Van Gorp W, Blumberg H, et al. Hippocampal and anterior cingulate activation deficits in patients with geriatric depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1321-3.
- Rolls E. A theory of emotion, and its application to understanding the neural basis of emotion. *Cogn Emot.* 1990;4:161-90.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive therapy of depression.* Nueva York: Guilford Press; 1979.
- Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry.* 1996;153:151-62.
- Hoptman MJ, Gunning-Dixon FM, Murphy CF, Lim KO, Alexopoulos GS. Structural neuroimaging research methods in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14: 812-22.
- Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet.* 2005;365:1961-70.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey MB, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17:37-49.
- Kongs SK, Thompson LL, Iverson GL, Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test - 64 Card Version Professional Manual.* USA: Psychological Assessment Resources, Inc.; 2000.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1-100.
- Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Provenzale JM, et al. Greater MRI lesion volumes in elderly

- depressed subjects than in control subjects. *Psychiatry Res.* 2005;139:1-7.
15. Nobuhara K, Okugawa G, Sugimoto T, Minami T, Tamagaki C, Takase K, et al. Frontal white matter anisotropy and symptom severity of late-life depression: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77:120-22.
 16. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Provenzale JM, Steffens DC, et al. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1293-126.
 17. Kumar A, Gupta RC, Thomas MA, Alger J, Wyckoff N, Hwang S. Biophysical changes in normal-appearing white matter and subcortical nuclei in late-life major depression detected using magnetization transfer. *Psychiatry Res.* 2004;130: 131-40.
 18. Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin M, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry.* 1995;37:151-60.
 19. Patankar TF, Baldwin R, Mitra D, Jeffries S, Sutcliffe C, Burns A, et al. Virchow-robin space dilatation may predict resistance to antidepressant monotherapy in elderly patients with depression. *J Affect Disord.* 2007;97:265-70.
 20. Steffens DC, Pieper CF, Bosworth HB, MacFall JR, Provenzale JM, Payne ME, et al. Biological and social predictors of long-term geriatric depression outcome. *Int Psychogeriatr.* 2005;17: 41-56.
 21. Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med.* 1995;25:247-61.
 22. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry.* 1999;156:675-82.
 23. Mayberg H, Brannan S, Mahurin R, Jerabek P, Brickman J, Tekell J, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport.* 1997;8:1057-61.
 24. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell CC, Sackeim HA, et al. Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry.* 2001;158:305-8.
 25. Smith GS, Reynolds CF 3rd, Pollock B, Derbyshire S, Nofzinger E, Dew MA, et al. Cerebral glucose metabolic response to combined total sleep deprivation and antidepressant treatment in geriatric depression. *Am J Psychiatry.* 1999;156: 683-9.
 26. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:34-41.
 27. Schneider F, Grodd W, Weiss U, Klose U, Mayer K, Nagele T, et al. Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion. *Psychiatry Res.* 1997;76:75-82.
 28. Sheline Y. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry.* 2000;48:791-800.