

Ερευνητική εργασία Research article

Ογκομετρική μελέτη εγκεφαλικών σχηματισμών στη μελαγχολική και ψυχωτική κατάθλιψη*

Κ. Βασιλοπούλου, Μ. Παπαθανασίου, Ι. Μιχόπουλος, Φ. Μπουφίδου,
Π. Ουλής, Χ. Νικολάου, C. Pantelis, D. Velakoulis, Λ. Λύκουρας

*B' Ψυχιατρική Κλινική & B' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Αττικόν»,
Εργαστήριο Βιοπαθολογίας & Ανοσολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
A' Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα
Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry,
The University of Melbourne and Melbourne Health, Victoria, Australia*

Ψυχιατρική 2011, 22:120–131

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση των όγκων του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής και της πρόσθιας και οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού μεταξύ ασθενών με μελαγχολική κατάθλιψη, ασθενών με ψυχωτική κατάθλιψη και φυσιολογικών μαρτύρων. Συμπεριλήφθηκαν 39 ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη, 22 με μελαγχολικά και 17 με ψυχωτικά στοιχεία, και 18 υγιείς μάρτυρες. Οι όγκοι των εγκεφαλικών σχηματισμών μετρήθηκαν σε μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου και συγκρίθηκαν μεταξύ των τριών υποομάδων. Σε αμφότερες τις υποομάδες των ασθενών βρέθηκαν σημαντικά μεγαλύτεροι οι όγκοι των αμυγδαλών και σημαντικά μικρότεροι οι όγκοι της αριστερής πρόσθιας υπογονάτιας περιοχής σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στους όγκους των ιπποκάμπων, της δεξιάς πρόσθιας υπογονάτιας περιοχής και της οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής. Συμπερασματικά, η ψυχωτική και η μελαγχολική κατάθλιψη δεν διαφοροποιήθηκαν σε σχέση με τους όγκους του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής και της πρόσθιας και οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού, αν και οι όγκοι της αμυγδαλής και της αριστερής πρόσθιας υπογονάτιας περιοχής αμφότερων των ομάδων των καταθλιπτικών ασθενών διαφοροποιήθηκαν σε σχέση με τους μάρτυρες.

Λέξεις ευρητηρίου: Νευροαπεικόνιση, κατάθλιψη, ιππόκαμπος, αμυγδαλή

*Η εργασία αυτή βραβεύθηκε στο 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα, 5–8 Μαΐου 2011.

Εισαγωγή

Η μείζων κατάθλιψη είναι μια ετερογενής διαταραχή, που περιγράφεται σε τύπους με διακριτά κλινικά συμπτώματα σύμφωνα με το DSM-IV.¹ Οι τύποι που συναντώνται συχνότερα στους καταθλιπτικούς ασθενείς είναι ο μελαγχολικός και ο ψυχωτικός τύπος. Όπως είναι γνωστό τα κλινικά συμπτώματα της μελαγχολικής κατάθλιψης περιλαμβάνουν έλλειψη ευχαρίστησης, υπερβολική ενοχή, επιδείνωση της κατάθλιψης κατά τις πρωινές ώρες, πρώιμη αφύπνιση, ανορεξία (ή μείωση του σωματικού βάρους) και έντονη ψυχοκινητική ανησυχία ή επιβράδυνση, ενώ η ψυχωτική κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη παραληρητικών ιδεών και/ή ψευδαισθήσεων, συνήθως σύντονων με το συναίσθημα.

Εκτός από τα ανωτέρω κλινικά στοιχεία, μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναδεικνύει και ιδιαίτερα ευρήματα σχετικά με βιοχημικές,² ορμονικές,^{3,4} νευρογνοσιακές^{5,6} και άλλες εκδηλώσεις στον κάθε έναν από τους δύο αυτούς τύπους. Επίσης, κατά την τελευταία δεκαετία, η σχετική με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης έρευνα έχει διευρυνθεί μέσω της χρήσης νευροαπεικονιστικών μεθόδων. Συγκεκριμένα, αναφέρονται δομικές μεταβολές διαφόρων εγκεφαλικών σχηματισμών, συχνότερα του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής και του προμετωπιαίου φλοιού. Σε δύο μετα-αναλύσεις αναφέρονται μικρότεροι όγκοι ιπποκάμπων σε καταθλιπτικούς ασθενείς σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, παρότι αρκετές μελέτες δεν βρίσκουν αντίστοιχες διαφορές.^{7,8} Τα αποτελέσματα σε σχέση με τους όγκους της αμυγδαλής είναι περισσότερο αντικρουόμενα. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζει ότι δεν υπάρχουν αξιόπιστες διαφορές μεταξύ καταθλιπτικών ασθενών και υγιών μαρτύρων, λόγω της μεγάλης ποικιλότητας στα αποτελέσματα που συμπεριλαμβάνονται σε αυτή τη μελέτη.⁹ Τα αποτελέσματα αυτά συμπεριλάμβαναν έλλειψη διαφοράς στους όγκους, μεγαλύτερους όγκους αμυγδαλής στους καταθλιπτικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, αλλά και μικρότερους. Οι μελέτες που αφορούν στον προμετωπιαίο φλοιό εμφανίζουν πιο σταθερά ευρήματα, αναφέροντας μικρότερους όγκους κογχομετωπιαίου φλοιού¹⁰ και

υπογονάτιας περιοχής,¹¹ καθώς επίσης και απουσία διαφορών.¹²

Φαίνεται να υπάρχει μόνο μία μελέτη που να αναφέρεται στη μελαγχολική και άτυπη κατάθλιψη σχετικά με τον όγκο του ιπποκάμπου, στην οποία αναφέρεται έλλειψη επίδρασης του τύπου της κατάθλιψης στους όγκους του ιπποκάμπου.¹³ Σε άλλη μελέτη συγκρίνεται η ψυχωτική με τη μη-ψυχωτική κατάθλιψη, η οποία συνδέει τους μειωμένους όγκους αμυγδαλής με τον ψυχωτικό τύπο, αλλά όχι και του ιπποκάμπου. Ακόμα μία μελέτη αναφέρει σημαντικά μικρότερους όγκους της αριστερής οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής στην ψυχωτική κατάθλιψη σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες.¹⁴

Προκειμένου να επεκτείνουμε την έρευνα στη μελαγχολική και ψυχωτική κατάθλιψη και να εξηγήσουμε την έλλειψη συστηματικότητας στα ευρήματα που υπάρχουν στη δομική νευροαπεικόνιση, συγκρίνονται οι όγκοι του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής και της υπογονάτιας περιοχής του μετωπιαίου λοβού ασθενών με μελαγχολική κατάθλιψη, ασθενών με ψυχωτική κατάθλιψη και φυσιολογικών μαρτύρων.

Υλικό και μέθοδος

Δείγμα

Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 39 ασθενείς με τη διάγνωση μείζονος κατάθλιψης και 18 φυσιολογικοί μάρτυρες. Οι φυσιολογικοί μάρτυρες συμμετείχαν στη μελέτη μέσω αναζήτησης από στόμα σε στόμα στην κοινότητα. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους στόχους και το πρωτόκολλο της μελέτης και έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν: ηλικία μεταξύ 20–65 έτη, διάγνωση μοναδικού μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου ή υποτροπιάζουσας μείζονος κατάθλιψης, σύμφωνα με τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για το DSM-III-R, απουσία συννοσηρότητας με άλλη ψυχική διαταραχή, απουσία ιστορικού νευρολογικής διαταραχής ή άλλης αρρυθμιστής νόσου και απουσία μεταλλικών στοιχείων στο σώμα. Όλοι οι ασθενείς είχαν μια συνέντευξη με ψυχίατρο, η οποία διεξήγαγε το Structured Clinical Interview for DSM-III-R, την Κλίμακα Κατάθλιψης Hamilton (21 λήμματα) και τη Βραχεία Κλίμακα Εκτίμησης των Γνωστικών Λειτουργιών

(Mini-mental State Examination, MMSE), έδωσαν δείγματα αίματος για εργαστηριακές εξετάσεις και υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν δεξιόχειρες και όλοι οι ασθενείς ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή.

Μαγνητικές τομογραφίες

Οι μαγνητικές ογκομετρικές τομογραφίες πραγματοποιήθηκαν σε μαγνητικό τομογράφο 1,5 T Philips Intera, χρησιμοποιώντας ακολουθία T1-3D/FFE βαθμιδωτού πεδίου με τις ακόλουθες παραμέτρους: TR/TE 14,3/3,3 msec, flip angle 30°, field of view 240, μήτρα 256×256, πάχος τομής 3 με αλληλοεπικάλυψη 1,5 mm. Όλα τα δεδομένα ελήφθησαν σε στεφανιαία τομή. Η ανάλυση των εικόνων πραγματοποιήθηκε σε σταθμό μετεπεξεργασίας View Forum (Philips Medical Systems), με λογισμικό Philips Medical Systems Release 4,1, V1L2. Όλοι οι όγκοι υπολογίστηκαν με χειροκίνητο σχεδιασμό του εμβαδού της αντίστοιχης περιοχής σε όλες τις στεφανιαίες τομές, στις οποίες ο κάθε σχηματισμός εμφανιζόταν. Τα εμβαδά όλων των τομών που αντιστοιχούσαν στον ίδιο σχηματισμό αθροίστηκαν και το άθροισμά τους πολλαπλασιάστηκε επί το πάχος τομής προκειμένου να καθοριστεί ο όγκος όλων των εγκεφαλικών σχηματισμών για το κάθε άτομο.

Σχεδιασμός εγκεφαλικών σχηματισμών

Ο σχεδιασμός των εμβαδών όλων των εγκεφαλικών σχηματισμών πραγματοποιήθηκε από την ίδια εκτιμήτρια (Κ.Β.), που εκπαιδεύτηκε από έμπειρη Νευροακτινολόγο (Μ.Π.). Προκειμένου να υπολογιστούν οι αξιοπιστίες σε σχέση με δεύτερη μέτρηση από την ίδια εκτιμήτρια (intra-rater reliability) και σε σχέση με δεύτερη μέτρηση από ανεξάρτητη εκτιμήτρια (inter-rater reliability) χρησιμοποιήθηκαν οι όγκοι 10 ασθενών που επιλέχθηκαν τυχαία. Ιδιαίτερα για τις αξιοπιστίες του ενδοκρανιακού όγκου χρησιμοποιήθηκαν οι όγκοι 5 ασθενών, τυχαία επιλεγμένων επίσης. Οι αρχικοί όγκοι του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής και της πρόσθιας και οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής υπέστησαν επεξεργασία βάσει του ενδοκρανιακού όγκου του κάθε ατόμου σύμφωνα με περιγραφείσα μέθοδο.¹⁵

Ανατομικά όρια

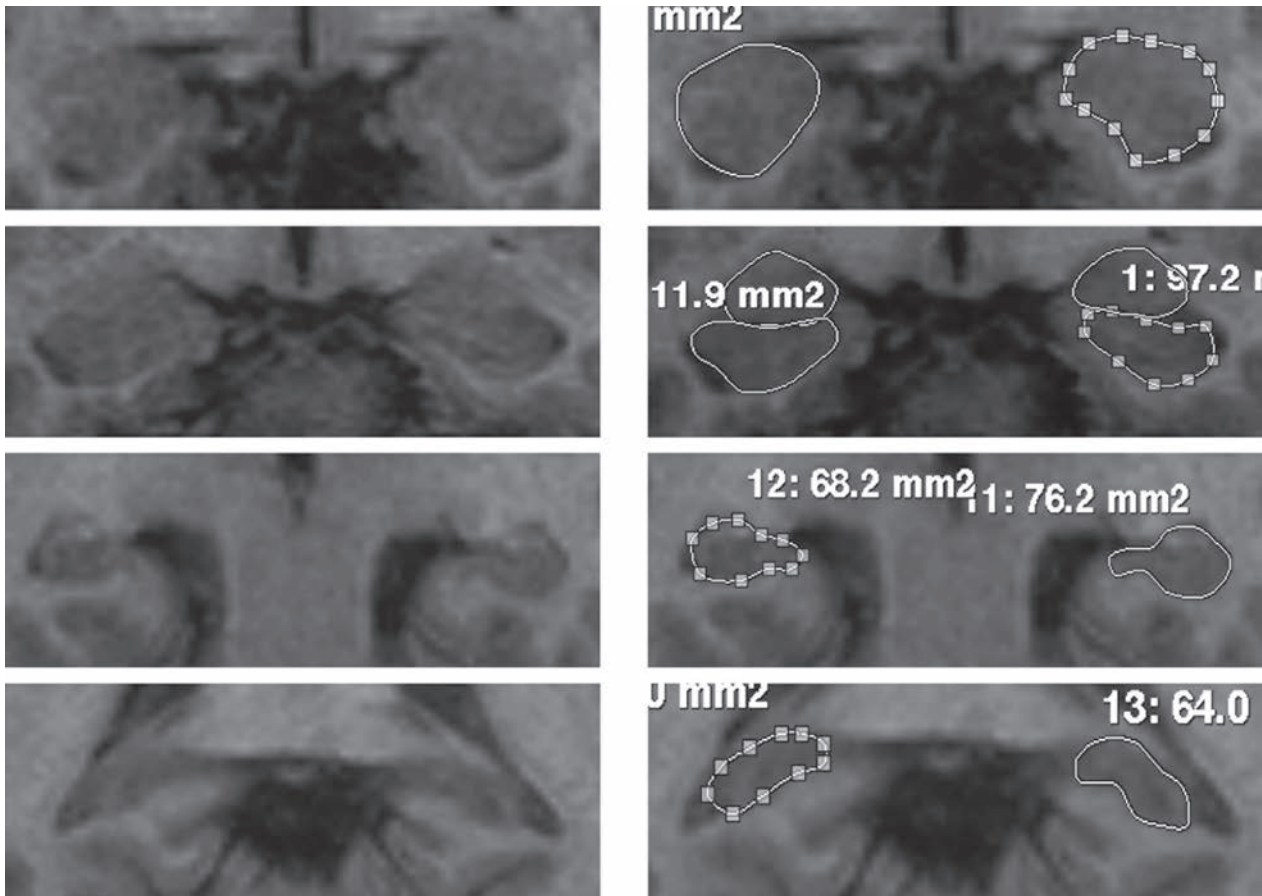
Ιπποκάμπος-Αμυγδαλή

Προκειμένου να υπολογιστεί ο όγκος του ιπποκάμπου συμπεριλήφθηκαν στους σχεδιασμούς η οδοντωτή έλικα, ο ιδίως ιπποκάμπος, το υπόθεμα, η σκάφη και η παρυφή του ιπποκάμπου, από την πρώτη τομή στην οποία εντοπίζεται η κεφαλή του ιπποκάμπου έως την τελευταία που εντοπίζεται η ουρά του ιπποκάμπου, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες^{16,17} (εικόνα 1). Ο ιπποκάμπος και η αμυγδαλή σχεδιάστηκαν ταυτόχρονα στις τομές που συνυπάρχουν, προκειμένου να επιτευχθεί μέγιστη ακρίβεια στους σχεδιασμούς¹⁷ (εικόνα 1).

Αντίστοιχα, η αμυγδαλή συμπεριλήφθηκε από την πρώτη τομή, στην οποία εμφανίζεται για πρώτη φορά ο πρόσθιος πόλος της, στο επίπεδο που αντιστοιχεί πίσω από την περιοχή που το οπτικό χίασμα εμφανίζεται σαν ένας συνεχόμενος σχηματισμός,¹⁸ μέχρι την τελευταία τομή του οπίσθιου πόλου της, στο σημείο που αρχίζει να εμφανίζεται φαιά ουσία άνωθεν της σκάφης και πλαγίως της κεφαλής του ιπποκάμπου¹⁶ (εικόνα 1). Για λόγους συστηματικότητας, το ανώτερο όριο της καθορίστηκε αυθαίρετα βάσει προηγούμενων μελετών, παρότι μικρά τμήματα του μέσου και του κεντρικού πυρήνα αποκλείστηκαν.¹⁶ Οι σχεδιασμοί πραγματοποιήθηκαν με διαρκή αναφορά σε μικροσκοπικό άτλαντα.¹⁹ Η αξιοπιστία της ίδιας εκτιμήτριας ήταν 0,96 για τους όγκους του ιπποκάμπου και 0,85 για τους όγκους της αμυγδαλής, και οι αντίστοιχες αξιοπιστίες σε σχέση με ανεξάρτητη εκτιμήτρια ήταν 0,97 και 0,89.

Πρόσθια και οπίσθια υπογονάτια περιοχή προμετωπιαίου φλοιού

Η πρόσθια υπογονάτια περιοχή σχεδιάστηκε ξεκινώντας από την τομή όπου εντοπίζεται το κοιλιακό άκρο του γόνατος του μεσολοβίου και καταλήγοντας στην τελευταία τομή, πριν την τομή όπου εμφανίζεται για πρώτη φορά η έσω κάψα²⁰ (εικόνα 2). Η τομή στην οποία εμφανίζεται για πρώτη φορά η έσω κάψα, χρησιμοποιήθηκε ως το πρόσθιο όριο της οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής, το κατώτερο όριο του μεσολοβίου ως το ανώτερο όριό της, το έσω όριο της ευθείας έλικας ως το κατώτερο όριο και τέλος ως οπίσθιο όριο ορίστηκε το φυσικό τέλος της έλικας.¹⁴ Οι σχεδιασμοί πραγματοποιήθη-



Εικόνα 1. Τομές μαγνητικών τομογραφιών στο επίπεδο της αμυγδαλής, της μεταβατικής περιοχής αμυγδαλής-ιπποκάμπου, του σώματος του ιπποκάμπου και της ουράς του ιπποκάμπου (από πάνω προς τα κάτω), πριν και μετά τον σχεδιασμό των αντίστοιχων περιοχών (αριστερά και δεξιά αντίστοιχα).

καν με διαρκή αναφορά σε μικροσκοπικό άτλαντα.¹⁹ Η αξιοπιστία της ίδιας εκτιμήτριας ήταν 0,88 για τους όγκους της πρόσθιας υπογονάτιας περιοχής και 0,94 για τους όγκους της οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής και οι αντίστοιχες αξιοπιστίες σε σχέση με ανεξάρτητη εκτιμήτρια ήταν 0,80 και 0,95.

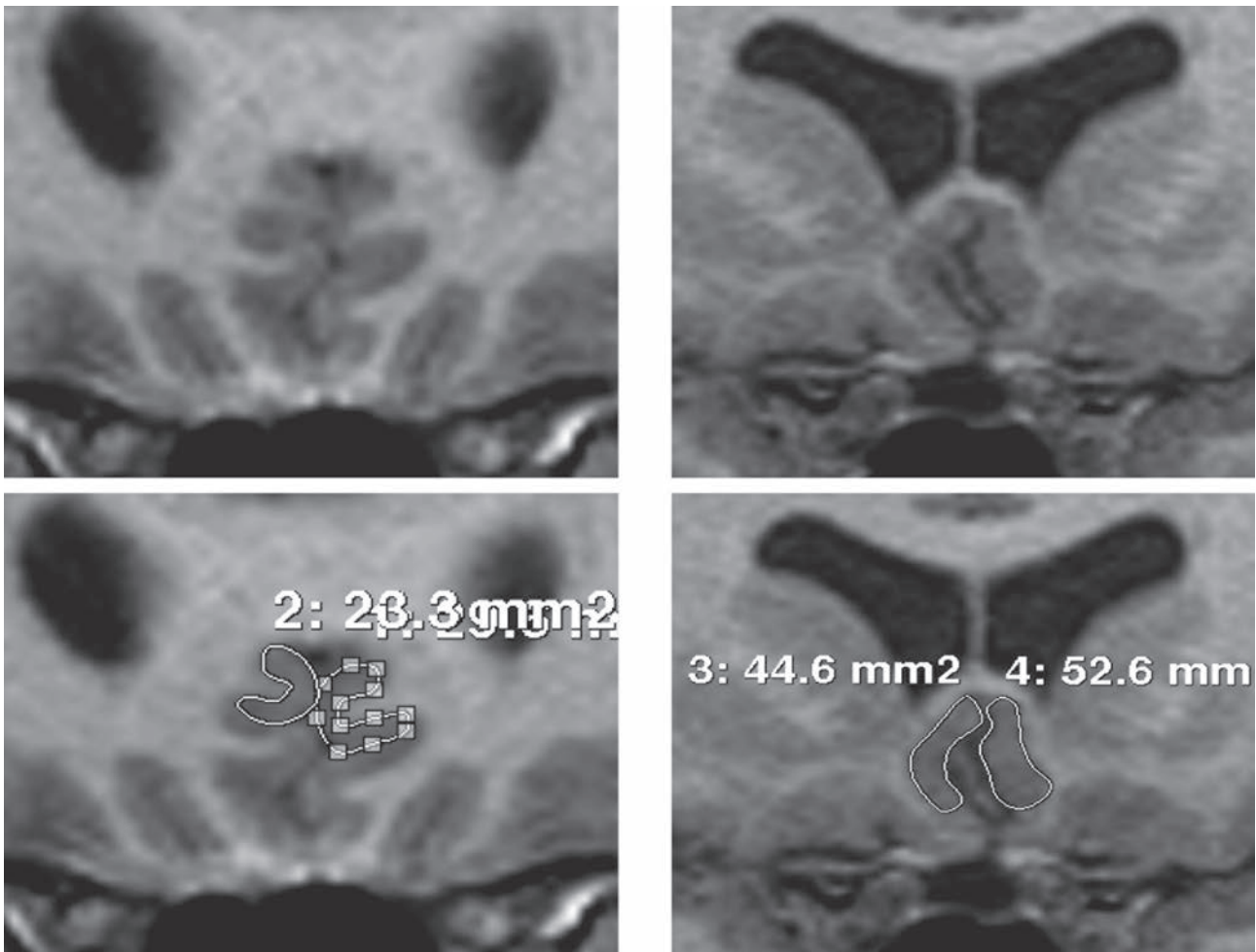
Ενδοκρανιακός όγκος

Ο ενδοκρανιακός όγκος υπολογίστηκε με σχεδιασμό του περιγράμματος των εγκεφαλικών ημισφαιρίων γύρω από τη σκληρά μήνιγγα ή γύρω από το περίγραμμα της εγκεφαλικής ουσίας όταν η σκληρά μήνιγγα δεν φαινόταν, αποκλείοντας το στέλε-

χος και την παρεγκεφαλίδα, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες.²¹ Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της μέτρησης μίας τομής ανά 10 τομές, μία μέθοδος που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως αξιόπιστη.²² Η αξιοπιστία της ίδιας εκτιμήτριας και η αξιοπιστία σε σχέση με ανεξάρτητη εκτιμήτρια ήταν πολύ υψηλές (0,99 και 0,99 αντίστοιχα).

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το SPSS (Version 16.0) για τα Windows. Οι ακόλουθες δοκιμασίες χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων: το Pearson χ^2 test για



Εικόνα 2. Τομές μαγνητικών τομογραφιών στο επίπεδο της πρόσθιας (αριστερά) και της οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού (δεξιά), πριν (πάνω) και μετά (κάτω) τον σχεδιασμό των αντίστοιχων περιοχών.

τις συγκρίσεις ποσοστών, το t test και η one-way ANOVA (με τη διόρθωση κατά Bonferroni) για τις συγκρίσεις των μέσων τιμών των μεταβλητών με κανονική κατανομή, όπως και οι δοκιμασίες Mann-Whitney U και η Kruskal-Wallis μη-παραμετρική ανάλυση της διακύμανσης για τις μεταβλητές που δεν είχαν κανονική κατανομή. Οι συσχετίσεις ελέγχθηκαν με το Pearson r ή το Spearman rho coefficient, αναλόγως του αν οι μεταβλητές κατανέμονταν κανονικά ή όχι. Η επίδραση των κατηγοριών της φαρμακευτικής αγωγής που ελάμβαναν οι ασθενείς στις ογκομετρικές μετρήσεις εξετάστηκε με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης.

Αποτελέσματα

Δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές

Οι δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι 3 ομάδες ασθενών (όλοι οι ασθενείς, μελαγχολικοί, ψυχωτικοί) και οι φυσιολογικοί μάρτυρες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία και την αναλογία των φύλων. Οι ασθενείς με μελαγχολική κατάθλιψη και οι ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη είχαν περίπου 6 έτη λιγότερα ως προς την εκπαίδευση σε σχέση με τους φυσιολογικούς. Είκοσι δύο από αυτούς συμπλήρωναν τα κριτήρια για τη μελαγχολική κατάθλιψη και 17 για την ψυχωτική κατάθλιψη. Κανείς από τους

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

	Μελαγχολική κατάθλιψη (n=22)	Ψυχωτική κατάθλιψη (n=17)	Φυσιολογικοί Μάρτυρες (n=18)	p
Ηλικία (έτη) (mean, SD)	52,09±8,2	52,88± 10,8	46,61±7,5	0,08
Φύλο (Α/Γ)	17/5	12/5	13/5	0,8
Εκπαίδευση (έτη) (mean, SD)	10,32±3,4	9,65±3,9	16,06±2,81	<0,01
Ηλικία έναρξης (mean, SD)	41,23±8,06	52,88± 10,83		0,64
Διάρκεια διαταραχής (mean, SD)	10,82± 10,86	9,54±9,95		0,7
Επεισόδια (αριθμός) (mean, SD)	3,14±3,9	2,47± 1,7		0,58
Νοσηλείες (mean, SD)	0,73± 1,12	1,06± 1,02		0,34
Κατάσταση (επεισόδιο/ανάρρωση)	11/11	13/4		0,1
Μοναδικό επεισόδιο/ Υποτροπιάζουσα κατάθλιψη	6/16	8/9		0,3
Κλίμακα Hamilton (mean, SD)	16,27±8,36	23,35± 10,56		0,025
MMSE (mean, SD)	29,18±0,95	28,65± 1,45		0,17

ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη δεν συμπλήρωνε τα κριτήρια του μελαγχολικού τύπου. Οι ασθενείς ήταν σε επεισόδιο ή είχαν αναρρώσει (Βαθμολογία στην Κλίμακα Κατάθλιψης Hamilton κάτω του 17 για τουλάχιστον 2 μήνες). Οι δύο ομάδες ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους σε καμία δημογραφική και κλινική μεταβλητή, εκτός από τη βαθμολογία στην κλίμακα Hamilton. Επιπρόσθετα, 14 από τους 17 ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη εμφάνιζαν παραληρητικές ιδέες ενοχικού περιεχομένου. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή (πίνακας 2). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών στις κατηγορίες των φαρμάκων.

Ογκομετρικές μεταβλητές

Οι 2 ομάδες ασθενών και οι φυσιολογικοί μάρτυρες δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς τους όγκους

του αριστερού και του δεξιού ιπποκάμπου, της δεξιάς πρόσθιας και οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής, της αριστερής οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής και τον ενδοκρανιακό όγκο. Βρέθηκαν σημαντικά αυξημένοι οι όγκοι της αριστερής και της δεξιάς αμυγδαλής σε αμφοτέρωτες τις ομάδες των ασθενών συγκριτικά με τους αντίστοιχους όγκους των φυσιολογικών μαρτύρων, με μια μέση διαφορά στη μελαγχολική κατάθλιψη, κατά 28% ως προς την αριστερή και κατά 26% ως προς τη δεξιά αμυγδαλή, και στην ψυχωτική κατάθλιψη, κατά 23% ως προς την αριστερή και 18% ως προς τη δεξιά αμυγδαλή (πίνακας 3).

Επίσης, αμφοτέρωτες οι ομάδες των ασθενών με κατάθλιψη εμφάνισαν σημαντικά μικρότερους όγκους της αριστερής πρόσθιας υπογονάτιας περιοχής σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες ($p=0,043$, με μία μέση διαφορά κατά 18%). Η ανά-

Πίνακας 2. Φαρμακευτική αγωγή.

	Σύνολο ασθενών (n=39)	Μελαγχολική κατάθλιψη (n=22)	Ψυχωτική κατάθλιψη (n=17)	Φυσιολογικοί μάρτυρες (n=18)
Τρικυκλικά	6	4	2	
SSRI	38	21	17	
SNRI	12	6	6	
Μιρταζαπίνη	4	3	1	
Κλασικά αντιψυχωσικά	7	4	3	
Άτυπα αντιψυχωσικά	23	8	15	
Βενζοδιαζεπίνες	18	9	9	
Άλλα φάρμακα*	24	12	12	6

*Φάρμακα για τη ρύθμιση της λειτουργίας του θυρεοειδούς (n=4), της αρτηριακής πίεσης (n=9), του διαβήτη (n=1), της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος (n=5), της οστεοπόρωσης (n=2), βιταμίνες (n=1) και αντιβιοτικά φάρμακα (n=2)

Πίνακας 3. Μέσες τιμές όγκων σε mm³ και σταθερές αποκλίσεις (SD) στους τύπους της κατάθλιψης και τους φυσιολογικούς μάρτυρες (όλοι οι όγκοι έχουν διορθωθεί βάσει του ενδοκρανιακού όγκου).

Όγκοι (Mean, SD)	Μελαγχολική κατάθλιψη (n=22)	Ψυχωτική κατάθλιψη (n=17)	Φυσιολογικοί μάρτυρες (n=18)	p
Δ. Ιππόκαμπος	2792±260,0	2826±213,3	2859±237,5	0,58
Α. Ιππόκαμπος	2757±246,1	2770±249,2	2797±240,3	0,82
Δ. Αμυγδαλή	1230±257,6	1168±218,0	881±121,7	<0,001
Α. Αμυγδαλή	1223±198,3	1219±225,1	893±133,7	<0,001
Δεξιά πρόσθια υπογονάτια	216,9±51,1	213,0±55,8	216,8±67,4	0,96
Αρ. πρόσθια υπογονάτια	197,39±60,2	198,4±56,2	234,07±45,1	0,05
Δεξιά οπίσθια υπογονάτια	417,6±108,7	424,2±68,3	426,2±92,1	0,74
Αρ. οπίσθια υπογονάτια	438,4±129,7	407,3±56,7	442,1±92,5	0,55
Ενδοκρανιακός όγκος mm ³ ×10 ⁶	1,21±0,26	1,14±0,10	1,21±0,11	0,25

λυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι οι διαφορές των όγκων μεταξύ των ομάδων δεν συσχετίζονται με διαφορές στις κατηγορίες των φαρμάκων. Όταν ελέγχθηκαν σε σχέση με την εκπαίδευση και την παρουσία άλλων παθήσεων, βρέθηκε ότι καμιά από αυτές δεν επηρεάζεται.

Σχέσεις των όγκων στη μελαγχολική και την ψυχωτική κατάθλιψη

Ασθενείς με μελαγχολική κατάθλιψη: Δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των όγκων και των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών, εκτός από τη σχέση της αριστερής και δεξιάς οπίσθιας

υπογονάτιας περιοχής με το φύλο, με σημαντικά αυξημένες μέσες τιμές στους άντρες (δεξιά: 546,52 mm³, αριστερή: 577,08 mm³) σε σχέση με τις γυναίκες (δεξιά: 379,81, αριστερή: 397,66) (δεξιά: $t=-3,90$, $p=0,001$, αριστερή: $t=-3,29$, $p=0,004$).

Ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη: ο όγκος του δεξιού ιπποκάμπου συσχετίστηκε με τα έτη εκπαίδευσης ($p=0,01$, $r=-0,57$) και ο αριστερός βρέθηκε μεγαλύτερος στους άντρες (μέση τιμή: 3019,23 mm³) σε σχέση με τις γυναίκες (μέση τιμή: 2667,06 mm³) ($p=0,004$, $t=-3,43$). Ο όγκος της αριστερής πρόσθιας υπογονάτιας περιοχής συσχετίστηκε με τη βαθμολογία στη Βραχεία Κλίμακα Εκτίμησης των Γνωστικών Λειτουργιών. Δεν βρέθηκαν άλλες συσχετίσεις μεταξύ των όγκων και των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών.

Συζήτηση

Εξ όσων γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει με τους όγκους του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής και της υπογονάτιας περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού σε ασθενείς με μελαγχολική κατάθλιψη και σε ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες. Ο όγκος της αμυγδαλής βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερος αμφοτερόπλευρα και ο όγκος της αριστερής πρόσθιας υπογονάτιας περιοχής βρέθηκε μικρότερος σε αμφότερες τις ομάδες των καταθλιπτικών σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, ενώ δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς τους όγκους της δεξιάς πρόσθιας υπογονάτιας περιοχής και του ιπποκάμπου και της οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής αμφοτερόπλευρα.

Η έλλειψη διαφοροποίησης του όγκου της αμυγδαλής μεταξύ του μελαγχολικού και ψυχωτικού τύπου συμφωνεί με την παρατήρηση ότι ο όγκος της αμυγδαλής δεν συνδέεται με την κατάσταση της ψύχωσης.²³ Επίσης, είναι σύμφωνη με μελέτη που αναφέρει μεγαλύτερο όγκο αμυγδαλής στην ψυχωτική κατάθλιψη, αλλά όχι και στη σχιζοφρένεια, και η οποία προτείνει ότι ο αυξημένος όγκος της αμυγδαλής είναι ένας μη ειδικός δείκτης για την παρουσία μείζονος συναισθηματικού συνδρόμου.²⁴ Ο όγκος του ιπποκάμπου αναφέρεται ότι δεν έχει διαφορές μεταξύ ασθενών με ψυχωτική και μη ψυχωτική κατάθλιψη,²³ όπως και μεταξύ ασθενών

με μελαγχολική και άτυπη κατάθλιψη.¹³ Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αναφέρει έλλειψη διαφοράς στον όγκο του ιπποκάμπου μεταξύ ασθενών με μελαγχολική κατάθλιψη, ασθενών με ψυχωτική κατάθλιψη και υγιών μαρτύρων.

Το εύρημα ότι ο όγκος της πρόσθιας υπογονάτιας περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού είναι σημαντικά μικρότερος σε αμφότερους τους τύπους της κατάθλιψης, συμφωνεί με μελέτες που υποστηρίζουν ότι η περιοχή αυτή παίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης.²⁵ Επιπρόσθετα, αυτή η έλλειψη διαφοράς θα μπορούσε να αποδοθεί στο ότι αμφότεροι ο μελαγχολικός και ο ψυχωτικός τύπος της κατάθλιψης μπορεί να χαρακτηρίζονται από υπερβολική ενοχή,²⁶ η οποία φαίνεται να συνδέεται βιβλιογραφικά με διαταραχές στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της υπογονάτιας περιοχής και άλλων περιοχών που συνδέονται με αυτή.²⁰

Αν και οι μέσες τιμές του αριστερού και του δεξιού ιπποκάμπου ήταν μικρότερες σε αμφότερες τις ομάδες των ασθενών, αυτή η διαφορά δεν ήταν σημαντική. Αυτό το εύρημα έρχεται σε αντίθεση με δύο μετα-αναλύσεις που αναφέρουν μικρότερους όγκους ιπποκάμπου σε αδιαφοροποίητα ως προς την κλινική μορφή της κατάθλιψης δείγματα ασθενών σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες,^{7,8} αλλά συμφωνεί με πιο πρόσφατες μελέτες που εξετάζουν τον όγκο του ιπποκάμπου (α) σε ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη, μη-ψυχωτική κατάθλιψη και φυσιολογικούς μάρτυρες,²³ (β) σε ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη και φυσιολογικούς μάρτυρες²⁴ και (γ) σε καταθλιπτικούς ασθενείς σε σχέση με το φύλο.¹²

Οι ασθενείς με μελαγχολική κατάθλιψη και οι ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη είχαν σημαντικά μεγαλύτερο όγκο αμυγδαλής αμφοτερόπλευρα σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Τα αποτελέσματα αυτά επαναλαμβάνουν προηγούμενα ευρήματα σε νεότερους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη²⁷⁻²⁹ σε σύγκριση με μελέτες που συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος και αναφέρουν σημαντικά μικρότερους όγκους αμυγδαλής.^{30,31} Σε δύο άλλες μελέτες που αναφέρουν μικρότερους όγκους αμυγδαλής σε νέους ασθενείς με κατάθλιψη, οι ασθενείς δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή.^{12,32} Ωστόσο, μόνο στις μελέτες που ανευρίσκεται σημαντικά μεγαλύτερος ο όγκος της

αμυγδαλής είναι ξεκάθαρο ότι οι συγκρίσεις έγιναν μετά από διόρθωση των όγκων σύμφωνα με το μέγεθος του εγκεφάλου ή βάσει ποσοστών του όγκου της αμυγδαλής και κάποιου δείκτη του μεγέθους του εγκεφάλου, όπως επίσης και ότι οι ασθενείς του δείγματος δεν εμφάνιζαν συννοσηρότητα με άλλες ψυχικές διαταραχές. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη στην παρούσα μελέτη δεν πληρούν τα κριτήρια για μελαγχολική ή άλλου τύπου κατάθλιψη.

Η αμυγδαλή, μέσω των συνδέσεων της με τον προμετωπιαίο φλοιό, τον αισθητικό φλοιό και τον ιπποκάμπο, και της επίδρασής της στη δρώσα και δηλωτική μνήμη, την προσοχή και την αντίληψη, έχει μια βαθιά επίδραση στο συναισθηματικό νόημα που αποδίδεται στα αντιληπτά ερεθίσματα.³³ Εικάζεται ότι η διόγκωσή της είναι αποτέλεσμα μιας ενεργοποίησης ανώτερου επιπέδου, όπως φαίνεται σε μελέτες τομογραφιών εκπομπής ποζιτρονίων και σε μελέτες με λειτουργικές μαγνητικές τομογραφίες,^{34,35} θεωρητικά, μέσω μιας αύξησης του αγγειακού όγκου ή μέσω νευροπλαστικών αλλαγών.³⁶ Αυτή η υπερ-λειτουργία της αμυγδαλής στην κατάθλιψη θα μπορούσε να αποτελεί αντιρροπιστικό αποτέλεσμα ως απάντηση σε ένα μπλοκάρισμα της διεργασίας που στοχεύει στην απόδοση συναισθηματικού νοήματος στα αντιληπτά ερεθίσματα.

Όσον αφορά στην υπογονάτια περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού, αμφότερες οι ομάδες των ασθενών είχαν σημαντικά μικρότερο όγκο της αριστερής υπογονάτιας περιοχής συγκριτικά με τους φυσιολογικούς. Αυτό το εύρημα φαίνεται να επιβεβαιώνει προηγούμενα ευρήματα,^{20,32} αλλά ιδιαίτερα τα ευρήματα μελετών που αναφέρουν μικρότερο όγκο μόνο στο αριστερό ημισφαίριο.^{11,12,37} Επιπλέον, το εύρημα αυτό συμφωνεί με ευρήματα μελετών λειτουργικής τομογραφίας που αναφέρουν μειωμένη δραστηριότητα μόνο στον αριστερό υπογονάτιο φλοιό σε ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη,²⁵ όπως και μειωμένο μεταβολισμό γλυκόζης στο αριστερό ημισφαίριο μονοπολικών και διπολικών καταθλιπτικών σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.²⁰

Δεν βρέθηκαν διαφορές κατά τη σύγκριση της αριστερής και δεξιάς οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής στις 3 ομάδες της παρούσας μελέτης, σε αντί-

θεση με μελέτη στη μείζονα κατάθλιψη με ψυχωτικά στοιχεία, που αναφέρει μικρότερους όγκους αριστερής υπογονάτιας περιοχής σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες.¹⁴ Ωστόσο, η διαφορά της μελέτης αυτής δεν παρέμεινε σημαντική όταν μελετήθηκε με Post hoc pairwise tests.

Υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη. Καταρχάς, υπήρξε μία σημαντική διαφορά σε σχέση με τα έτη εκπαίδευσης μεταξύ αμφοτέρων των υποομάδων των καταθλιπτικών ασθενών και των υγιών μαρτύρων, η οποία, όμως, κατά τον έλεγχο συμμεταβλητότας δεν άλλαξε τα ευρήματά μας. Επίσης, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ρυθμισμένες παθολογικές διαταραχές, όπως είναι η υπέρταση, τόσο στις ομάδες των ασθενών όσο και στην ομάδα των μαρτύρων. Ωστόσο, η επικράτηση αυτών των διαταραχών δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων και τα αποτελέσματα παρέμειναν επίσης αμετάβλητα μετά τον έλεγχο συμμεταβλητότητας. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. Εξετάσαμε τις επιδράσεις της στα ευρήματά μας, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές σχέσεις μεταξύ της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής και των όγκων των εγκεφαλικών δομών.

Η παρούσα μελέτη επεκτείνει ευρήματα προηγούμενων μελετών βάσει του ευρήματος ότι ασθενείς με μελαγχολική και ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη δεν διαφέρουν μεταξύ τους αναφορικά με τους όγκους του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής και της πρόσθιας και οπίσθιας υπογονάτιας περιοχής του προμετωπιαίου φλοιού. Ωστόσο, υπήρξαν διαφορές μεταξύ αμφοτέρων των ομάδων των ασθενών και των φυσιολογικών μαρτύρων: η δεξιά και η αριστερή αμυγδαλή βρέθηκαν να έχουν μεγαλύτερο όγκο στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες, ενώ η αριστερή υπογονάτια περιοχή ήταν μικρότερη στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των εγκεφαλικών σχηματισμών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης, προκείμενου να κατανηθούν καλύτερα οι υποκείμενοι μηχανισμοί του εγκεφάλου. Ολοένα αυξάνονται τα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι μια ποικιλία στο σχήμα της ενεργοποίησης των σχηματισμών που συμμετέχουν στο δίκτυο του εγκεφάλου έχει σαν αποτέλεσμα την ύπαρξη διαφορετικών μορφών του ίδιου συνδρόμου. Μια τέτοια υπόθεση θα μπορούσε να εξηγήσει την έλλειψη συστηματικότητας στα ευρή-

ματα που προκύπτουν από τη χρήση της δομικής νευροαπεικόνισης, η οποία είναι αξιολογώτερη για ορισμένους εγκεφαλικούς σχηματισμούς όπως η αμυγδαλή, καθώς επίσης και την έλλειψη διαφοροποίησης σε σχέση με τον όγκο αυτών των σχηματισμών μεταξύ των διαφόρων μορφών της ίδιας διαταραχής, όπως υποστηρίζουν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε το Ίδρυμα Θεόδωρου-Θεοχάρη Κότσικα για την οικονομική συνεισφορά τους. Ο Christos Pantelis υποστηρίχθηκε οικονομικά από το NHMRC Senior Principal Research Fellowship (ID: 628386) and NHMRC Program Grant (ID: 566529).

A volumetric study of brain structures in subtypes of depression

K. Vasilopoulou, M. Papathanasiou, J. Michopoulos, F. Boufidou, P. Oulis, C. Nikolaou, C. Pantelis, D. Velakoulis, L. Lykouras

2nd Psychiatric Department & 2nd Laboratory of Radiology, University of Athens, "Attikon" General Hospital, Biopathology & Immunology Laboratory, University of Athens, 1st Psychiatric Department, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, The University of Melbourne and Melbourne Health, Victoria, Australia

Psychiatriki 2011, 22:120–131

The aim of this study is to compare the volumes of hippocampus, amygdala and subgenual prefrontal cortex among patients with melancholic depression, patients with psychotic depression and normal controls. Thirty nine patients with a diagnosis of major depression (22 with melancholic and 17 with psychotic subtype) and 18 normal controls were included in the study. Hippocampal, amygdala, anterior and posterior subgenual cortex volumes were measured by manual tracings on magnetic resonance volumetric images and compared across the 3 groups. We identified larger amygdala volumes and smaller left anterior subgenual cortex volumes in both patient groups compared to controls. There were no differences in hippocampal, right anterior and posterior subgenual cortex volumes across the 3 groups. In conclusion, melancholic and psychotic depression were not differentiated regarding the volumes of the hippocampus, the amygdala, and anterior and posterior subgenual cortex, even though amygdala volumes and left anterior subgenual cortex volume of both patient groups were differentiated compared to controls.

Key words: Neuroimaging, depression, hippocampus, amygdala

Βιβλιογραφία

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DC. 4th ed. *American Psychiatric Association*, Washington, 1994
- Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis J, Malliaras D, Stefanis C. Biogenic amines metabolites in delusional (psychotic) depression and melancholia subtypes of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994, 18:1261–1271
- Belanoff JK, Kalezhan M, Fleming Ficek SK, Schatzberg AF. Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *Am J Psychiatry* 2001, 158:1612–1616
- Antonijevic I. HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression. *Stress* 2008, 11:15–27
- Michopoulos I, Zervas IM, Pantelis C, Tsaltas E, Papakosta VM, Boufidou F et al. Neuropsychological and hypothalamic-pituitary-axis function in female patients with melancholic and non-melancholic depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008, 258:217–225
- Politis A, Lykouras L, Mourtzouchou P, Christodoulou GN. Attentional disturbances in patients with unipolar psychotic depression: a selective and sustained attention study. *Compr Psychiatry* 2004, 45:452–459
- Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004, 161:598–607
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1957–1966
- Hamilton JP, Siemer M, Gotlib ICH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* 2008, 13:993–1000
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer, A, Adil J, Khan S et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002, 51:273–279
- Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* 2002, 51:342–344
- Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:952–959
- Greenberg DL, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC, Krishnan RR. Hippocampal volumes and depressions subtypes. *Psychiatry Res* 2008, 163:126–132
- Coryell W, Nopoulos P, Drevets W, Wilson T, Andreasen NC. Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *Am J Psychiatry* 2005, 162:1706–1712
- Free SL, Bergin PS, Fish DR, Cook MJ, Shorvon SD, Stevens JM. Methods for normalization of hippocampal volumes measured with MR. *Am J Neuroradiol* 1995, 16:637–643
- Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N et al. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebr Cort* 2000, 10:433–442
- Malykhin NV, Bouchard TP, Ogilvie CJ, Coupland NJ, Seres P, Camicioli R. Three-dimensional volumetric analysis and reconstruction of amygdala and hippocampal head, body and tail. *Psychiatry Res Neuroimag* 2007, 155:155–165
- Convit A, McHugh P, Wolf OT, de Leon MJ, Bobinski M, De Santi S et al. MRI volume of the amygdala: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. *Psychiatry Res Neuroimag* 1999, 90:113–123
- Mai JK, Assheuer J, Paxinos G. Atlas of the human brain. *Elsevier Academic Press*, 2004
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997, 386:824–827
- Brambilla P, Nicoletti MA, Harenski K, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E et al. Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:792–799
- Eritaia J, Wood SJ, Stuart GW, Bridle N, Dudgeon P, Maruff P et al. An optimized method for estimating intracranial volume from magnetic resonance images. *Magnet Resonanc Med* 2000, 44:973–977
- Keller J, Shen L, Gomez RG, Garrett A, Solvason HB, Reiss A et al. Hippocampal and amygdalar volumes in psychotic and non-psychotic unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2008, 165:872–880
- Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH, McGorry PD, Yung A, Phillips L et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 63:139–149
- Skaf CR, Yamada A, Garrido GEJ, Buchpiguel CA, Akamine S, Castro CC et al. Psychotic symptoms in major depressive disorder are associated with reduced regional cerebral blood flow in the subgenual anterior cingulate cortex: a voxel-based single photon emission computed tomography (SPECT) study. *J Affect Disord* 2002, 68:295–305
- Thakur M, Hays J, Ranga K, Krishnan R. Clinical, demographic and social characteristics of psychotic depression. *Psychiatry Res* 1999, 86:99–106
- Lange C, Irlle E. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psycholog Med* 2004, 34:1059–1064
- Frodil T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Jager M, Groll C et al. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 2003, 53:338–344
- van Eijndhoven P, van Wingen G, van Oijen K, Rijpkema M, Goraj B, Verkes RJ et al. Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biol Psychiatry* 2009, 65:812–818
- Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998, 9:2023–2028
- von Gunten, Fox NC, Cicolotti L, Ron MA. A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000, 12:493–498
- Tang Y, Wang F, Xie G, Liu J, Li L, Su L et al. Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naive females with major depressive disorder: a voxel-based

- morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res Neuroimag* 2007, 157:83–86
33. Ledoux JE. Emotion and amygdala. In: Aggleton JP (ed) *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction*. New York, Wiley-Liss, 1992:339–351
34. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992, 12:3628–3641
35. Siegle GJ, Steinhauser SR, Thase ME, Stenger VA, Carter CS. Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry* 2002, 51: 693–707
36. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Bottlender R, Born C, Groll C et al. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry* 2002, 51: 708–714
37. Hirayashu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA et al. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999, 156:1091–1093

Αλληλογραφία: Κ. Βασιλοπούλου, Ψυχίατρος, Β΄ Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Αττικόν», Ρίμινι 1, 124 10 Χαϊδάρι, Αττική, Τηλ.: +30 210-58 32 426, +30 6937-100 454, Fax: +30 210-53 26 453, e-mail: panpsyclin@attikonhospital.gr, ntiana146@msn.com