

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA  
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA**

**ESTUDIO EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR  
USANDO ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA  
REGIÓN DEL CÍNGULO**

## **T E S I S**

**Que para optar por el grado de:  
DOCTORA EN PSICOLOGÍA**

**Presenta:**

**LILY MAGALLY GRANADOS DOMÍNGUEZ**

### **Tutora principal:**

**Dra. María Corsi Cabrera  
Facultad de Psicología, UNAM**

### **Miembros del Comité Tutor:**

**Dra. Martha Escobar Rodríguez, Facultad de Psicología, UNAM  
Dr. Enrique O. Flores Gutiérrez, Programa de Maestría y Doctorado en Psicología  
Dr. José Luis Díaz Gómez, Facultad de Medicina, UNAM  
Dr. Raúl Enriquez Habib, Instituto de Química, UNAM**

**México, D.F. Junio 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## *Agradecimientos*

*Todo se conjuga para poder realizar nuestros sueños. Gracias infinitas a las personas que a continuación menciono y a las que por alguna razón omito pero que fueron parte de este proceso de investigación. A todos ustedes mi más profunda admiración y cariño. Les deseo lo mejor.*

*Agradezco con todo mi corazón a mis padres, a los gigantes que apoyan todos mis sueños, Atanasio Granados Sandoval y Guillermina Domínguez Villegas, a mis grandes hermanos David y Claudia por ser compañeros de vida y amigos inigualables, por impulsarme a alcanzar mis metas y a mantenerme en el camino, a mi cuñada Inés Japia y a mis sobrinos preferidos Pablo y Nicolás por su amor incondicional y por compartir todo en la vida. Los amo.*

*A la Dra. María Corsi Cabrera a quien agradezco y admiro por su excelente labor como académica e investigadora, por todo su apoyo y guía para este proyecto de investigación. Es invaluable todo lo que he aprendido y un placer haber trabajado con ella.*

*Todo mi agradecimiento y reconocimiento al Dr. Enrique Flores Gutiérrez por haber sido autor intelectual y guía principal de este proyecto, por su entrega y apoyo para desarrollarlo dentro del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" (INPRFM). Gracias por todo.*

*Unas gracias al Dr. José Luis Díaz Gómez por sus valiosas aportaciones y por presentarme y vincularme con el Dr. Enrique Flores y con la Dra. Mary Corsi para la realización de este proyecto.*

*Agradezco inmensamente a la Dra. Martha Escobar Rodríguez y al Dr. Raúl Enriquez Habib por sus valiosas enseñanzas y aportaciones para llevar a buen fin este proyecto.*

*Gracias al Dr. Sarael Alcauter quien realizó los registros de espectroscopia por resonancia magnética y me introdujo a la técnica, al Dr. Juan José Cervantes por llevar a cabo las entrevistas a todos los participantes de este proyecto y a la Dra. Marina Torres por reclutar a los pacientes del INPRFM.*

*Un agradecimiento especial a todos los participantes por dar su consentimiento y formar parte de este proyecto.*

*Gracias Dra. Irma Yolanda del Río Portilla por su cariño, motivación, impulso y apoyo brindado en este proceso durante mi estancia en el Laboratorio de Sueño de la Facultad de Psicología y por sus valiosos comentarios a este proyecto.*

*Mi más profundo agradecimiento a mis maravillosos compañeros del Laboratorio de Sueño con quienes he compartido momentos entrañables. Los admiro y aprendo siempre de ustedes: Carmen, Rebeca, Belén, Sara, Fátima, Beerelim, Dra. Olga, Johnathan, Gerardo, Jaqueline, Dra. Itzel, Susy, Dra. Zeidy y Dra. Alejandra. Gracias chicos por su amistad y apoyo incondicional. Espero en un futuro colaborar con ustedes.*

*Gracias a la Dra. Patricia Campos Coy y a la Dra. Flvia Serra Joca por su compañerismo y por hacerme sentir en casa en el UNPRFM*

*Gracias Jia Coco, Jio Beto, Jia Flvira por sus consejos, muestras de cariño y apoyo, y a mis primos Bety, Mimi y Victor, Rebeca, Pepe y Carlos de la familia Zambrano Domínguez y a Mariel, Beto y Eric de la familia Domínguez Saldaña por su cariño y amistad. A mis sobrinos Salomón, Pollo, Luca, Itzel, Omar, Mini y Victor Jr. por hacer más dulces las reuniones familiares. Los quiero mucho.*

*A mis grandes amigos que me acompañan siempre de todo corazón: Samantha Cortés, Iskra Rojo, Yair Hernández y a su papá Roberto Hernández G. (In memoriam), Susana Patiño, Balbina P. Ramsay, Héctor Núñez, Lulú Torres, Flor Álvarez, Liz Higgins, Luis A. Fuentes, Verónica Arias y Mariana González y del Laboratorio de Neurofisiología Comparada de Invertebrados de la Facultad de Ciencias a mis amigas Dra. Elsa Escamilla, Dra. Bianca Vizcarra y Marlen Valdés. Los quiero. Gracias por estar presentes y por todo su cariño y apoyo.*

*Un agradecimiento especial a Javier Malcolm Padoani por acompañarme en esta travesía y en muchas otras y por su invaluable trabajo de espiritualidad para ayudar a la humanidad.*

*Mi especial agradecimiento y reconocimiento al UNPRFM, a la Facultad de Psicología de la grandiosa UNAM, y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por su invaluable apoyo al otorgarme la beca de doctorado para la realización de este proyecto.*

# Índice

## Resumen y *abstract*

1.	Trastorno depresivo mayor	1
1.1	Generalidades	1
1.2	Características generales del trastorno depresivo mayor de acuerdo al DSM IV	1
1.3	Criterios diagnósticos de acuerdo al DSM IV	2
1.3.1	Anhedonia	2
1.3.2	Apetito y peso	3
1.3.3	Sueño	3
1.3.4	Alteraciones psicomotoras	3
1.3.5	Concentración	3
1.3.6	Ideación suicida	4
1.3.7	Infravaloración o culpa excesiva	4
1.4	Alteraciones funcionales del cerebro en pacientes con trastorno depresivo mayor	5
1.5	Alteraciones estructurales del cerebro en pacientes con trastorno depresivo mayor	6
1.6	Neurobiología de la depresión	6
1.6.1	Teoría monoaminérgica	6
1.6.2	Sistemas de segundos mensajeros	7
2.	Corteza del cíngulo	10
2.1	Anatomía de la corteza del cíngulo	10
2.2	Corteza del cíngulo anterior	10
2.2.1	Anatomía	10
2.2.2	Estructuras relacionadas al cíngulo anterior	11
2.2.3	Conectividad funcional	11
2.2.4	Alteraciones funcionales	13
2.2.5	Cíngulo anterior en depresión	15
2.3	Corteza del cíngulo posterior	16
2.3.1	Anatomía	16
2.3.2	Estructuras relacionadas al cíngulo posterior	17
2.3.3	Conectividad funcional	17
2.3.4	Alteraciones funcionales	18
2.3.5	Cíngulo posterior en depresión	19
3.	Espectroscopía por resonancia magnética de hidrógeno	20
3.1	Generalidades	20
3.2	Propiedades físico-químicas de la espectroscopía por resonancia magnética de hidrógeno	20
3.3	Desplazamiento químico	21
3.4	PRESS – Técnica de obtención de ERM <sup>1</sup> H	22

3.5	Metabolitos específicos para la ERM <sup>1</sup> H cerebral	23
3.5.1	N-acetilaspártato – NAA	23
3.5.2	N-acetilaspártato glutamato – NAAG	24
3.5.3	Creatina y fosfocreatina – tCr	25
3.5.4	Glicerofosocolina y fosfocolina – GPC y PCh	26
3.5.5	Mio-inositol – mI	28
3.5.6	Glutamato, glutamina y GABA – Glx	29
3.5.6.1	Glutamato – Glu	29
3.5.6.2	Glutamina – Gln	31
3.5.6.3	Ácido $\gamma$ aminobutírico – GABA	31
4.	ERM <sup>1</sup> H y trastorno depresivo mayor	33
5.	Planteamiento del problema	35
5.1	Objetivos e hipótesis	35
6.	Método	37
6.1	Sujetos	37
6.1.1	Criterios de inclusión	37
6.1.1.1	Grupo con trastorno depresivo mayor	37
6.1.1.2	Grupo control	37
6.1.2	Criterios de exclusión	37
6.2	Procedimiento	38
6.2.1	Aplicación de escalas psiquiátricas	38
6.2.2	Registro por ERM <sup>1</sup> H	39
6.2.3	Análisis estadístico	39
7.	Resultados	42
7.1	Escalas psiquiátricas	42
7.2	Metabolitos	42
7.2.1	Metabolitos totales	43
7.2.1.1	Glicerofosocolina	43
7.2.1.2	Mio-inositol	45
7.2.1.3	N-acetilaspártato	46
7.2.1.4	N-acetilaspártato + N-acetilaspártato glutamato	47
7.3	Índices por metabolito	48
7.3.1	GPC/tCr	48
7.3.2	NAA/tCr	49
7.3.3	NAA+NAAG/tCr	50
8.	Discusión	52
9.	Referencias	58



## ***Resumen***

El trastorno depresivo mayor es una patología severa y deshabilitante en donde se presentan síntomas afectivos, cognitivos y motores resaltando un incremento en la atención auto-enfocada y la ruminación y en la falta de atención a estímulos externos. Durante estos procesos de atención auto-enfocada y ruminación se activa el cíngulo posterior. El cíngulo anterior se relaciona con procesos atencionales y baja su actividad funcional en episodios depresivos. La espectroscopía por resonancia magnética es una técnica de imagenología utilizada en vivo, no invasiva y que puede analizar la bioquímica cerebral en regiones específicas. El objetivo del presente trabajo fue analizar los metabolitos cerebrales más abundantes: mio-inositol, N-acetilaspártato (NAA), N-acetilaspártato glutamato (NAAG), compuestos de colina, creatina total, glutamato, glutamina y GABA en el cíngulo posterior y en el cíngulo anterior de un grupo de primer episodio depresivo mayor de pacientes no medicados diagnosticados mediante espectroscopía por resonancia magnética. Se comprobó el diagnóstico de los pacientes mediante pruebas psiquiátricas y se registraron 7 pacientes de primer episodio, sin medicar (23-46 años) y 9 sujetos controles sanos de edades similares. Se realizó el registro en un escáner de 3 Tesla mediante dos univoxeles bilaterales en cada región del cíngulo mencionadas. Las pruebas psiquiátricas se analizaron mediante pruebas de T y las concentraciones de los metabolitos por región y por grupo fueron comparadas utilizando análisis de varianza. Se comprobó el diagnóstico de los pacientes con trastorno depresivo mayor y la ausencia de trastornos en el grupo control. El cíngulo posterior mostró mayor concentración de mio-inositol, menor concentración de NAA+NAAG y del índice  $NAA+NAAG/tCr$  en el grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor. El cíngulo anterior no mostró diferencias significativas entre grupos. El aumento en la concentración del mio-inositol podría sugerir un aumento en la cadena de segundos mensajeros neuronales y/o una acumulación como osmolito celular, el NAA se ha relacionado con la integridad neuronal y podría indicar alteraciones celulares. Estos resultados sugieren que las alteraciones observadas en algunos metabolitos del cíngulo posterior pueden estar relacionadas a la patofisiología del trastorno depresivo mayor y podrían ayudar a mejorar nuestra comprensión del mismo.



## ***Abstract***

Major depressive disorder is a severe and disabling pathology characterized, in addition to affective, cognitive and motor symptoms, by self-focused attention and rumination. During recursive self-focused processes and rumination, the posterior cingulate cortex is activated. The anterior cingulate cortex is related to attentional processes and is less active during major depressive episodes. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy is a noninvasive imaging technique that can directly assess living biochemistry in localized brain regions. The aim of this study, therefore, was to use magnetic resonance spectroscopy as a means of analyzing the most concentrated brain metabolites such as: N-acetylaspartate (NAA), N-acetylaspartate glutamate (NAAG), myo-inositol, choline compounds, total creatine, glutamate, glutamine and GABA in the posterior and anterior cingulate regions in a group of first-episode and unmedicated major depressive disorder patients. Posterior and anterior cingulate metabolite levels were analyzed at 3 Tesla in a single voxel located bilaterally for each area in 7 patients diagnosed for the first time with major depressive disorder and with no previous pharmacological treatment, as well as in 11 healthy control subjects. Differences in metabolite levels between groups and by region were compared using ANOVA analysis. The posterior cingulate showed a higher concentration of myo-inositol and significantly lower NAA+NAAG in major depressive patients. The anterior cingulate showed no statistical differences in any metabolite. Myo-inositol has been related to second messenger reactions and as an osmolite, N-acetylaspartate has been related to neuronal integrity. The present results suggest that alterations in posterior cingulate metabolite levels are likely involved in major depressive disorder pathophysiology and improve our understanding of the role of this region in some symptoms of depression.

# 1. Trastorno depresivo mayor

## 1.1 Generalidades

El trastorno depresivo mayor (TDM) se encuentra dentro de las alteraciones del estado de ánimo más recurrentes en el ámbito psiquiátrico. Más de 350 millones de personas de todas las edades padecen este trastorno a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud, 2012). Se caracteriza principalmente por el abatimiento o decaimiento del estado de ánimo de forma severa y persistente (American Psychiatric Association, 1994) además por la alteración de algunas funciones motoras y cognitivas. Debido a su elevada ocurrencia en la población la Organización Mundial de la Salud ha clasificado al trastorno depresivo mayor como un problema de salud pública y es la primera causa de incapacidad laboral a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud, 2012).

## 1.2 Características generales del trastorno depresivo mayor de acuerdo al DSM IV

Las características esenciales de un episodio depresivo mayor son la prevalencia del estado de ánimo deprimido que cursa con pérdida de interés o placer en la mayoría de las actividades y una duración de al menos 2 semanas consecutivas. Deben presentarse al menos cuatro de los siguientes síntomas: cambios de apetito, peso, sueño, modificación de la actividad psicomotora, falta de energía, sentimientos de infravaloración o culpa, dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones, pensamientos recurrentes de muerte o ideación, planes e intentos suicidas. El episodio debe acompañarse de un malestar clínico significativo y/o de deterioro social o laboral. Algunas personas somatizan los síntomas en forma de molestias y dolores físicos, en otros casos se presenta alta irritabilidad o sentimientos exagerados de frustración.

Los déficits en el procesamiento cognitivo y emocional forman parte de las teorías sobre la etiología de la depresión (Willner, 1984; Haaga & Beck, 1995; Beck, 2005). Las investigaciones han demostrado que la emoción y la cognición emergen de las interacciones dinámicas entre las redes cerebrales, ya que históricamente se habían separado funcional y regionalmente (Duncan & Barrett, 2007; Pessoa, 2008, 2010; Pessoa

& Adolphs, 2010).

Los estudios experimentales enfocados en la disrupción emocional han utilizado estímulos como imágenes, palabras y caras que difieren en valencia emocional (Ende et al., 2006). En pruebas de memoria los pacientes con TDM se desempeñan mejor en comparación con el grupo control en la detección de estímulos de valencia negativa (Lloyd & Lishman, 1975; Clark & Teasdale, 1982). Los pacientes tienden a malinterpretar la valencia emocional de las expresiones faciales (Gur et al., 1992; Persad & Polivy, 1993) y esto se ha relacionado a la hiperactividad de la amígdala (Sheline et al., 2001; Fu et al., 2004; Surguladze et al., 2004). La habilidad para discriminar expresiones neutras y tristes se encuentra alterada ya que se dificulta la discriminación entre caras neutras de caras tristes y caras felices de neutras. Debido a la presencia de estas anomalías las interacciones interpersonales pueden resultar deficientes (Surguladze et al., 2004).

### ***1.3 Criterios diagnósticos de acuerdo al DSM IV***

- I. Ánimo deprimido
- II. Interés o placer disminuido en todas o en la mayoría de las actividades
- III. Considerable pérdida o ganancia de peso corporal
- IV. Insomnio o hipersomnia
- V. Agitación o lentitud psicomotora que es notada por otras personas
- VI. Fatiga o pérdida de energía
- VII. Menor capacidad de concentración. Indecisión
- VIII. Pensamientos recurrentes de muerte
- IX. Sentimientos de infravaloración o culpa excesiva

#### ***1.3.1 Anhedonia***

Evidente pérdida de interés e incapacidad para experimentar emociones placenteras. Los sujetos tienen menor interés en sus aficiones o disfrutan menos las actividades que antes consideraban placenteras; este síntoma frecuentemente es notado por los familiares. En algunos sujetos se reduce significativamente el deseo sexual.

### ***1.3.2 Apetito y peso***

Normalmente el apetito disminuye y muchos sujetos tienen que esforzarse por comer. En otros casos se presenta mayor apetito y consumo de carbohidratos. Cuando las alteraciones del apetito son graves puede haber una importante pérdida o ganancia significativa de peso.

### ***1.3.3 Sueño***

La alteración del sueño asociada más a menudo a un episodio depresivo mayor es el insomnio. Es característico el insomnio medio (p.ej. despertarse durante la noche y tener problemas para volver a dormir) o el insomnio tardío (p.ej. despertarse demasiado pronto y ser incapaz de volver a dormir). También se puede presentar un insomnio inicial (problemas para conciliar el sueño). Menos frecuentemente, los sujetos se quejan de exceso de sueño (hipersomnia) en forma de episodios de sueño prolongado nocturno o de aumento del sueño diurno.

### ***1.3.4 Alteraciones psicomotoras***

Los cambios psicomotores incluyen agitación (p.ej. incapacidad para permanecer sentado, frotarse las manos y pellizcar o arrugar la piel, la ropa o algún objeto) o lentitud (p.ej. lenguaje, pensamiento y movimientos corporales; aumento de la latencia de respuesta, bajo volumen de la voz, menos inflexiones, menor cantidad, variedad de contenido o mutismo). La agitación o el enlentecimiento psicomotores deben ser lo bastante graves como para ser observables por los demás y no constituir únicamente una sensación subjetiva. La falta de energía, el cansancio y la fatiga son habituales. Se puede reducir la eficacia con que se realizan las tareas.

### ***1.3.5 Concentración***

Capacidad disminuida de pensamiento, atención o toma de decisiones. Fácil distracción o quejas de mala memoria. Quienes laboran o estudian suelen ser incapaces de funcionar

adecuadamente, aunque sólo tengan problemas leves de concentración.

### ***1.3.6 Ideación suicida***

Los pensamientos de muerte, ideación suicida o tentativas suicidas son recurrentes. La frecuencia, intensidad y letalidad de estas ideas puede ser muy variable. Los sujetos con menor riesgo suicida pueden referir pensamientos transitorios (1 o 2 min) y recurrentes (una o dos veces a la semana).

### ***1.3.7 Infravaloración o culpa excesiva***

El sentimiento de inutilidad o de culpa asociado a un episodio depresivo mayor puede implicar evaluaciones negativas no realistas del valor propio, preocupaciones o ruminaciones. Se define ruminación como hábito cognitivo repetitivo en donde se analizan o se repiten obsesivamente y sin aparente propósito los problemas personales, preocupaciones y sentimientos negativos (Nolen-Hoeksema, 1991), puede vincularse a la culpa o a errores pasados; también se define como un proceso involuntario y prolongado de información emocional negativa de naturaleza cíclica y recurrente en donde la percepción se enfoca en detectar sólo aspectos negativos autorreferenciales o autobiográficos. Predominan pensamientos de insuficiencia, pérdida, fracaso, autodestrucción, culpa, ideación suicida, tristeza y baja autoestima (Drevets et al., 1992; Treynor et al., 2003; Nolen-Hoeksema, 2000; Nandrino et al., 2004). El procesamiento involuntario y prolongado de la información emocional en forma de elaboración (Mathews et al., 1996) o ruminación (Nolen-Hoeksema, 2000) es un síntoma de gran relevancia en el trastorno depresivo mayor (Nandrino et al., 2004). La facilidad con la que se procesa la información de índole negativa refuerza el estado de ánimo depresivo y puede contribuir al mantenimiento de este desorden (Bradley et al., 1996; Watkins et al., 1996; Bradley et al., 1997; Watkins et al., 2000).

#### ***1.4 Alteraciones funcionales del cerebro en pacientes con trastorno depresivo mayor***

Aun cuando comienza a existir un consenso acerca de las principales regiones cerebrales involucradas en TDM, los estudios de imagen funcional indican una notable heterogeneidad en cuanto a la localización y dirección de las alteraciones.

De acuerdo al paradigma de investigación consistente en la obtención de imágenes metabólicas del encéfalo, las regiones cerebrales en las que se observan cambios de activación en TDM son: el cíngulo anterior (Matthews et al., 2009; Mitterschiffthaler et al., 2003), la ínsula (Elliott et al., 2002; Mayberg et al., 1999), el estriado (Knutson et al., 2008; Remijnse et al., 2009), el tálamo (Fu et al., 2004; Kumari et al., 2003), áreas hipocampales y parahipocampales (Bremner et al., 2004; Werner et al., 2009), la amígdala (Fales et al., 2008; Lee et al., 2008) y otras regiones subcorticales y corticales (Fitzgerald et al., 2008).

El hallazgo más robusto y consistente en estudios de resonancia magnética funcional es la disminución de la función del lóbulo frontal, específicamente en la región prefrontal dorsolateral, ventrolateral y en la corteza orbitofrontal, aunque también se ha reportado actividad frontal normal o incluso hiperfrontalidad (Fitzgerald et al., 2006). Con frecuencia se reportan cambios en el cíngulo, en especial la región anterior (Drevets et al., 2010) y en menor grado con la región posterior, así como un incremento de actividad del cíngulo anterior después de recibir tratamiento antidepresivo con inhibidores de la recaptura de la serotonina (George et al., 1995; Vogt et al., 2003; 2006).

También se ha estudiado la tristeza temporal auto-inducida en sujetos sanos mediante la escritura de 2 episodios tristes y recientes de su vida (Mayberg et al., 1999; Liotti et al., 2000); se detectó la activación de algunas partes del sistema límbico como la corteza del cíngulo anterior subgenual e ínsula dorsal, así como una reducción de la activación de la corteza parietal y de la corteza dorsolateral prefrontal. La activación disminuida de las regiones corticales relacionadas a la regulación de la atención sostenida y de la vigilancia durante episodios de tristeza inducida podrían proveer una explicación para los déficits cognitivos en pacientes con depresión (Ende et al., 2006). Durante la presentación de

palabras tristes se activa la amígdala de manera prolongada y se correlaciona con la ruminación exacerbada en sujetos deprimidos (Siegle et al., 2002); se observa una mayor duración de la actividad en la región frontal, en la corteza inferior parietal y en el giro del cíngulo posterior (Ende et al., 2006).

### ***1.5 Alteraciones estructurales del cerebro en pacientes con trastorno depresivo mayor***

Se ha reportado una reducción de volumen evaluada mediante resonancia magnética en la corteza frontal (Rajkowska et al., 1999), prefrontal e hipocampo en pacientes de primer episodio (Zou et al., 2010) y con múltiples episodios depresivos (Malykhin et al., 2012). Se ha encontrado también un decremento consistente en el volumen del hipocampo, ganglios basales, corteza orbitofrontal y corteza prefrontal (Lorenzetti et al., 2009). De acuerdo a un metanálisis se determinó que las cortezas frontal, orbitofrontal, cingulada, hipocampal y estriatal presentan una reducción de volumen en personas diagnosticadas con trastorno depresivo mayor (Arnone et al., 2012; Sözeri-Varma et al., 2013).

## ***1.6 Neurobiología de la depresión***

### ***1.6.1 Teoría monoaminérgica***

Existen una serie de evidencias desde los años 60 que han apoyado a la teoría monoaminérgica de la depresión en el sentido que la depresión endógena puede deberse a una disminución de la transmisión monoaminérgica (Schildkraut, 1965; Corsi, 2004; Berton & Nestler, 2006; Pittenger & Duman, 2008;). Entre ellas están las siguientes:

- a) La reserpina produce una intensa depresión mental y funciona como un inhibidor de la vesiculación de las monoaminas y por lo tanto se reduce drásticamente el contenido y la liberación de estos neurotransmisores en el cerebro.

- b) Los inhibidores de la MAO (monoaminoxidasa), que fueron los primeros antidepresivos y aún se usan en algunos casos, incrementan ampliamente los niveles de monoaminas en el cerebro.
- c) Los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación de monoaminas e incrementan su disponibilidad postsináptica.
- d) Las anfetaminas que inducen la liberación de las monoaminas y la disminución en su recaptura elevan el estado de ánimo en sujetos sanos y en algunos pacientes.
- e) La administración de 5-hidroxitriptófano que funciona como precursor de la serotonina puede tener efectos benéficos sobre la depresión.

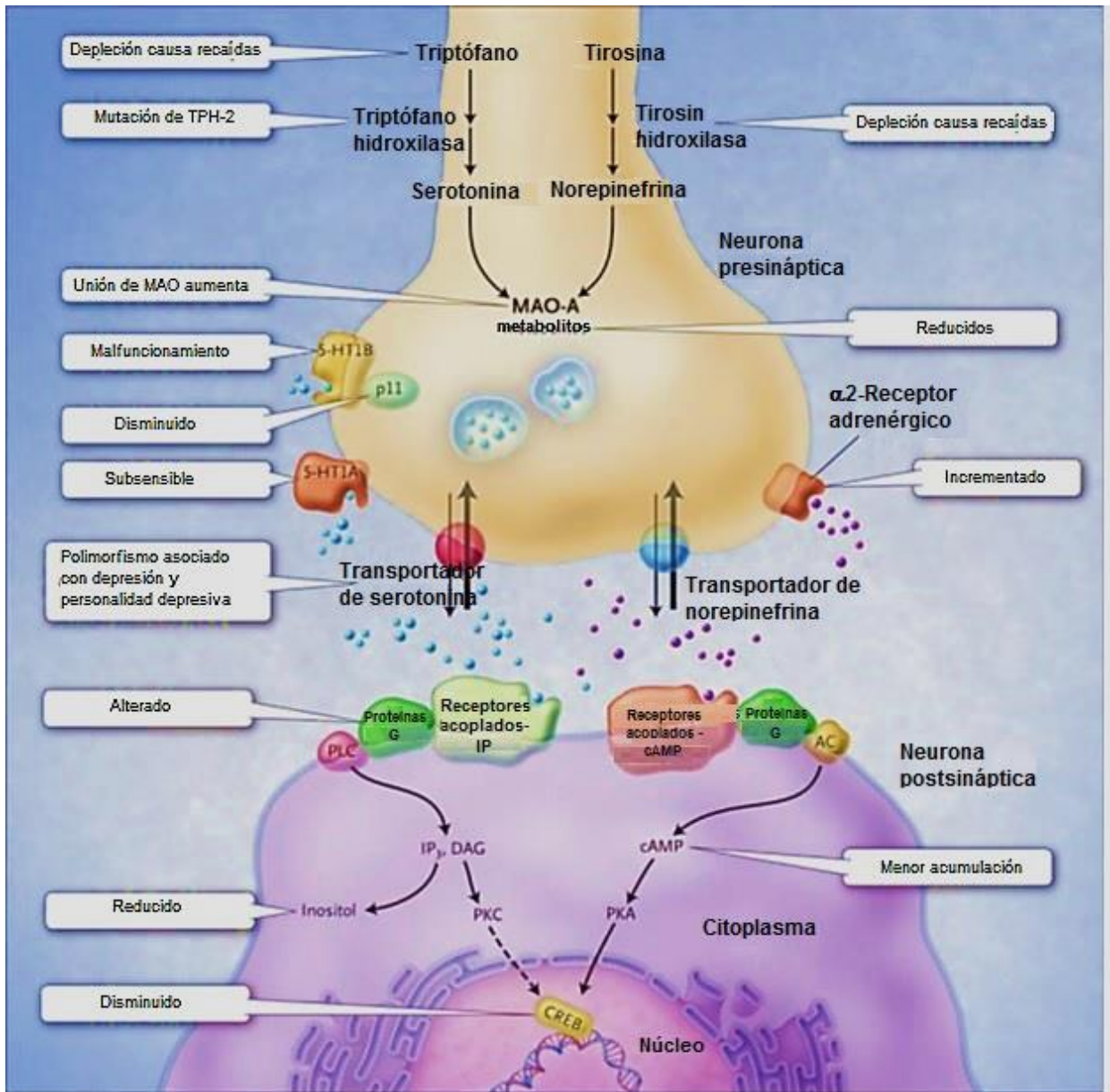
Posteriormente se realizaron algunos estudios en pacientes con depresión que demostraron la disminución de metabolitos relacionados con la neurotransmisión de la norepinefrina y de la serotonina en el plasma sanguíneo, líquido cefalorraquídeo y en orina (Belmaker et al., 2008; Lambert et al., 2000). En conjunto los sistemas de neurotransmisión y algunos sistemas de segundos mensajeros juegan un papel importante en la etiología de la depresión (Ende et al., 2006).

### ***1.6.2 Sistemas de segundos mensajeros***

El inositol es una molécula precursora del fosfatidilinositol que forma parte del sistema de segundos mensajeros intracelulares (Frey et al., 1998). Es posible que el sistema de segundos mensajeros para la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica presente un mal funcionamiento en episodios de depresión y por esta razón se han estudiado los sistemas de segundos mensajeros del fosfatidilinositol y del AMP cíclico (Belmaker et al., 2008). Post sinápticamente la serotonina y la norepinefrina se unen a dos tipos de receptores acoplados a proteínas-G: receptores acoplados a AMP cíclico que activan la enzima adenilato ciclasa para generar AMP cíclico, y receptores acoplados a fosfatidilinositol (PI) que activan la fosfolipasa C (PLC), esta enzima genera inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG); el AMP cíclico activa la proteína cinasa A (PKA), y el IP3 y DAG activan la proteína cinasa C (PKC) (Belmaker et al., 2008).



En estudios postmortem se han observado niveles bajos de inositol en la corteza frontal de individuos suicidas (Shimon et al., 1997). El mio-inositol, el isómero más abundante del inositol, puede ser medido por medio de espectroscopía por resonancia magnética y en el cíngulo anterior se encuentra en un nivel más bajo en sujetos con depresión mayor (Coupland et al., 2005). Se ha propuesto que en episodios de depresión mayor, el sistema de segundos mensajeros podría encontrarse alterado debido a este descenso en el nivel del inositol intracelular (Belmaker et al., 2008). También se han encontrado niveles reducidos de inositol en estudios postmortem de personas suicidas (Shimon et al., 1997) y en la corteza frontal de pacientes deprimidos por medio de resonancia magnética (Coupland et al., 2005). Estas reducciones en la función del sistema de segundos mensajeros posiblemente afectan la función de los neurotransmisores incluso sin haber cambios en los niveles de las monoaminas o en el número de receptores (Belmaker et al., 2008). En otro estudio postmortem de personas suicidas con antecedentes de depresión mayor, se encontró una respuesta disminuida del AMP cíclico al diterpeno forskolina (aislado de plantas Coleus), compuesto que aumenta la concentración de este segundo mensajero a través de la enzima adenilato ciclasa (Valdizán et al., 2003). Esta reducción de segundos mensajeros puede causar un desajuste en la eficiencia de las cascadas intracelulares postsinápticas desencadenadas por la unión del neurotransmisor con el receptor, sin causar cambios en la cantidad del mismo neurotransmisor o en el número de receptores. Ver figura 1.



**Figura 1.** Representación de las alteraciones que afectan la neurotransmisión serotonérgica y norepinefrínica en la depresión. MAO-A, monoaminoxidasa A; 5HT1A, receptor de serotonina; 5HT1B, receptor de serotonina; p11, proteína 11; PLC, fosfolipasa C; IP, inositol fosfato; IP<sub>3</sub>, inositol trifosfato; DAG, diacilglicerol; PKC, proteína cinasa C; cAMP, adenin-monofosfato cíclico; PKA, proteína cinasa A; CREB, factor de transcripción asociado a cAMP; AC, adenilato ciclasa.

## **2. Corteza del cíngulo**

En la década de los 40s se realizaron estudios que demostraron la relación de la corteza del cíngulo con diversas funciones cerebrales tales como el control motor y autonómico (Peterson et al., 1999). La mayoría de los investigadores concuerdan en que las señales del cíngulo actúan como relevo de las conexiones entre la corteza prefrontal y las estructuras límbicas y cortezas asociadas como la amígdala y el precuneus, sugiriendo que el cíngulo puede transmitir señales involucradas en la valencia emocional (Posner et al., 2009).

### ***2.1 Anatomía de la corteza del cíngulo***

La corteza del cíngulo anterior, también conocida como área 25 de Brodmann, es una región localizada directamente adelante del cuerpo caloso en el lóbulo frontal medial. El giro del cíngulo anterior se localiza de forma bilateral en la pared media de los lóbulos frontales por debajo del surco del cíngulo. Esta área fue dividida originalmente por Brodmann en precíngulo (área 24, 25, 32 y 33) incluye la corteza del cíngulo anterior, postcíngulo (áreas 23, 29, 30 y 31) incluye la corteza del cíngulo posterior (Palomero-Gallagher et al., 2010), aunque existen varias nomenclaturas para esta región. La porción más anterior que rodea el genu o rodilla del cuerpo caloso ha sido referido como el cíngulo anterior rostral o ventral junto con la porción adyacente al cíngulo posterior considerada caudal o dorsal al cíngulo anterior (Etkin et al., 2011).

### ***2.2 Cíngulo anterior***

#### ***2.2.1 Anatomía***

La corteza del cíngulo anterior (CA) se localiza adelante del cuerpo caloso (Gabriel et al., 2002). La corteza del cíngulo anterior se puede dividir en 4 regiones las cuales tienen diferentes funciones (Bush et al., 2000) 1) región anterior, relacionada con la función ejecutiva, 2) región dorsal, relacionada con procesos cognitivos, 3) región ventral, relacionada con la regulación emocional, 4) región posterior, relacionada con procesos evaluativos (Bush et al., 2002; Kross et al., 2009; Hermens et al., 2012; Johnson et al., 2009). Ver figura 2.

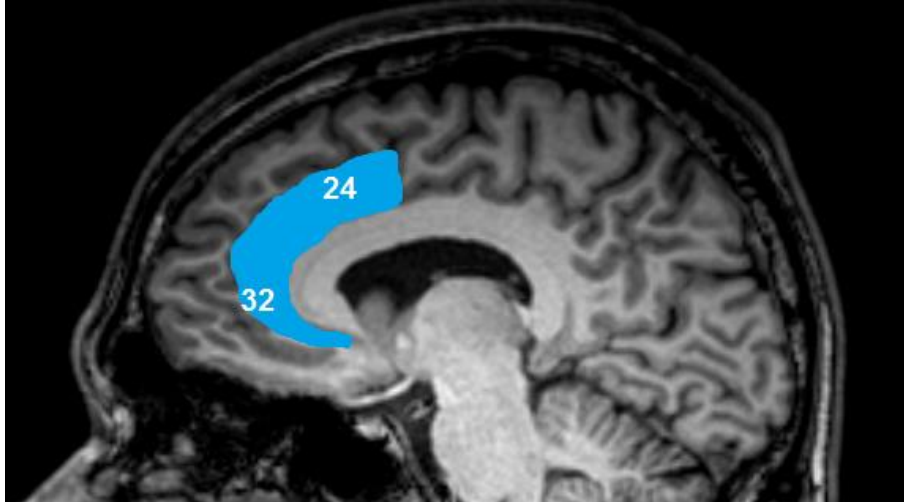


Figura2. Ubicación de la corteza del cíngulo anterior en vista sagital. Áreas de Brodmann 24 y 32. Imagen de resonancia magnética modificada.

### ***2.2.2 Estructuras relacionadas al cíngulo anterior***

El CA se conecta de manera abundante con áreas conocidas por su importancia en procesos emocionales (amígdala), autonómicos (hipotálamo lateral, centros del tallo cerebral), de memoria (hipocampo) y recompensa (corteza orbitofrontal, estriado ventral). El cíngulo anterior se conecta con la corteza prefrontal y la corteza parietal así como con los sistemas motores y visuales. La corteza del cíngulo anterior-posterior recibe proyecciones del núcleo talámico dorsomedial relacionado al dolor, aunque en menor proporción que la corteza del cíngulo medial anterior (Vogt, 2005). La corteza del cíngulo anterior subgenual mantiene conexiones recíprocas con la amígdala y proyecta hacia el estriado ventral y centros autonómicos en el hipotálamo y el tallo cerebral (Ghashghaei et al., 2007; Haber et al., 2010; Chiba et al., 2001).

### ***2.2.3 Conectividad funcional***

Los estudios con imágenes por tensión de difusión han identificado múltiples regiones funcionales en la corteza del cíngulo basadas en patrones muy similares a las derivadas de estudios anatómicos (Beckmann et al., 2009; Johansen-Berg et al., 2008). De esta forma, la

CA subgenual mantiene mayor conectividad con áreas límbicas (amígdala, estriado ventral, hipocampo) y autonómicas (hipotálamo), mientras que la corteza del cíngulo medial mantiene la mayor conectividad con áreas cognitivas (corteza dorsal prefrontal) y motoras (corteza premotora y motora). En imágenes funcionales las áreas cuya actividad cambia al mismo tiempo (correlación positiva) teóricamente funcionan al unísono. En sujetos en reposo estudiados mediante resonancia magnética funcional se ha relacionado a la CA mayormente con áreas implicadas en procesos afectivos, mientras que la corteza del cíngulo medial se correlaciona fuertemente con áreas relacionadas a procesamiento sensoriomotor (Margulies et al., 2007; Kelly et al., 2009; Yu et al., 2011). La CA se ha descrito como una región relacionada al procesamiento emocional, al aprendizaje emocional y a la regulación autonómica. Junto a la CA, la CA posterior se relaciona al control autonómico, a la integración visceral y al aprendizaje condicionado (Stevens et al., 2011).

La CA se encuentra relacionada al circuito integrado por estriado ventral, hipocampo, amígdala y a la corteza entorrinal. Las proyecciones del estriado ventral se dirigen hacia el pálido ventral y rostro-medial y a la sustancia nigra pars reticulata rostro-dorsal; de aquí la vía continúa hacia las neuronas de la porción paramedial del núcleo medial dorsal del tálamo que proyecta de regreso hacia la CA. El área del cíngulo anterior juega un papel importante en la motivación y puede conducir estímulos reforzantes hacia los ganglios basales y a la corteza a través de las aferencias del área tegmental ventral y la sustancia *nigra pars compacta* (Ende et al., 2006).

La CA se relaciona a la expresión emocional, al estado de ánimo y a la regulación autonómica (Palomero-Gallagher et al., 2008). El giro del cíngulo es vital para funciones cognitivas y afectivas como la recompensa anticipada, toma de decisiones, empatía y emoción. También participa en la detección de errores o variaciones (Nieuwenhuis et al., 2001), en la anticipación y preparación del desempeño de una tarea, toma de decisiones, regulación emocional, regulación vital de procesos fisiológicos como la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se conoce también su papel en la atención selectiva y en la extinción de respuestas al miedo (Ende et al., 2006).

En estudios de neuroimagen se ha demostrado que los estímulos somatosensoriales, incluyendo aquellos que causan dolor, activan la CA y otras regiones límbicas (Sheline et al., 2009; Drevets et al., 2008; Gotlib et al., 2008; Grimm et al., 2009; Berman et al., 2011). En estudios electrofisiológicos en modelos animales las neuronas de la CA responden a estimulación periférica nociceptiva (Greicius et al., 2007; Sheline et al., 2010). Las neuronas de la CA son polimodales (responden tanto a estímulos placenteros como no placenteros) y en estudios en vivo se ha mostrado que la respuesta es bilateral a estímulos no placenteros (Gotlib et al., 2008). En monos las neuronas del CA se activan anticipando la sensación de dolor (Greicius et al., 2007).

Como se ha mencionado, el CA comprende una división dorsal (cognitiva) y una división ventral (afectiva). La subdivisión dorsal se ha asociado con la modulación de la atención que influye en la selección de la respuesta a nivel sensorial, al control motor complejo y a la motivación. La subdivisión rostral-ventral está relacionada básicamente al procesamiento de salida de información emocional y motivacional y a la regulación de las respuestas emocionales.

Existe una correlación entre la frecuencia cardíaca y la activación del cíngulo anterior durante la realización de tareas cognitivas y motoras. En teoría el CA está vinculado con la regulación autonómica conductual (Critchley et al., 2013). La regulación de los procesos autonómicos relacionados con la corteza del cíngulo pueden comprenderse por su conexión con estructuras del tallo cerebral, pero existen también conexiones corticales (Allman et al., 2001) que unen cíngulo anterior con áreas laterales frontales y parietales. También forma parte de la red en modo *default* junto con la corteza prefrontal, corteza orbitofrontal y cíngulo posterior (Raichle et al., 2001) que se explicará más adelante.

#### ***2.2.4 Alteraciones funcionales***

Existen estudios de neuroimagen que relacionan al CA con una variedad de funciones cognitivas (Posner et al., 2009) y que han identificado su relación con cambios en el estado de ánimo (Mayberg et al., 1999), desórdenes depresivos y ansiosos (Mayberg et al., 2000;

Brody et al., 2001) y a la percepción del dolor (Rainville et al., 1997). El CA dorsal presenta disminución en grosor, esta disminución se vincula a desórdenes psicológicos incluyendo trastorno de pánico y depresión (Asami et al., 2008; Vasic et al., 2008).

Dadas las evidencias que relacionan a varios procesos cognitivos con el CA, sorprende que las lesiones no produzcan déficits cognitivos masivos. Cuando se lesiona el lóbulo frontal incluyendo al CA, los pacientes demuestran un desempeño normal en una variedad de tests neuropsicológicos y de inteligencia (Rylander, 1947). Algunos estudios han confirmado estas observaciones con excepción de la prueba de Stroop y otras pruebas en donde el desempeño es deficiente (Ochsner et al., 2001). La observación más consistente asociada a lesiones en el cíngulo anterior se relaciona al estado de ánimo, ya que se ha descrito a estos pacientes como apáticos y despreocupados cuando ocurre un evento significativo (Eslinger & Damasio, 1985; Rylander, 1947).

En un intento por reconciliar estas funciones se ha dividido a la corteza del cíngulo anterior en subregiones relacionadas a procesos cognitivos y afectivos (Allman et al., 2001; Bush et al., 2000; Paus, 2001). Dadas las diferentes funciones que exhibe el CA, se practica una psicocirugía llamada cingulotomía bilateral recomendada para los pacientes con depresión resistente a tratamiento y utilizada también para el desorden obsesivo-compulsivo (Steele et al., 2008) y en pacientes con dolor crónico ayuda a disminuir el componente afectivo de la sensación dolorosa (Northoff, 2007). El objetivo de este procedimiento quirúrgico es cortar las fibras supracallosas de las fibras axónicas del cíngulo que pasan a través del giro del cíngulo anterior (Drevets, 1998) que corren paralelamente a la corteza del cíngulo en dirección anterior-posterior y lateralmente proyectando hacia el estriado y el tálamo (Bernard et al., 1979; Mufson & Pandya, 1984) y forma parte de las asas reentrantes del sistema límbico-ganglios talamocorticales (Alexander et al., 1990). El éxito de esta cirugía consiste en hacer lesiones bilaterales pequeñas y lo más cercanas a la parte anterior del cerebro (Steele et al., 2008).

### 2.2.5 *Cíngulo anterior en depresión*

La corteza del cíngulo anterior se ha relacionado a la patofisiología de algunos desórdenes psiquiátricos como la bipolaridad (Frye et al., 2007), la depresión (Mayberg et al., 1997; Drevets et al., 1999) y la esquizofrenia (Wood et al., 2005; 2007). La CA se relaciona con el monitoreo del desempeño y el control cognitivo y se considera una estructura clave en ámbitos emocionales y en la conducta social (Brown et al., 2008). De acuerdo a varios estudios funcionales en episodios depresivos la corteza del CA rostral y la ínsula anterior se encuentran *hipoactivadas* y se han vinculado a un pobre procesamiento afectivo y cognitivo. Las áreas frontales se *sobreactivan* en tareas de índole emocional y cognitiva (Diener et al., 2012).

Se ha observado que la mayoría de los cambios en la actividad del cíngulo anterior van de la *hipoactivación* durante un episodio agudo de depresión hasta una *hiperactivación* después de recibir diferentes tratamientos farmacológicos. La CA ventral está altamente relacionada con la modulación de la conducta emocional de acuerdo a estudios de neuroimagen en humanos y por estudios de lesión en animales. En otro estudio, la *hipoactivación* se relacionó con disminución del volumen de materia gris en esta región en sujetos con TDM (48%) y en sujetos con bipolaridad (39%) (Drevets et al., 1997), los estudios postmortem revelan que la disminución del volumen se relaciona a una pérdida de células gliales más que con una pérdida de volumen neuronal (Drevets et al., 2008).

Las regiones de la CA subgenual y perigenual muestran un incremento en la actividad hemodinámica durante diferentes tareas emocionales-conductuales incluyendo tareas que inducen tristeza, exposición a recuerdos traumáticos y extinción del aprendizaje con estímulos condicionales al miedo. La actividad del CA subgenual se relaciona directamente con la severidad de los síntomas depresivos (Drevets et al., 2008). Varios estudios subrayan el papel del CA subgenual en la regulación y experiencia emocional. La colocación de electrodos y la estimulación cerebral profunda en la región subgenual del CA ha demostrado tener buenos resultados en pacientes con depresión resistente a tratamiento (Mayberg et al., 2005). Sin embargo, también se ha demostrado que la reducción en la actividad de esta región disminuye la posibilidad de que las emociones

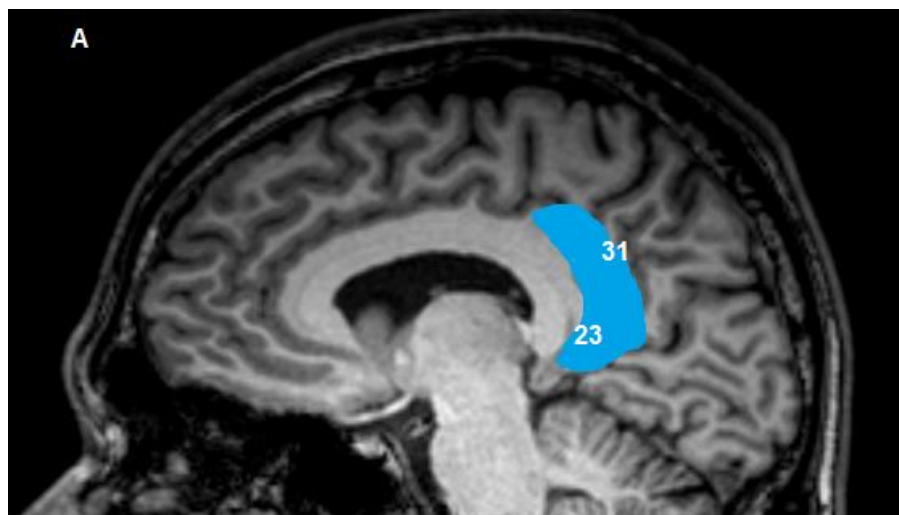


negativas abrumen las funciones cognitivas (Robinson, 2007).

## ***2.3 Cíngulo posterior***

### ***2.3.1 Anatomía***

El cíngulo posterior (CP) se encuentra situado en la parte media del lóbulo parietal inferior cercano a la corteza posteromedial, que incluye al precuneus y a la corteza retrosplenial (Parvizi et al., 2006). El CP lo forman las áreas de Brodmann 23 y 31. Se une en la parte superior por el surco del cíngulo, en la parte inferior con el cuerpo caloso, en la parte posterior por el surco parieto-occipital y en la parte anterior por el área 24 de Brodmann en la región del cíngulo medio. La corteza retrosplenial y el CP forman el giro retrosplenial (Leech & Sharp, 2014). Ver figura 3.



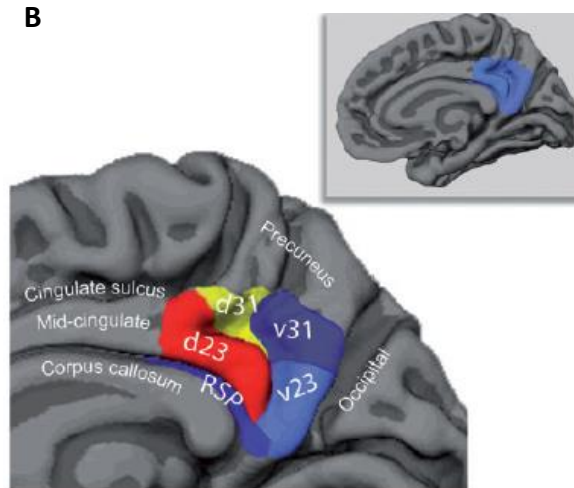


Figura 3. A) Localización del cíngulo posterior correspondiente a las áreas de Brodmann 23 y 31 en vista sagital, imagen por resonancia magnética. B) Anatomía y ubicación del cíngulo posterior. Cingulate sulcus, surco del cíngulo; mid-cingulate, cíngulo medio; corpus callosum, cuerpo calloso; RSP, corteza retrosplenial; d31 y d23, regiones dorsales del cíngulo posterior, v31 y v23, regiones ventrales del cíngulo posterior (Fig. B tomada de Leech & Sharp, 2014),

### ***2.3.2. Estructuras relacionadas al cíngulo posterior***

La corteza del CP es una zona interconectada con el precuneus y la corteza retrosplenial formando parte de la región llamada corteza posteromedial. A su vez, la región posteromedial es parte de la red en modo *default* a la que también pertenecen el cíngulo anterior, la corteza prefrontal, la orbitofrontal y la subgenual (Raichle et al., 2001; Lustig et al., 2003; Woo et al., 2009). El CP se encuentra ampliamente interconectado con el cíngulo anterior dorsal y la corteza dorsolateral prefrontal (Parvizi et al., 2006). La porción posterior de la CP se encuentra conectada por el complejo formado por la corteza retrosplenial y el hipocampo (Buckner et al., 2005). El CP muestra mayor conectividad con las áreas corticales superiores mientras que la corteza prefrontal medial muestra mayor conectividad con las áreas paralímbicas o subcorticales (Greicius et al., 2003).

### ***2.3.3 Conectividad funcional***

El CP se encuentra altamente conectado y presenta una actividad metabólica basal alta (Raichle et al., 2001). El CP incrementa su actividad durante el recuerdo de memorias

autobiográficas o procesos auto-referenciales, planeación del futuro, en períodos de descanso, en procesos reflexivos y durante ruminación (Leech & Sharp, 2014) y cuando la actividad del cerebro presenta actividad endógena no relacionada a estímulos externos (Gusnard et al., 2001; Addis et al., 2007; Mason et al., 2007). Otras evidencias sugieren que el CP juega un papel importante en la regulación de la atención interna vs. la atención externa (Gusnard & Raichle, 2001; Hampson et al., 2006; Hahn et al., 2007; Leech et al., 2011; Leech & Sharp, 2014).

La red en modo *default* muestra mayor correlación de activación durante los períodos de actividad endógena, así como una rápida desactivación durante tareas en donde la atención se dirige hacia estímulos externos (Shulman et al., 1997; Gusnard et al., 2001; Raichle et al., 2001; Buckner et al., 2008), de la misma forma que el CP. La función principal del CP en la red en modo *default* es comportarse como un iniciador de la actividad (Greicius et al., 2003; Greicius et al., 2009; Margulies et al., 2009; Leech et al., 2011), razón por la que algunos autores la han utilizado como base para definir su actividad (Monk et al., 2009).

#### **2.3.4 Alteraciones funcionales**

La corteza del cíngulo posterior es un área bien protegida contra procesos isquémicos de manera que hay poca información acerca de lesiones vasculares focalizadas (Leech & Sharp, 2014). Sin embargo, es una de las primeras áreas cerebrales que se ve afectada por deposiciones de placas amiloideas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. Estudios de neuroimagen muestran diferencias en esta región en esquizofrenia, autismo, depresión, desorden por déficit de atención y envejecimiento, también se altera su funcionamiento después de un traumatismo cerebral al observar una ineficiente atención (Leech & Sharp, 2014). Si la desactivación de la red en modo *default* falla, ésta se asocia con una ineficiente función cognitiva (Weissman et al., 2006; Sonuga-Barke & Castellanos, 2007; Bonnelle et al., 2011, 2012; Crone et al., 2011).

### ***2.3.5 Cíngulo posterior en depresión***

Recientemente, la corteza del cíngulo posterior se ha convertido en una región de interés en el TDM ya que se ha relacionado con la ruminación auto-referencial negativa persistente y característica de los síntomas depresivos, uno de los principales síntomas en depresión (Ende et al., 2006; Greicius et al., 2007; Peng et al., 2012; Sheline et al., 2010; 2012; Vogt et al., 2006) y junto con la red cortical de la línea media presenta un aumento de activación en estados depresivos y una difícil inactivación durante la presentación de estímulos externos (Northoff, 2007; Lemogne et al., 2010).

Además del aumento de actividad en esta zona los estudios de neuroimagen han encontrado reducciones en el grosor del CP en pacientes con TDM (Järnum et al., 2011), menor volumen de materia gris (Lai et al., 2010), así como menor plegamiento cortical e índice de *girificación* (Bai et al., 2009). Se han encontrado diferencias en la activación de la corteza posteromedial de adultos mayores con síntomas de depresión menor y sujetos control, indicando que en particular los cambios en la zona de la CP se relacionan a los síntomas clínicos observados en TDM (Woo et al., 2009). Un grupo de pacientes con depresión mayor aguda mostró incapacidad para desactivar la región del precuneus y la CP al observar rostros con emociones negativas vs. rostros neutros. Este hecho refleja una tendencia en los sujetos con depresión mayor de reconocer primordialmente emociones negativas, además de presentar hiperactividad basal durante la rememoración o rumiación de pensamientos de índole negativa (Wang et al., 2009).

## **3.0 Espectroscopía por Resonancia Magnética de Hidrógeno**

### **3.1 Generalidades**

A través del uso de la espectroscopía por resonancia magnética (ERM) se han detectado diferencias en la concentración de algunos compuestos químicos en el cerebro humano (Chang et al., 2003). La resonancia magnética es una técnica que investiga la interacción de átomos y moléculas dentro de un campo magnético; de esta forma permite analizar la estructura molecular. El fenómeno físico-químico de la espectroscopía por resonancia magnética ofrece posibilidades únicas para realizar estudios no invasivos ya que es una técnica que exhibe una resolución espacial relativamente alta y no requiere marcadores radioactivos o radiación ionizante para su funcionamiento por lo que se pueden realizar registros *in vivo* sin ningún peligro para los sujetos registrados y brindar información acerca de la bioquímica y el estado metabólico del cerebro humano. Dado que las concentraciones metabólicas son 10<sup>3</sup> veces menores que las de la concentración de agua en los tejidos, la resolución espacial y temporal es proporcionalmente más baja para la ERM comparada con otras aplicaciones de imágenes de resonancia magnética. Hay cientos de metabolitos producidos en el cerebro humano, pero sólo algunos pueden ser detectados y cuantificados de forma confiable utilizando ERM (Yildiz-Yesiloglu & Ankerst, 2006). Los neurotransmisores se encuentran presentes en muy pequeñas cantidades en ciertas regiones del cerebro y desaparecen muy rápido una vez que son utilizados. Debido a que son rápidamente removidos, difícilmente pueden ser medidos directamente. La espectroscopía por resonancia magnética de hidrógeno, también llamada de protones, permite tener acceso cuantitativo y no invasivo a diversos metabolitos en diferentes regiones del cerebro *in vivo* (Salibi & Brown, 1998).

### **3.2 Propiedades físico-químicas de la espectroscopía por resonancia magnética de hidrógeno**

El espín nuclear es la propiedad atómica necesaria para llevar a cabo la ERM <sup>1</sup>H se conoce también como momento angular del espín. La importancia del espín nuclear distinto de

cero consiste en que se comporta como un dipolo magnético y le confiere la capacidad de asociarse a un campo magnético externo. La manipulación de la orientación del espín de los núcleos dentro de un campo magnético intenso externo por pulsos de radiofrecuencia es la base de la resonancia magnética. En un campo magnético potente cada dipolo magnético o espín nuclear tiene la capacidad de alinearse paralela o anti-paralelamente a favor o en contra de este campo. Como resultado los espines se dividirán en dos distintos grupos con diferentes niveles de energía y ligeramente diferentes densidades de población, a este efecto se le conoce como el efecto nuclear de Zeeman. La transición entre estos diferentes niveles de energía puede ocurrir por absorción o por emisión de radiación electromagnética en particular en la frecuencia de resonancia también conocida como frecuencia de Larmor. El campo magnético externo interactuará con la configuración electrónica particular de cada molécula y las diferencias de energía o frecuencia absorbidas dependerán no solo de la potencia de este campo magnético externo, sino también del compuesto químico específico de la técnica espectroscópica utilizada. El hidrógeno es el núcleo atómico más utilizado en estudios clínicos de ERM, en menor medida se utilizan las de fósforo ( $^{31}\text{P}$ ), flúor ( $^{19}\text{F}$ ) y sodio ( $^{23}\text{Na}$ ) (Salibi & Brown, 1998).

El efecto de un pulso de radiofrecuencia sobre los espines nucleares se expresa mediante una rotación de la suma vectorial de todos los espines. El efecto de un pulso de radiofrecuencia es rotar este vector sobre el eje X o Y. El tiempo que transcurre entre el pulso de  $90^\circ$  y el eco de señal producido por un pulso de  $180^\circ$  se conoce como tiempo de eco. El tiempo que pasa entre dos secuencias de pulsos aplicadas a la misma región cuyo objetivo es obtener uno o varios ecos de lectura se conoce como tiempo de repetición (Salibi & Brown, 1998).

### ***3.3 Desplazamiento químico***

Los protones con diferentes estructuras moleculares absorberán o re-emitarán energía en una frecuencia ligeramente distinta debido a las pequeñas diferencias inducidas por el campo magnético local de cada molécula. De esta forma, la ERM  $^1\text{H}$  permite la detección de compuestos bioquímicos aunado a las diferencias específicas de cada sustancia en la

frecuencia de resonancia. Al cambio de frecuencia entre una y otra molécula se le conoce como cambio químico, desplazamiento químico o corrimiento químico. A la gráfica que contiene los datos de la magnitud de absorción de energía en función de la frecuencia se le conoce como el espectro de resonancia magnética (Frey et al., 1998). La forma estandarizada de procesar los datos de una ERM  $^1\text{H}$  es en el orden de las frecuencias, la gráfica obtenida representará en el eje de las abscisas la variación de la frecuencia de resonancia (corrimiento, desplazamiento o cambio químico) y en las ordenadas la intensidad de la señal. Las variables que son de interés para la interpretación del espectro son: la posición (frecuencia de resonancia), el área y el ancho de cada pico del espectro. Cada molécula presente en el tejido, tiene un espectro característico (Govindaraju et al., 2000) formado por uno o más picos de la señal, esto se debe a que una molécula puede contener varios grupos funcionales ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ , etc.) que tienen diferentes resonancias vistas mediante espectroscopía por resonancia magnética. El área descrita por los distintos picos es proporcional a la concentración de cada metabolito observado en la gráfica.

### ***3.4 PRESS - Técnica de obtención de ERM $^1\text{H}$***

La técnica PRESS (por sus siglas “**P**oint **R**esolved **S**pectroscopy **S**equences”) es una secuencia de pulsos adquirida a partir de un pequeño volumen de tejido definido por la intersección de tres planos ortogonales (Bottomley, 1990; Ordidge, 1985). Para lograr la excitación de cada plano es necesario aplicar una serie de gradientes y pulsos en una secuencia determinada. La señal que se produce tras la serie de pulsos de esta técnica constituye la señal del espectro del volumen de interés (Salibi & Brown, 1998). Las aplicaciones de la ERM  $^1\text{H}$  se relacionan al área del diagnóstico clínico, en particular en la detección de tumores, la observación de fenómenos neurodegenerativos causados por padecimientos como el Alzheimer, el mal de Parkinson o el envejecimiento. Eventualmente, su uso se ha extendido a la investigación psiquiátrica y se prevé que tendrá diversas aplicaciones en la psiquiatría clínica a corto y mediano plazo. Se han investigado padecimientos como la demencia, esquizofrenia, ansiedad y depresión, registrando cambios en la concentración metabólica de pacientes contra grupos control (Mahli et al., 2002). Aunque hay variaciones debidas al método utilizado (p.ej. tamaño del voxel, composición

del tejido dentro del voxel y el método cuantitativo utilizado) en los pacientes con TDM se han hallado diferencias en las señales de glicerofosfocolina, mio-inositol y creatina, glutamato total (Ende et al., 2006).

### ***3.5 Metabolitos específicos para la ERM <sup>1</sup>H cerebral***

Los metabolitos más abundantes en el cerebro y que pueden ser medidos por la ERM <sup>1</sup>H son N-acetil aspartato (NAA), mio-inositol (mI), glutamato (Glu), glutamina (Gln), compuestos de colina (Cho), ácido-gamma-amino butírico (GABA) y creatina (Cr).

#### ***3.5.1 N-acetilaspártato – NAA***

Existen diversas evidencias que sugieren que los niveles de NAA también reflejan cambios reversibles en la integridad neuronal (Clark 1998; Gasparovic et al., 2001; Demougeot et al., 2004). Por ejemplo, se puede observar disminución en la concentración de NAA después de lesiones desmielinizantes, encefalopatías mitocondriales o episodios similares a infartos cerebrales. Sin embargo, los niveles de NAA se normalizan después de un periodo de recuperación o tratamiento (De Stefano et al., 1995; Kalra et al., 1998; Narayanan et al., 2001; Salo et al., 2010; Yoon et al., 2010). De acuerdo a esto, la reducción de los niveles de NAA es mejor interpretada como el reflejo tanto de la pérdida permanente como de la disfunción reversible del tejido neuronal (Moffett et al., 2007).

El NAA es sintetizado a partir del aspartato de la acetil-coenzima A en una reacción catalizada por la aspartato-N-acetiltransferasa (Moffett et al., 2007; Ariyannur et al., 2010). Aún no hay un consenso acerca de la localización subcelular de la síntesis del NAA o acerca de sus funciones fisiológicas. Sin embargo, existe un acuerdo general acerca de que el NAA se sintetiza primordialmente en las neuronas y que los sustratos se encuentran disponibles principalmente en las mitocondrias. Varias investigaciones han demostrado que la síntesis del NAA se acopla a la síntesis del ATP y al metabolismo oxidativo en la mitocondria (Bates et al., 1996; Clark 1998; Moffett et al., 2007). De esta forma los niveles del NAA se correlacionan con los cambios en el metabolismo energético (Gasparovic et al.,



2001; Signoretti et al., 2010) y apoyan la evidencia de que el NAA es un marcador de la integridad y funcionalidad mitocondrial. La enzima aspartoacilasa es la enzima que cataliza la hidrólisis del NAA a aspartato y acetato en el cerebro humano (Bitto et al., 2007). ASPA se encuentra en los oligodendrocitos, las células gliales que constituyen la mielina que rodea a los axones. El acetato juega un rol importante en la síntesis de la mielina y existe la posibilidad de acuerdo a varios estudios, de que el NAA se utilice como un transportador de acetato de la mitocondria neuronal a los oligodendrocitos. De esta forma el NAA contribuiría al metabolismo de los lípidos de los oligodendrocitos y al metabolismo energético (Moffett et al., 2007).

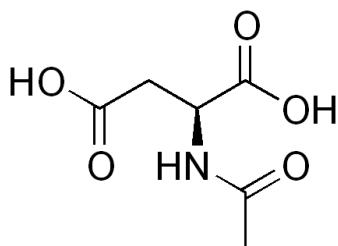


Figura 4. Estructura atómica del N-acetilaspártato

### 3.5.2 *N-acetilaspártilglutamato – NAAG*

El NAA es un precursor inmediato de la biosíntesis del dipéptido neuronal NAAG, el péptido más concentrado en el cerebro humano que además funciona como neurotransmisor (Neale et al., 2000) y genera una señal en el espectro de ERM  $^1\text{H}$  que se acopla al pico de frecuencia del NAA (Edden et al., 2007). El NAAG oscila en un 9% en la materia gris y en un 30% en la materia blanca (Pouwels & Frahm, 1997; Edden et al., 2007). El NAAG es sintetizado en las neuronas a partir del NAA y del glutamato. Se almacena en vesículas, es liberado por las neuronas en un mecanismo dependiente de calcio y es hidrolizado por el glutamato y el NAA por la enzima NAAG peptidasa encontrada en la superficie extracelular de los astrocitos (Baslow, 2007; Chopra et al., 2009). En el espectro del ERM  $^1\text{H}$ , el NAA y el NAAG se encuentran en un pico sencillo encontrado en 2.02 ppm como el pico de mayor concentración en el cerebro normal. La señal conjunta del NAA y del NAAG puede ser interpretada como un marcador de viabilidad y/o densidad

neuronal y, específicamente, refleja la capacidad funcional de las mitocondrias neuronales. El NAAG contribuye en un 15-25% (Pouwels & Frahm, 1997) de la señal conjunta a la señal del acetato que normalmente se adjudica al NAA (Barker et al., 2006).

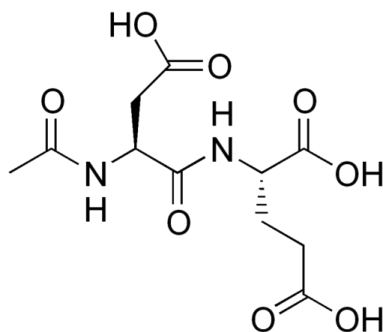


Figura 5. Estructura atómica del N-acetilaspártato glutamato

### 3.5.3 Creatina y fosfocreatina– tCr

Las moléculas de Cr y PCr dan origen a una señal sencilla en 3.03 ppm que proviene del núcleo de 3 hidrógenos en el grupo metilo de la Cr. Otro pico de menor tamaño se ubica en 3.91 ppm y se origina por el hidrógeno del metileno en la Cr (Govindaraju et al., 2000). Creatina y PCr están presentes en la materia gris y blanca en las neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. La reserva de Cr en el cuerpo se mantiene a través de la dieta y de la síntesis endógena (Andres et al., 2008; Beard & Braissant, 2010). Dos enzimas son requeridas para la síntesis de Cr, la arginina-glicina aminotransferasa que genera ornitina y guanidonoacetato, el precursor inmediato de Cr, que es metilado por la metiltransferasa para producir Cr. La enzima GAMT se ha encontrado muy concentrada en células gliales, esto sugiere que el paso final en la síntesis de Cr ocurre principalmente en la glía. Cr y PCr funcionan como moléculas de almacenaje de uniones fosfato de alta energía generados en regiones subcelulares en donde la producción de ATP es alta; pueden difundirse con mayor rapidez que el ATP o el ADP (Andres et al., 2008). La Cr también ayuda a suprimir la formación de radicales libres (especies reactivas a oxígeno) en la mitocondria facilitando el reciclaje del ADP durante períodos de incremento de la utilización de la glucosa (Meyer et al., 2006). En general, la concentración total de Cr es relativamente similar en todo el cerebro y tiende a ser una medida estable en la ausencia de patologías mayores. Por estas

razones la señal medida por ERM  $^1\text{H}$  se utiliza como una medida estándar para normalizar las señales de otros metabolitos medidos en un mismo voxel.

Dentro del metabolismo normal del cerebro, la fosfocreatina provee de grupos fosfato a la molécula ADP resultando en la producción de la molécula ATP y la liberación de creatina. De manera que la creatina total (creatina más fosfocreatina) es un marcador del metabolismo energético del cerebro. La creatina, la fosfocreatina y su precursor guanidonoacetato son sintetizados en tejidos extracerebrales (hígado y riñón) y son transportados al cerebro. Cualquier problema metabólico resulta en una menor señal de Cr/PCr en el espectro de resonancia magnética y debido a que la señal de Cr total se ha demostrado que no siempre es estable, Cr no es siempre una referencia útil como había sido sugerido hace una década (Ke et al., 2002; Ross & Michaelis, 1994; Ende et al., 2006).

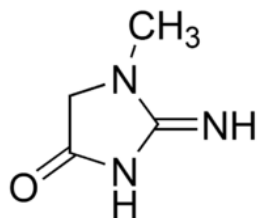


Figura 6. Estructura atómica de la creatina.

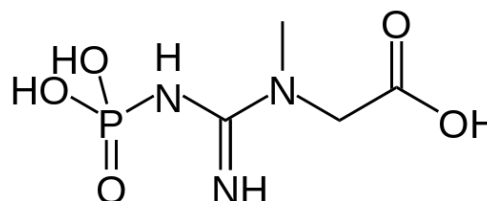


Figura 7. Estructura atómica de la fosfocreatina.

### 3.5.4 Glicerofosfolina y Fosfolina – GPC y PCh

La señal de Cho se ubica en 3.21 ppm y representa la señal de los 9 hidrógenos asociados al grupo trimetilamonio (Govindaraju et al., 2000). En el cerebro la fosforilcolina (PCh) y la glicerofosforilcolina (GPC) son las fuentes principales de la señal. La colina, la acetilcolina y la citidinadifosfato-colina son moléculas de tránsito libre que contienen colina en su estructura y que se encuentran en bajas concentraciones comparadas a PCh y GPC (Boulanger et al., 2000). Las moléculas de libre tránsito contribuyen directamente pero en menor grado a la señal de Cho total. La ERM  $^1\text{H}$  no mide directamente la concentración de los fosfolípidos de membrana, el pico de colina es la medida de la

densidad de las membranas celulares y la tasa de recambio de las membranas celulares de mielina. PCh es un precursor de la síntesis de los fosfolípidos de membrana. Tanto el GPC y en menor medida el PCh son generados durante el rompimiento de los fosfolípidos de membrana. De esta forma, un incremento tanto en la síntesis de las membranas fosfolípicas como en su degradación, puede asociarse a un incremento en la concentración de PCh y/o de GPC (Geddes et al., 1997; Boulanger et al., 2000). Por esta razón, el incremento en la tasa de recambio o degradación de las membranas de la mielina se asocian al incremento de la concentración de la señal de Cho en ERM  $^1\text{H}$ . El incremento en la señal de Cho puede ser también resultado de la acumulación de la degradación de la mielina, como ocurre en la desmielinización.

La señal detectable en RM de la colina está compuesta por acetilcolina, fosfocolina, glicerofosfocolina (GPC) y colina libre. La mayor parte de la señal proviene de la fosfocolina y del GPC, la colina libre contribuye con menos del 5% y la de la acetilcolina es apenas perceptible por la RM (Boulanger et al., 2000). Un incremento en la señal de Cho reflejará posiblemente un incremento en el recambio de membranas. La fosfatidilcolina, la molécula con mayor contenido de colina presente en la mielina, membrana celular y otros lípidos en un cerebro normal bajo circunstancias normales es invisible para la resonancia magnética. Sin embargo puede ser liberada bajo ciertas condiciones y ser detectada por esta técnica (Danielsen & Ross, 1999; Ende et al., 2006).

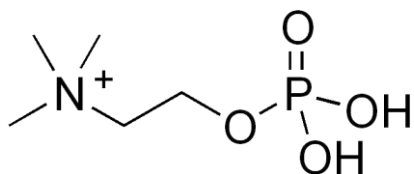


Figura 8. Estructura atómica de la fosfocolina glicerofosfocolina.

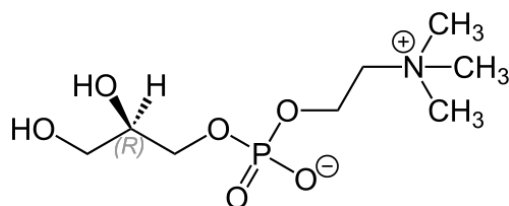


Figura 9. Estructura atómica de la

### 3.5.5 *Mio-inositol – mI*

El inositol es un carbohidrato de 6 carbonos con un grupo OH unido a cada carbón de un ciclohexano. El mI es el esteroisómero del inositol más abundante en los mamíferos. En el cerebro, cerca del 90% del inositol es mI; menos del 10% es del esteroisómero scilo-inositol (Govindaraju et al., 2000; Fisher et al., 2002). La señal más prominente de la ERM  $^1\text{H}$  es la de múltiples picos en 3.52 y 3.61 ppm. En los humanos el mI se sintetiza endógenamente a partir de la glucosa. El contenido de mI en las células cerebrales se relaciona a varios mecanismos fisiológicos incluyendo el ciclo de los segundos mensajeros, síntesis de inositol y como parte del transporte activo de las células al formar parte de la regulación del volumen celular (Fisher et al., 2002). En el tejido cerebral bajo condiciones osmóticas normales, los dos primeros mecanismos predominan (Williams et al., 2002). El mI se sintetiza a partir de la glucosa-6-fosfato en 2 pasos. El paso final es catalizado por la monofosfatasa del inositol. Esta misma enzima es responsable de generar mI libre durante el reciclamiento de los segundos mensajeros. El inositol es requerido para regenerar fosfatidilinositol que es una de las moléculas relacionadas al sistema de segundos mensajeros (Fisher et al., 2002).

La monofosfatasa del inositol es inhibida por algunos neurofármacos de uso clínico como el litio, el valproato y las carbamacepinas que alteran el metabolismo de los fosfatos de inositol para reducir los niveles del inositol libre intraneuronal (Williams et al., 2002). Además del papel principal como precursor de la regeneración del fosfatidilinositol en el sistema de segundos mensajeros, el mI funciona como un osmolito que se mantiene en altas concentraciones intracelulares en el fluido cerebroespinal (25:1) o la sangre (50:1). Al responder al estrés hipotónico (p.ej. hiponatremia) el mI sale de las células cerebrales (o entra en el caso del estrés hipertónico) para preservar el volumen celular sin alterar los procesos intracelulares (Fisher et al., 2002).

Aunque el mI no es un marcador glial específico las observaciones clínicas asocian la elevación de la señal del mI con la gliosis en desórdenes neurodegenerativos (p.ej. esclerosis múltiple y Alzheimer) (Bitsch et al., 1999; Yang et al., 2010). Sin embargo, el

mI se encuentra en mayor concentración en condiciones patológicas que no están relacionadas con gliosis, incluyendo el síndrome de Down, incremento en la degradación de la mielina y el estrés hipertónico (Fischer et al., 2002). Tanto la mielina como las neuronas tienen la capacidad de sintetizar inositol a partir de la glucosa y participar dentro del ciclo de segundos mensajeros (Schmidt et al., 2005), por lo que el incremento o decremento en los niveles de mI deberá interpretarse de acuerdo al padecimiento del que se trate (Maddock et al., 2012).

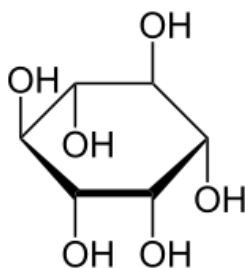


Figura 10. Estructura atómica del mio-inositol

### 3.5.6 *Glutamato, glutamina y GABA – Glx*

A la señal conjunta en ERM  $^1\text{H}$  de glutamato, glutamina y ácido gamma-aminobutírico (GABA) se le conoce como *Glx* y representa una excelente aproximación del total de la concentración principalmente de Glu y Gln en el citoplasma neuronal y glial (Rothman et al., 2003; Yuksel & Ongur, 2010).

#### 3.5.6.1 *Glutamato – Glu*

El aminoácido y neurotransmisor glutamato es uno de los metabolitos más abundantes en el cerebro después del NAA (Govindaraju et al., 2000). La señal es múltiple y se encuentra alrededor de 2.34 ppm proveniente de los hidrógenos del metileno cerca de la terminal carboxílica. Un segundo conjunto de picos múltiples se reconocen en 2.08 ppm en el espectro de ERM  $^1\text{H}$ . Un tercer conjunto de picos provienen de los protones del grupo metilo ( $\text{CH}_3$ ) cerca del 3.74 ppm (Govindaraju et al., 2000). La concentración de glutamina en el cerebro es alrededor del 40 al 60% de la concentración del glutamato (Govindaraju et al., 2000; Jensen et al., 2009). La enzima piruvato carboxilasa se localiza exclusivamente

en las células gliales y dirige al piruvato hacia la síntesis de *novo* del glutamato (Hertz 2004; Waagepetersen et al., 2007). Una vez sintetizado en los astrocitos, una parte del glutamato se utiliza para sintetizar glutatión, un antioxidante intracelular presente en grandes concentraciones principalmente en la glía y en menor grado en las neuronas (Janaky et al., 2007). Sin embargo, el glutamato proveniente de los astrocitos es convertido a glutamina por una enzima específica de estas células, la glutaminosintasa, y es transportado a las neuronas glutamatérgicas. Estas neuronas convierten a la glutamina de nuevo a glutamato a través de la glutaminasa-fosfatasa (Waagepetersen et al., 2007). En las neuronas, el glutamato tiene funciones de neurotransmisor y metabólicas. El glutamato puede reingresar al ciclo del ácido tricarboxílico oxidativo para la producción de energía o puede ser usado en la síntesis de otros aminoácidos, incluyendo GABA. El glutamato es el neurotransmisor excitador más abundante en el cerebro. Para ser utilizado como neurotransmisor, primero es transportado a vesículas sinápticas, en donde la concentración es casi 10 veces más elevada. El glutamato vesicular se libera en la hendidura sináptica durante la neurotransmisión. La acción del glutamato termina rápidamente debido a su recaptura llevada a cabo por los astrocitos de la zona sináptica. La mayor parte del Glu tomado por los astrocitos entra de nuevo al ciclo Glu-Gln, para ser retomado por las neuronas presinápticas y reutilizarse (Waagepetersen et al., 2007). Sin embargo, parte del Glu es dirigido hacia procesos metabólicos y se pierde en estos ciclos, de esta forma es necesaria la síntesis de *novo* del Glu en los astrocitos (Maciejewski & Rothman, 2008). Los modelos recientes de compartimentación del Glu cerebral sugiere una segregación en dos partes: una pequeña parte en los astrocitos, comprendiendo cerca del 20% del total del Glu, en donde es rápidamente convertido a Gln y una gran concentración neuronal, cerca del 80% del total de Glu, que tiene una tasa de transformación más lenta (Waagepetersen et al., 2007). El Glu se guarda en compartimentos citoplásmicos mitocondriales y vesiculares. Es importante remarcar que solo el 80% del Glu en el tejido cerebral puede ser observado mediante la ERM  $^1\text{H}$ . Es posible que la baja señal del ERM  $^1\text{H}$  se deba principalmente al Glu en las vesículas, que no puede ser fácilmente detectado (Kauppinen & Williams, 1991). Una pequeña cantidad de Glu se encuentra en el fluido extracelular del cerebro, sin embargo, la concentración elevada de Glu en este fluido podría ser un indicio de excitotoxicidad. En un tejido cerebral sano, los astrocitos recapturan rápidamente el Glu

para mantener niveles de concentración normales (Waagepetersen et al., 2007). Algunos estudios sugieren que el Glu observado por ERM  $^1\text{H}$  se encuentra en rápido intercambio a través de los diferentes compartimentos en una escala de segundos a minutos (Rothman et al., 2003; Hertz, 2004).

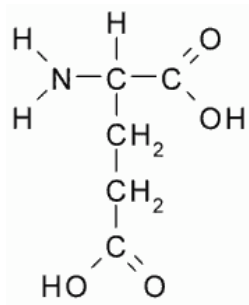


Figura 11. Estructura atómica del glutamato

### 3.5.6.2 *Glutamina - Gln*

El papel principal de la Gln en el cerebro es de intermediario no neuroactivo para el reciclamiento de los neurotransmisores glutamato y GABA. Además, juega un importante rol en la regulación del metabolismo del amonio (Waagepetersen et al., 2007). Sin embargo, la síntesis y catabolismo de Gln en el cerebro se destina prácticamente al metabolismo del glutamato. Toda la síntesis de Gln se realiza a través del glutamato en los astrocitos (Rothman et al., 2003; Yuksel & Ongur, 2010).

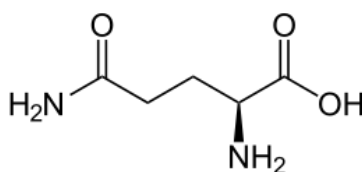


Figura 12. Estructura atómica de la glutamina.

### 3.5.6.3 *Ácido γ aminobutírico – GABA*

GABA es el neurotransmisor inhibitorio más abundante en el cerebro. Está presente en una concentración de entre el 15% y el 20% de la del glutamato (Govindaraju et al., 2000). GABA contiene 3 grupos metileno, cada uno da origen a una señal compleja en el espectro.



Se obtiene una señal múltiple de GABA en 3.01 ppm normalmente eclipsada por el pico de Cr en 3.03 ppm. Otro triplete se encuentra cerca de 2.28 ppm eclipsado parcialmente por la señal de Glu ubicada en 2.34 ppm. Una tercer señal múltiple de GABA puede observarse en 1.89 ppm también eclipsada por la señal del NAA en 2.01 ppm. Debido a estos ocultamientos de la señal de GABA en el espectro ésta no puede cuantificarse confiablemente, salvo el pico de resonancia en 2.28 que contribuye en menor proporción a la señal de Glx total. GABA es sintetizado a partir del Glu por la enzima descarboxilasa del ácido glutámico, una reacción casi exclusiva de las neuronas GABAérgicas. Después de ser liberado durante la neurotransmisión, GABA es recapturado por las neuronas GABAérgicas y captado por los astrocitos. Después de ser recapturado por las neuronas, GABA puede volver a entrar a las vesículas sinápticas para ser reutilizado o puede ser degradado por la enzima mitocondrial GABA transaminasa y entrar al ciclo de los ácidos tricarboxílicos, de donde es reciclado hacia Glu y GABA de nuevo. Una fracción de GABA que es tomada por los astrocitos es convertida en Gln y liberada al fluido extracelular. La Gln es tomada por las neuronas glutamatérgicas o GABAérgicas, en donde puede entrar en el metabolismo energético o servir como sustrato para la síntesis de neurotransmisores (Waagepetersen et al., 2007).

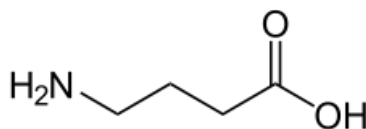


Figura 13. Estructura atómica de GABA.

## 4. ERM <sup>1</sup>H y trastorno depresivo mayor

Aunadas a las anomalías observadas en el sistema de neurotransmisión, en la morfología cerebral y funcionalidad cerebral, las evidencias sugieren que los niveles reportados para varios metabolitos registrados por ERM <sup>1</sup>H en vivo se encuentran alterados en el TDM y podrían jugar un papel importante en la fisiopatología de la depresión.

Los cambios en los niveles de los metabolitos registrados por espectroscopía se pueden considerar marcadores de la integridad funcional y viabilidad del tejido cerebral y han sido utilizados exitosamente en el estudio de desórdenes psiquiátricos (Dager et al., 2008).

La mayoría de los estudios se han enfocado en el estudio de las regiones anteriores del cerebro. El mio-inositol participa en procesos de señalización intracelular en el sistema fosfatidilcolina y se relaciona a la regulación de la osmolaridad celular; además, se ha considerado como un posible marcador de la respuesta inflamatoria en el cerebro y se relaciona a la pérdida de células gliales (Yildiz-Yesiloglu & Ankerst, 2006; Frey et al., 1998). Los niveles de mio-inositol son menores en la corteza del cíngulo anterior (Järnum et al., 2011), el índice de mio-inositol/creatina también es menor en las regiones izquierda y derecha de la corteza prefrontal (Gruber et al., 2003) y en el cíngulo anterior de pacientes depresivos medicados después de dos semanas sin medicamento (Coupland et al., 2005). En contraste, se ha observado una elevación del nivel de mio-inositol en la corteza prefrontal medial y en el cíngulo pregenual de pacientes con trastorno depresivo mayor totalmente recuperados y sin tomar fármacos antidepresivos (Taylor et al., 2009) y en la corteza izquierda dorsolateral prefrontal en mujeres sin haber recibido tratamiento y de primer episodio después del tratamiento con medicamento antidepresivo (Kaymak et al., 2009).

El metabolito N-acetilaspártato y los compuestos de colina participan en la biosíntesis lipídica por lo tanto se han considerado marcadores putativos de la integridad neuronal (Yildiz-Yesiloglu & Ankerst, 2006). En pacientes en el primer episodio depresivo mayor y sin haber recibido tratamiento previo mostraron un nivel más bajo en el índice de NAA/creatina en la corteza dorsolateral prefrontal comparada con sujetos control (Wang et

al., 2012) y en pacientes crónicos, recurrentemente remitidos, mientras que pacientes crónicamente deprimidos y con la mayor duración de la enfermedad presentaron un incremento en los valores de los compuestos de colina (Portella et al., 2011). Sin embargo, la mayoría de los estudios de ERM  $^1\text{H}$  en TDM no observan diferencias en el NAA (Yildiz-Yesiloglu & Ankerst, 2006; Coupland et al., 2005).

Se ha reportado que los niveles de los neurotransmisores glutamato y GABA son menores en las regiones prefrontales dorsomedial, ventromedial y anterolateral en pacientes sin medicación (Hasler et al., 2007), mientras que los niveles en decremento de glutamato y en el índice de glutamina/creatina en la región pregenual de la corteza del cíngulo han sido asociados con la severidad de los episodios depresivos (Horn et al., 2010). Sin embargo, el glutamato baja tanto en pacientes remitidos-crónicos y no remitidos comparados con los pacientes de primer episodio y con el grupo control en la región ventro-medial prefrontal (Portella et al., 2011).

## ***5. Planteamiento del problema***

La corteza del cíngulo es un área cerebral de gran importancia y de acuerdo a una variedad de estudios se relaciona con la sintomatología de la depresión. El cíngulo anterior es una de las regiones más estudiadas en estudios funcionales, postmortem y volumétricos en depresión. Sin embargo, en diversos estudios se ha registrado el cíngulo anterior mediante espectroscopía por resonancia magnética de hidrógeno bajo diferentes condiciones de registro experimental para cada estudio lo que impide hacer una comparación válida entre estos.

Por otro lado, el cíngulo posterior es el principal nodo de la red en modo *default* que se ha encontrado hiperactivada en episodios de depresión mayor en relación aparente con los síntomas de ruminación, autocrítica y autobiografía de valencia negativa, características esenciales mediante las cuales se describe el procesamiento mental en el trastorno depresivo mayor. De acuerdo a los estudios que reportan alteraciones estructurales y funcionales de la región del cíngulo posterior y dada su relevancia con la sintomatología del trastorno depresivo mayor, la consideramos una región clave para su análisis por ERM  $^1\text{H}$ .

El cíngulo posterior no ha sido registrado por espectroscopía por resonancia magnética en pacientes con trastorno depresivo mayor y el cíngulo anterior difícilmente se ha registrado por espectroscopía durante el primer episodio depresivo y sin el consumo de fármacos antidepressivos, por lo que el objetivo del presente trabajo es registrar bajo las condiciones experimentales antes descritas, las regiones del cíngulo ya mencionadas y obtener datos relacionados a una condición basal del trastorno.

### ***5.1 Objetivos e hipótesis***

#### ***Objetivo***

Registrar el cíngulo anterior y el cíngulo posterior por medio de espectroscopía por resonancia magnética de hidrógeno para obtener la concentración de los metabolitos N-acetilaspártato, mio-inositol, creatina y fosfocreatina, compuestos de colina, glutamato,

glutamina y GABA por región en un grupo de pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor de primer episodio y sin tratamiento farmacológico antidepresivo, y en un grupo de sujetos control.

### *Hipótesis*

1. La concentración del mio-inositol en el cíngulo posterior del grupo con trastorno depresivo será más elevada en comparación con el grupo control.
2. La concentración del N-acetilaspártato será menor en el grupo con trastorno depresivo mayor comparado con el grupo control en el cíngulo posterior.

## **6. Método**

### ***6.1 Participantes***

#### ***6.1.1 Criterios de inclusión***

##### ***6.1.1.1 Grupo con trastorno depresivo mayor***

Participaron ocho pacientes adultos, masculinos, en un rango de edad de 21 a 46 años en el curso del primer episodio depresivo mayor y sin haber sido medicados con antidepresivos. Los pacientes fueron previamente referidos del Servicio Clínico del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRFM) en donde se diagnosticaron de acuerdo a los criterios del DSM IV y se descartó la presencia de otro desorden psiquiátrico. El grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor se definirá como DM.

##### ***6.1.1.2 Grupo Control***

Once sujetos en un rango de edad similar a DM (23 a 47 años de edad) fueron reclutados a través de anuncios colocados en el INPRFM. Al momento del estudio, los sujetos del grupo control se encontraban en buen estado de salud y sin ningún tratamiento médico o farmacológico. El psiquiatra realizó las mismas pruebas para el DM para confirmar la ausencia de cualquier padecimiento psiquiátrico. El grupo control se definirá como GC.

Todos los sujetos firmaron una carta de consentimiento informado después de la explicación del protocolo de investigación en el que participaron. El presente proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del INPRFM.

#### ***6.1.2 Criterios de exclusión***

Presencia de desórdenes neurológicos o enfermedades físicas incapacitantes para el registro, contar con prótesis metálicas, marcapasos y tatuajes extensos contraindicados para la resonancia magnética. Para el grupo DM, presencia de comorbilidad psiquiátrica. Para el grupo GC, familiares con padecimientos psiquiátricos de primer grado.

## **6.2 Procedimiento**

1. El Servicio Clínico del INPRFM realizó la primera valoración para el diagnóstico de pacientes externos con trastorno depresivo mayor para el protocolo de investigación. Los pacientes masculinos que cumplieron con los criterios fueron incluidos en el estudio.
2. Se citó de forma individual a los pacientes en el período previo en que el Servicio Clínico del INPRFM programa una consulta psiquiátrica para comenzar el tratamiento con fármacos antidepresivos y el tratamiento psicológico.
3. Se realizó una segunda valoración por el psiquiatra J.J. y se corroboró el diagnóstico del Servicio Clínico para determinar la presencia o ausencia del trastorno depresivo mayor y la presencia de cualquier comorbilidad psiquiátrica en el caso del grupo DM o familiares con padecimientos psiquiátricos en el caso del grupo GC.
4. Finalmente se realizó un registro de espectroscopía por resonancia magnética en el Área de Imágenes Cerebrales del INPRFM en todos los sujetos del protocolo.

### **6.2.1 Aplicación de escalas psiquiátricas**

Para confirmar la ausencia de otros desórdenes psiquiátricos en GC y comorbilidad en el DM, todos los participantes fueron entrevistados por medio del cuestionario SCL 90R que refleja el índice de severidad global derivado de nueve sub-escalas que exploran somatización, síntomas obsesivo-compulsivos, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, paranoia, ideación y psicoticismo (Derogatis, 1977). La suma de las 9 sub-escalas da como resultado el Índice de Severidad Global (GSI), que puede ser usado para interpretar síntomas de estrés psicológico (Järnum et al., 2011).

Se utilizaron la Escala de Depresión de Hamilton (Hamilton, 1967), (GTDM >14 puntos; GC <10 puntos) y el Inventario de Beck para Depresión (Beck et al., 1961) (GTDM >10; GC <7) para confirmar el diagnóstico y determinar la severidad del episodio en DM, así como confirmar su ausencia en GC.

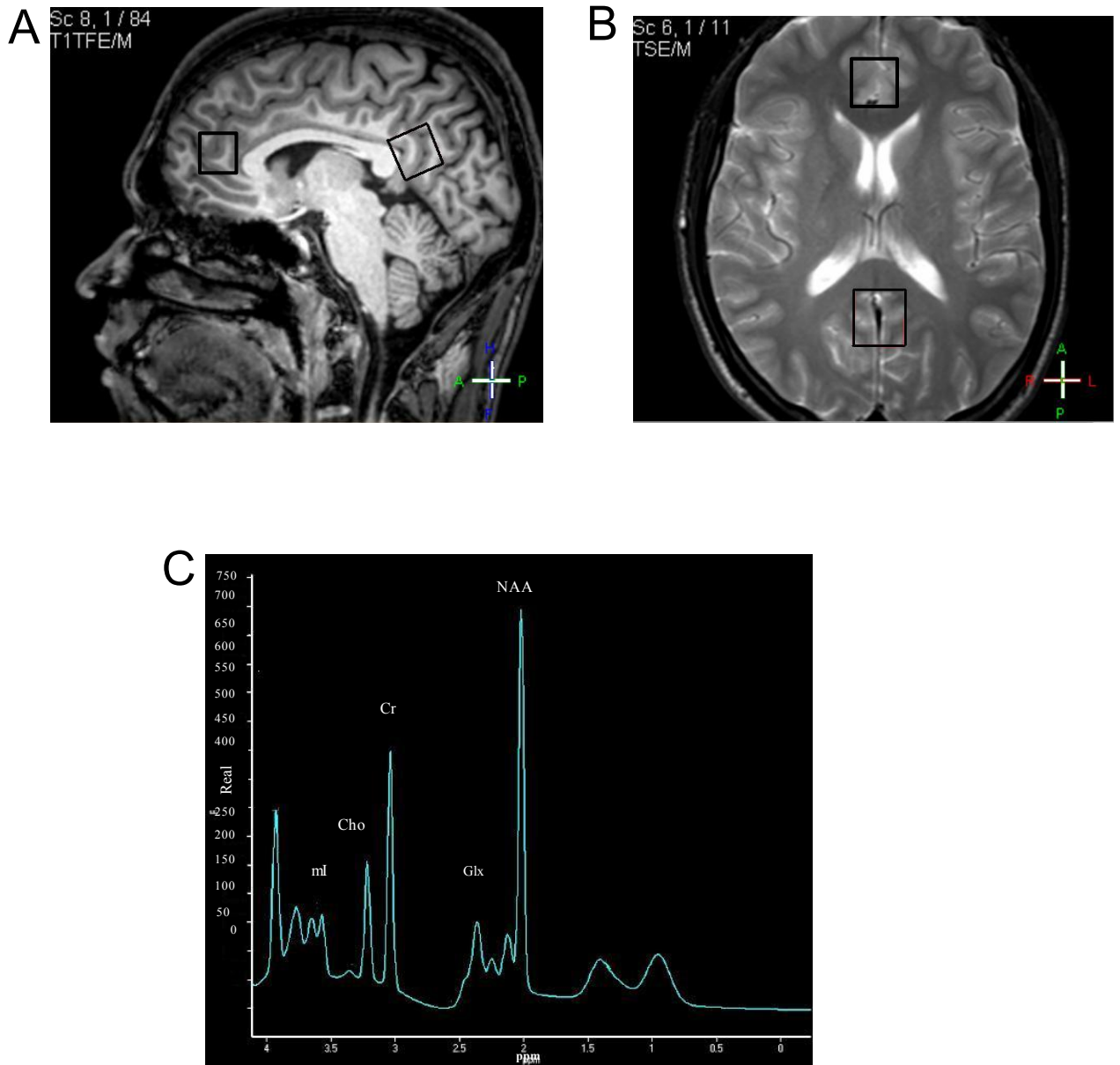
### **6.2.2 Registro por ERM $^1H$**

El registro se realizó en un escáner de resonancia magnética Achieva Quasar Dual MRI Sistema de 3 Tesla (Phillips Medical Systems, Eindhove, Holland). Digitalmente se colocaron 2 voxeles localizados en 1) la corteza del cíngulo anterior y 2) en la corteza del cíngulo posterior. Como referencia anatómica de alta resolución y contraste, se incluyó la imagen adquirida en T1 por medio de pulsos de inversión, tiempo de repetición (TR) = 2949 ms, tiempo de eco (TE) = 15 ms, tiempo de inversión (TI) = 400 ms. Los voxeles fueron posicionados y registrados de manera individual, cada uno con una medida de 20 x 20 x 20 mm<sup>3</sup>, de forma bilateral. El voxel del cíngulo posterior fue alineado de forma tangencial al esplenio y al cuerpo caloso en un plano sagital, centrado sobre la línea media. El voxel colocado en el cíngulo anterior se alineó al surco del cíngulo en el plano sagital y de forma tangencial al cuerpo caloso. Para el registro espectroscópico se utilizó la técnica *PRESS* (TE = 40 ms, TR= 2000 ms, NS = 64). La cuantificación de los metabolitos se realizó por medio del programa LCModel (Linear Combination of Metabolite Basis Spectra) tomando como referencia la supresión del pico de agua (Provencher, 2009). La localización del voxel y la gráfica espectral que muestra el desplazamiento químico de los metabolitos en CA y CP se presentan en las figuras 1 y 2.

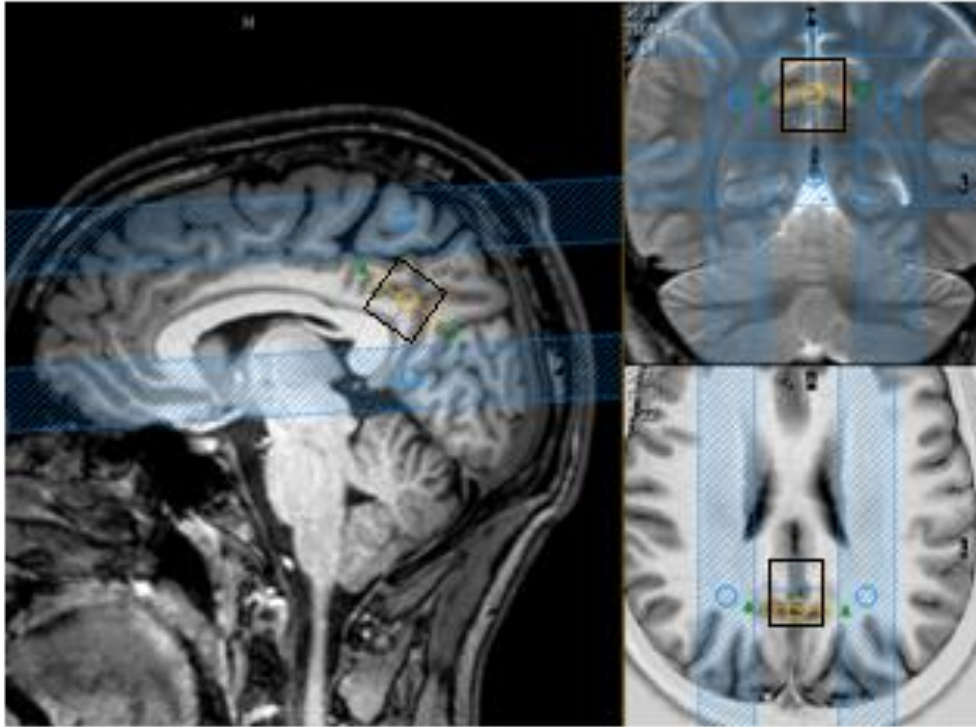
### **6.2.3 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS 17.0. Se utilizaron pruebas T para muestras independientes para comparar los resultados de la Escala de Depresión de Hamilton, el Inventario de Beck y para el cuestionario SCL 90R para comparar el grupo de depresión mayor y el grupo control. Se compararon los metabolitos totales y por otro lado los índices de cada metabolito/creatina entre el cíngulo anterior y el cíngulo posterior de ambos grupos por medio de un análisis de multivarianza y se aplicó la prueba Tukey *post-hoc*.





**Figura 1.** Imágenes anatómicas de la ubicación de los voxels en el cíngulo anterior y cíngulo posterior bilateral en vista sagital (A) y vista axial (B). Espectro representativo de un sujeto control (C). ml = mio-inositol; Cho = compuestos de colina; Cr=creatina; NAA=N-acetilaspartato; ppm = partes por millón; Real = escala arbitraria que indica la concentración de los metabolitos totales.



**Figura 2.** Imágenes anatómicas de la colocación del voxel en el cíngulo posterior en los 3 planos (sagital, coronal y transversal) de las imágenes en T1 obtenidas por resonancia magnética.

## 7.0 Resultados

### 7.1 Escalas psiquiátricas

Los resultados obtenidos para la Escala de Depresión de Hamilton (DM:  $\bar{x} = 21.11$ , DE = 5.32; GC:  $\bar{x} = 1.33$ , DE = 1.52;  $t = 4.40$ ;  $p < 0.0001$ ) y para el Inventario de Beck para Depresión (DM:  $\bar{x} = 27.44$ , DE = 6.54; GC:  $\bar{x} = 1.66$ , DE = 1.52;  $t = 8.42$ ;  $p < 0.0001$ ) mostraron las diferencias esperadas entre DM y GC, confirmando el diagnóstico de depresión mayor en el primero y la ausencia del padecimiento en el segundo. Los resultados del cuestionario SCL 90R confirmaron la ausencia de desórdenes psiquiátricos en GC y de comorbilidad en DM (DM  $\bar{x} = 1.48$ , DE = 0.80; GC  $\bar{x} = 0.071$ , DE = 0.02;  $t = 2.36$ ;  $p = 0.16$ ).

### 7.2 Metabolitos

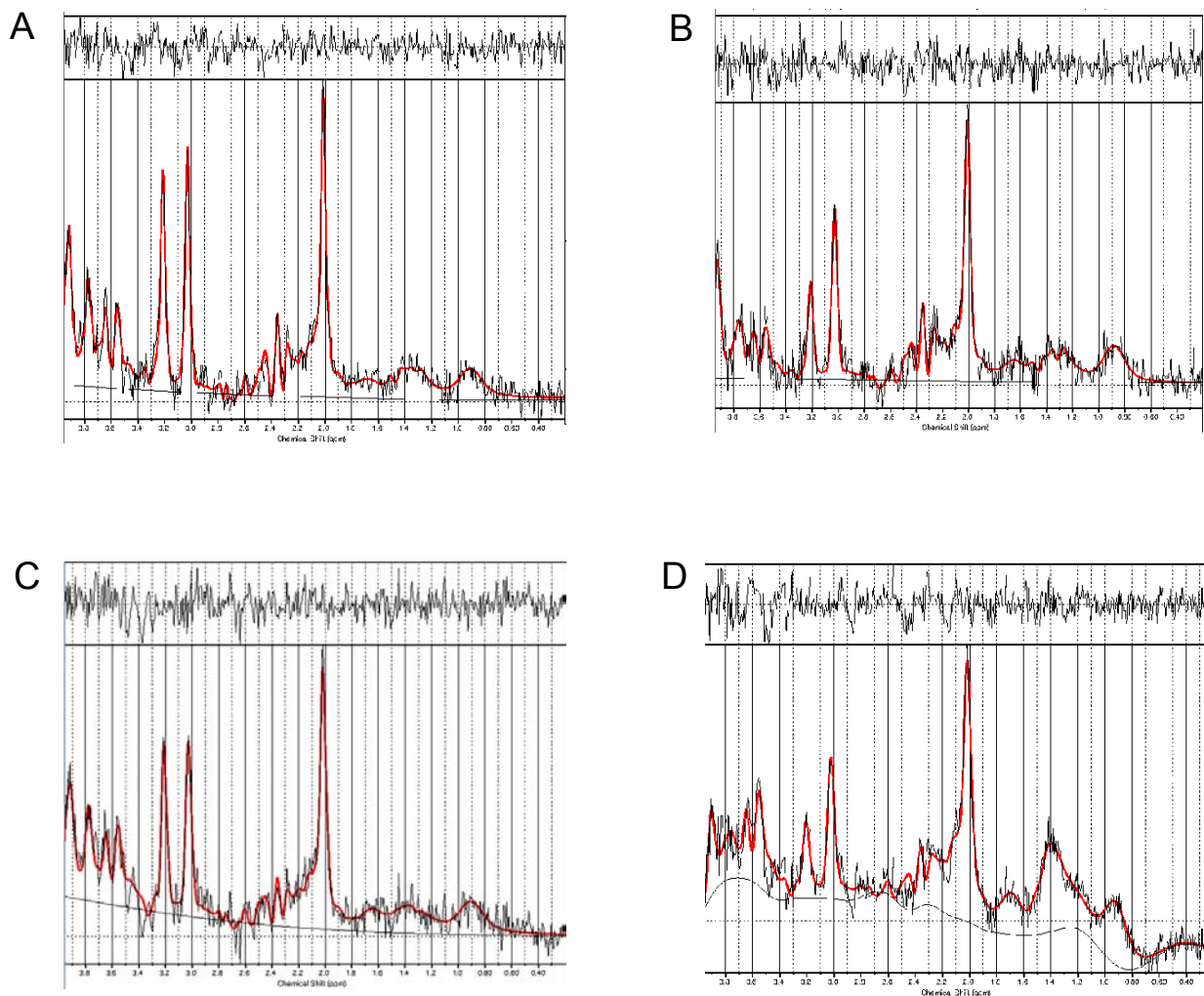
La prueba de multivarianza que comparó al grupo con depresión mayor y al grupo control en las regiones del cíngulo anterior y posterior mostró diferencias significativas entre los 4 grupos. En la **Tabla 1** se muestra el análisis descriptivo por metabolito en concentración relativa total y las diferencias de la prueba de multivarianza.

**Tabla 1.** Media ( $\bar{x}$ ) y desviación estándar (DE) de metabolitos totales por grupo y región, y resultados del análisis de varianza.

Metabolitos Totales	GC		DM		F	P
	CA $\bar{x}/DE$	CP $\bar{x}/DE$	CA $\bar{x}/DE$	CP $\bar{x}/DE$		
tCr	5.41/0.50	4.99/0.49	5.49/0.45	5.45/0.60	1.3	0.30
Glutamato	11.36/2.43	11.14/2.81	10.98/4.46	10.77/2.56	0.04	0.98
Glicerofosfocolina	1.44/0.19	1.09/0.11	1.64/0.08	1.12/0.19	16.45	<b>0.001</b>
Mio-inositol	5.28/1.66	5.11/0.65	5.44/1.20	7.30/1.34	3.99	<b>0.03</b>
N-acetilaspártato	6.30/0.52	7.43/0.34	6.45/0.27	7.11/0.38	11.66	<b>0.001</b>
NAA+NAAG	6.64/0.36	7.9/0.53	6.56/0.27	7.18/0.5	12.83	<b>0.001</b>
Glx	12.87/2.61	11.63/2.62	13.63/7.97	11.13/3.6	0.39	0.76

GC, grupo control; DM, grupo depresión mayor; CA, cíngulo anterior; CP, cíngulo posterior; GPC, glicerofosfocolina; mI, mio-inositol; NAA, N-acetil-aspartato; NAAG, N-acetilaspártato glutamato; Glx, Glutamato + Glutamina + GABA.

Espectros representativos del grupo control y del grupo con depresión mayor. Ver figura 1.



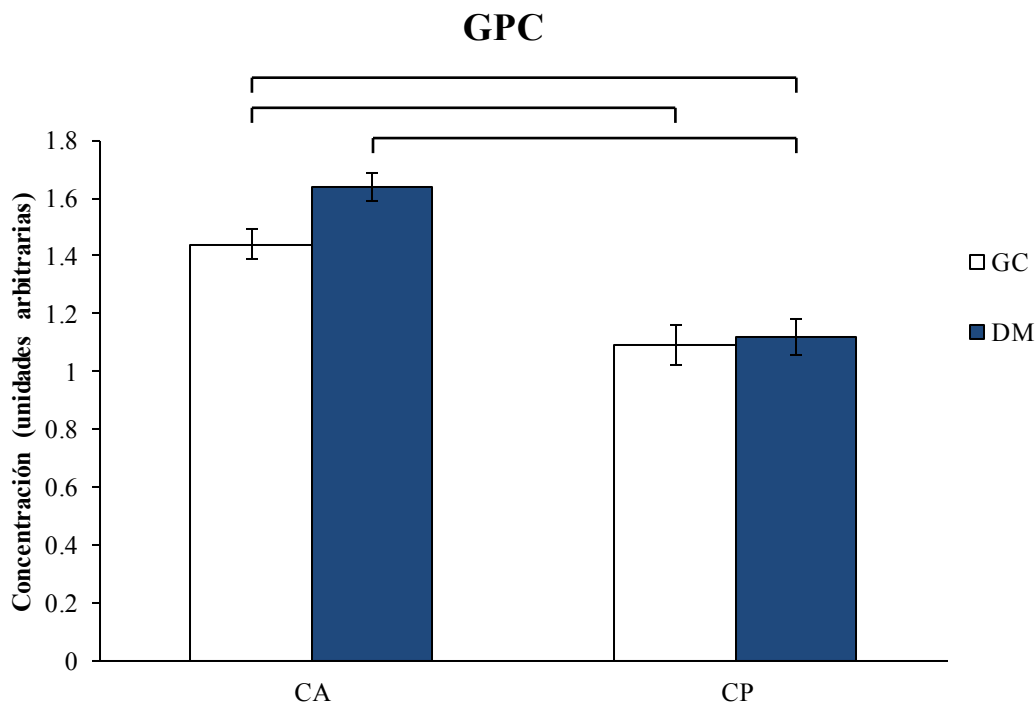
**Figura 1.** Cada figura indica la señal cruda (panel superior) del registro de espectroscopía por resonancia magnética y la señal procesada (panel inferior) por el programa LCMoel. A) Cíngulo anterior y B) cíngulo posterior de un sujeto control, C) cíngulo anterior y D) cíngulo posterior de un paciente con trastorno depresivo mayor.

### 7.2.1 Metabolitos totales

Como puede verse en la Tabla 1, no hubo diferencias significativas en la concentración total para la creatina (tCr), glutamato (Glu) ni para glutamato, glutamina y GABA (Glx). A continuación se describen las diferencias de las pruebas post-hoc para los metabolitos que mostraron diferencias significativas en los ANdeVAS.

#### 7.2.1.1 Glicerofoscolina

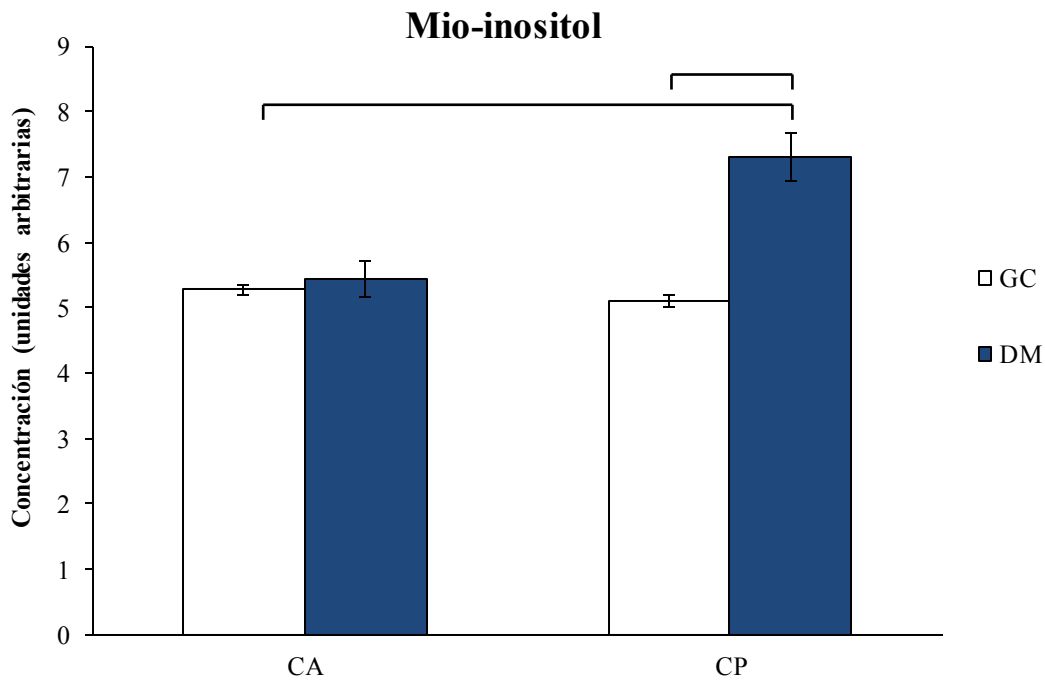
La concentración total de GPC no mostró diferencias entre los dos grupos, pero sí entre regiones del cíngulo. La concentración total de GPC fue mayor en el cíngulo anterior que en el posterior, tanto para DM como para GC, y fue menor en el grupo DM en el cíngulo posterior que en el cíngulo anterior del grupo control (Fig. 2).



**Figura 2.** Concentración total de glicerofoscolina (GPC). Media y error estándar del grupo control (GC) y del grupo de depresión mayor (DM) en el cíngulo anterior (CA) y posterior (CP). Los corchetes indican las diferencias significativas *post-hoc* entre grupos y regiones.

### 7.2.1.2 Mio-inositol

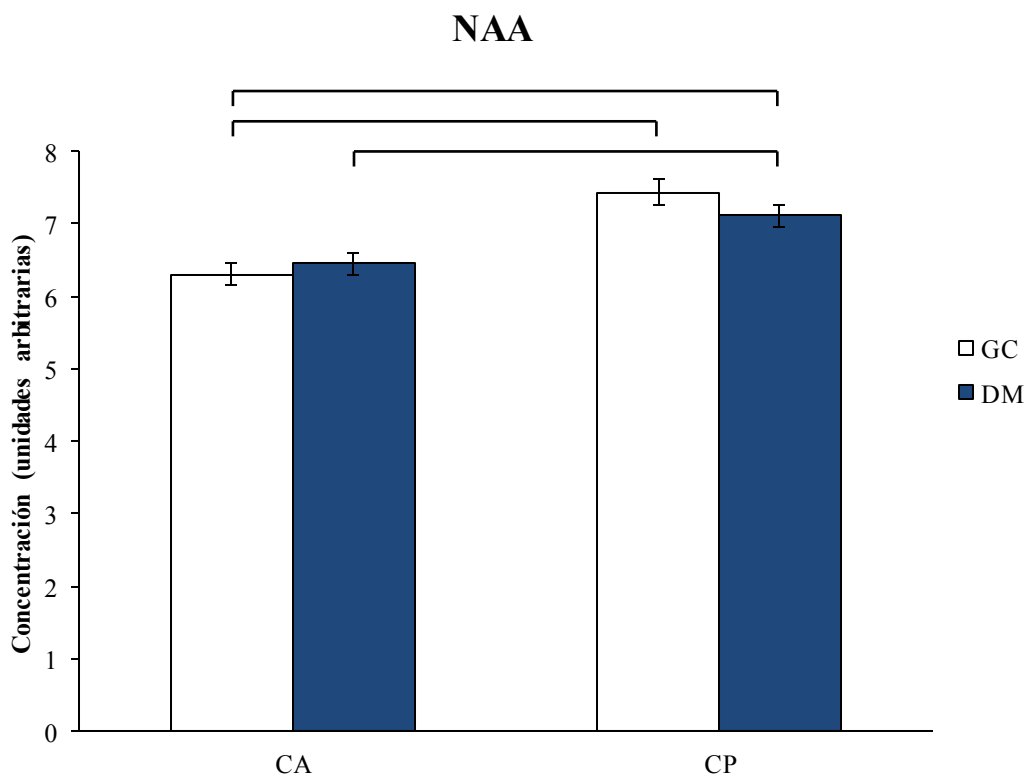
El grupo de deprimidos mayores mostró significativamente mayor concentración que el grupo control en el cíngulo posterior y no hubo diferencias significativas de concentración entre el cíngulo posterior y el anterior para ambos grupos. La concentración elevada de mio-inositol en el cíngulo posterior del grupo DM también fue significativa en comparación al cíngulo anterior del GC (Fig. 3).



**Figura 3.** Concentración total del mio-inositol. Media y error estándar del grupo control (GC) y del grupo de depresión mayor (DM) en el cíngulo anterior (CA) y posterior (CP). Los corchetes indican las diferencias significativas *post-hoc* entre grupos y regiones.

### 7.2.1.3 *N*-acetilaspártato

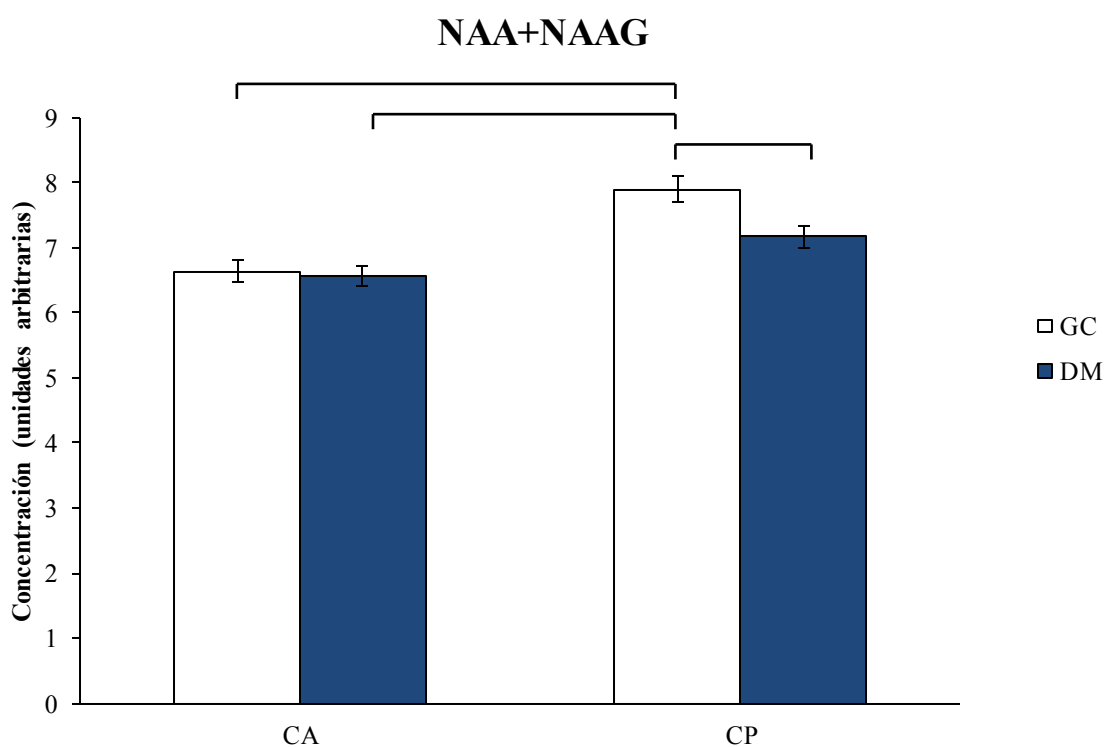
Las comparaciones *post-hoc* no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos ni en el cíngulo posterior ni en el anterior, pero la concentración de NAA fue significativamente mayor en el cíngulo posterior que en el anterior en ambos grupos. El grupo DM muestra mayor concentración de NAA en el cíngulo posterior que el GC en el cíngulo anterior (Fig. 4).



**Figura 4.** Concentración total del N-acetilaspártato (NAA). Media y error estándar del grupo control (GC) y del grupo de depresión mayor (DM) en el cíngulo anterior (CA) y posterior (CP). Los corchetes indican las diferencias significativas *post-hoc* entre grupos y regiones.

#### 7.2.1.4 *N-acetilaspartato + N-acetilaspartatoglutamato*

La concentración de NAA+NAAG en el grupo DM fue significativamente menor comparado con GC en el cíngulo posterior. El grupo DM no mostró diferencias significativas entre el cíngulo posterior y el anterior, mientras que GC mostró mayor concentración en el cíngulo posterior que en el anterior. DM mostró una menor concentración en el cíngulo anterior comparado con el cíngulo posterior de GC (Fig. 5).



**Figura 5.** Concentración total del N-acetilaspartato + N-acetilaspartato glutamato (NAAG). Media y error estándar del grupo control (GC) y del grupo de depresión mayor (DM) en el cíngulo anterior (CA) y posterior (CP). Los corchetes indican las diferencias significativas *post-hoc* entre grupos y regiones.



### 7.3 Índices por metabolito

Los resultados estadísticos para el índice de cada metabolito sobre creatina se muestran en la **Tabla 2**.

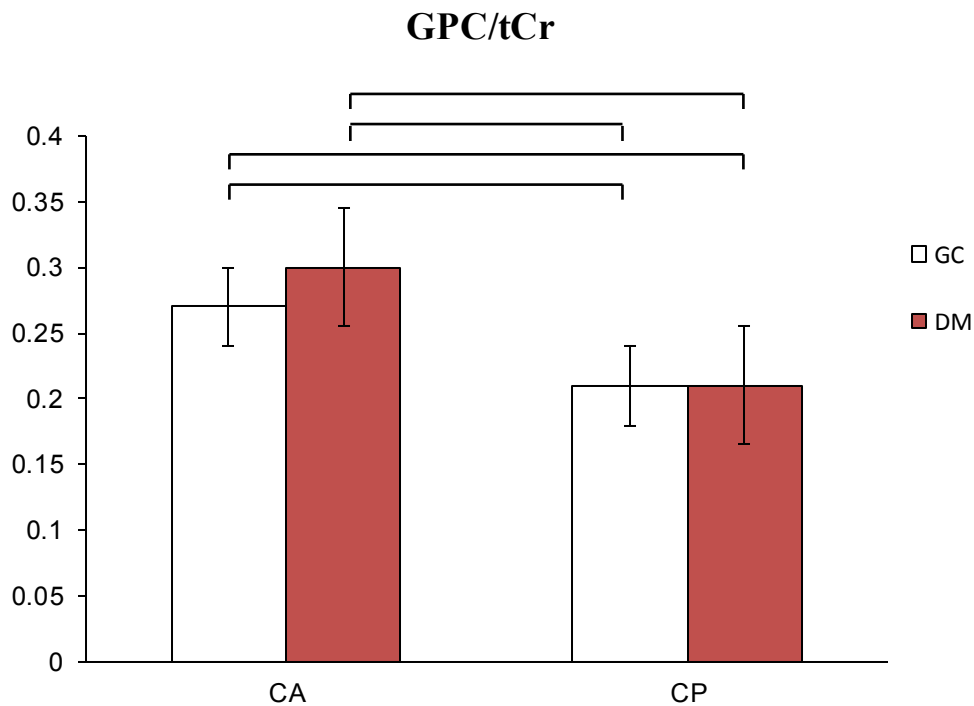
**Tabla 2.** Media ( $\bar{x}$ ) y desviación estándar (DE) del índice de cada metabolito sobre creatina total (tCr) por grupo y región, y resultados del análisis de varianza.

Índice por metabolito	GC		DM		F	P
	CA $\bar{x}/DE$	CP $\bar{x}/DE$	CA $\bar{x}/DE$	CP $\bar{x}/DE$		
Glutamato/tCr	2.14/0.38	2.40/0.78	2.31/0.79	1.98/0.45	0.48	0.69
GPC/tCr	0.27/0.01	0.21/0.03	0.30/0.01	0.21/0.03	38.97	<b>0.001</b>
ml/tCr	1.04/0.22	1.06/0.2	0.96/0.23	1.24/0.3	1.21	0.36
NAA/tCr	1.17/0.07	1.51/0.15	1.22/0.05	1.32/0.1	11.23	<b>0.001</b>
NAA+NAAG/tCr	1.21/0.08	1.61/0.15	1.22/0.05	1.34/0.15	13.16	<b>0.001</b>
Glx/tCr	2.36/0.51	2.51/0.7	2.93/1.52	2.22/0.42	0.61	0.61

GC, grupo control; DM, grupo depresión mayor; CA, cíngulo anterior; CP, cíngulo posterior; GPC, glicerofosfolina; ml, mio-inositol; NAA, N-acetil-aspartato; NAAG, N-acetilaspargatoglutamato; Glx, Glutamato + Glutamina + GABA.

#### 7.3.1 GPC/tCr

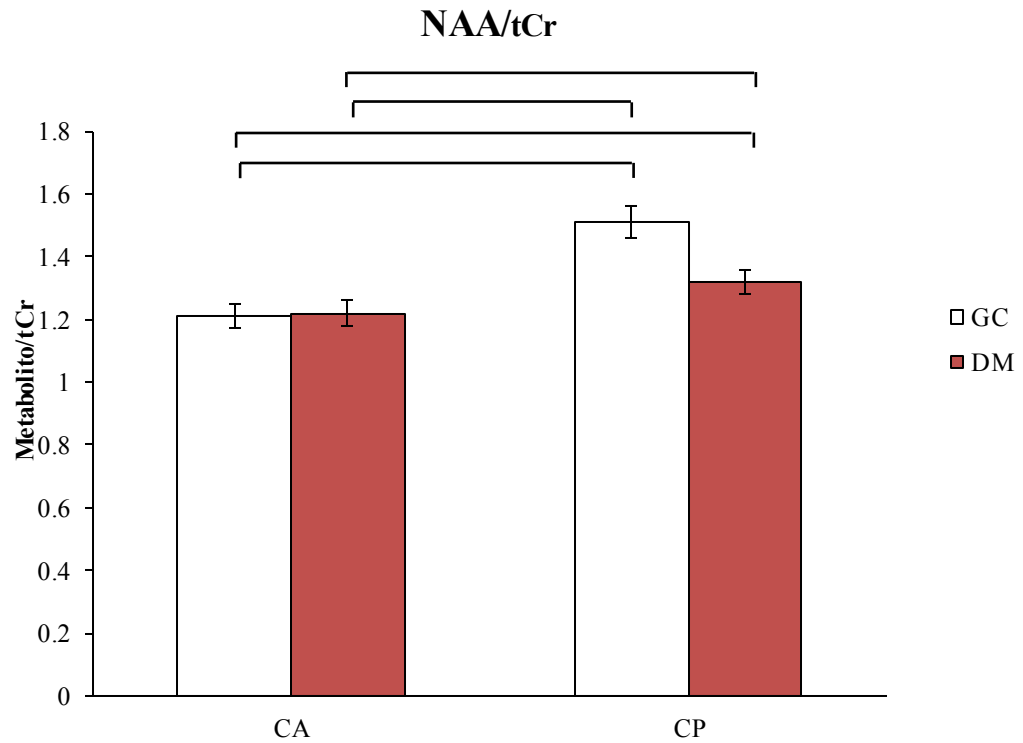
El índice de GPC/tCr es significativamente menor en el grupo DM que en el GC en el cíngulo posterior y no difiere entre grupos en el cíngulo anterior. En el grupo DM no difiere el índice significativamente entre regiones mientras que el grupo control muestra mayor índice en el cíngulo posterior que en el anterior (Fig. 6).



**Figura 6.** Índice glicerofosfolina sobre creatina total (GPC/tCr). Media y error estándar del grupo control (GC) y del grupo de depresión mayor (DM) en el cíngulo anterior (CA) y posterior (CP). Los corchetes indican las diferencias significativas *post-hoc* entre grupos y regiones.

### 7.3.2 *NAA/tCr*

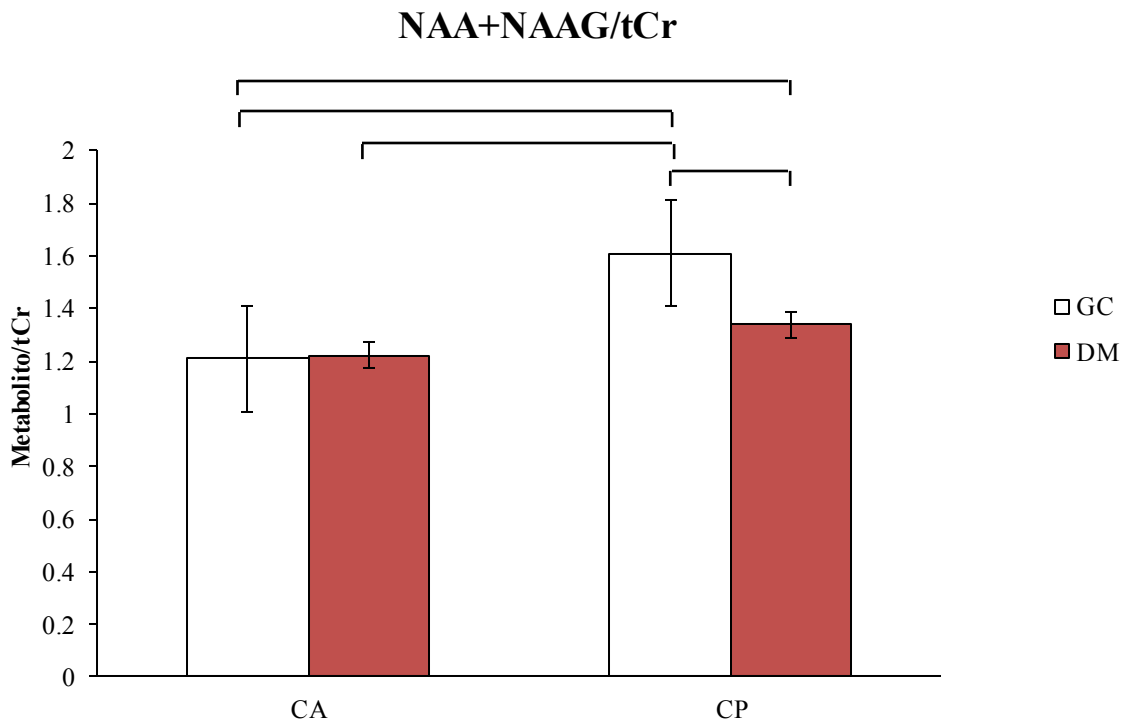
El índice de *NAA/tCr* es significativamente mayor en el cíngulo posterior de ambos grupos. El cíngulo posterior muestra un índice más elevado que el cíngulo anterior en el GC y que el grupo DM en el cíngulo anterior (Fig. 7).



**Figura 7.** Índice N-acetilaspártato sobre creatina total (NAA/tCr). Media y error estándar del grupo control (GC) y del grupo de depresión mayor (DM) en el cíngulo anterior (CA) y posterior (CP). Los corchetes indican las diferencias significativas *post-hoc* entre grupos y regiones.

### 7.3.3 *NAA+NAAG/tCr*

El índice de NAA+NAAG/tCr es significativamente menor DM que en GC en el cíngulo posterior. El cíngulo posterior muestra un índice más elevado que el cíngulo anterior en el GC y que el grupo DM en el cíngulo anterior (Fig. 8).



**Figura 8.** Índice N-acetilaspartato + N-acetilaspartato glutamato sobre creatina total (NAA+NAAG/tCr). Media y error estándar del grupo control (GC) y del grupo de depresión mayor (DM) en el cíngulo anterior (CA) y posterior (CP). Los corchetes indican las diferencias significativas *post-hoc* entre grupos y regiones.

## 8. Discusión

Como se ha postulado en la hipótesis el grupo de depresión mayor mostró alteraciones en los metabolitos del cíngulo posterior. Los resultados significativos para el grupo con depresión mayor en comparación con el grupo control fueron la elevación de la concentración del mio-inositol y la disminución de la concentración del N-acetilaspártato + N-acetilaspártato-glutamato en el cíngulo posterior. Tanto el incremento del mio-inositol como el decremento de N-acetilaspártato + N-acetilaspártato glutamato y de su índice NAA + NAAG/tCr indican una alteración a nivel celular en el cíngulo posterior y pueden relacionarse con los estudios que muestran alteraciones morfológicas (Järnum et al., 2011; Lai et al., 2010; Bai et al., 2009), menor actividad electroencefalográfica en reposo (Pizzagalli et al., 2011) así como mayor activación metabólica durante pensamientos de ruminación (Cooney et al., 2010) en pacientes con trastorno depresivo mayor.

El incremento del mio-inositol se ha relacionado con proliferación glial o un incremento en el tamaño de la glía, de esta forma se considera un marcador de inflamación cerebral (Frey et al., 1998), también se ha relacionado con el metabolismo fosfolipídico y se ha reportado como un indicador de neurotoxicidad (Belmaker et al., 1990; Mahli et al., 2002). Por otra parte, la literatura también reporta que el mI puede funcionar como una molécula de almacenaje del difosfato inositol y servir como mensajero secundario o terciario entre los receptores y la cascada de actividad intracelular (Chen et al., 2009; Belmaker et al., 1990; Ross 1991). También se ha reportado que la incorporación o retención del mI en la matriz extracelular se relaciona con su comportamiento de osmolito celular (Kumar et al., 2002). A su vez las células gliales a diferencia de los astrocitos contienen inositol. Cuando el inositol se eleva después de la administración de antidepresivos se ha relacionado con cambios en las células gliales (van der Hart et al., 2002). El ciclo del mI también se ha relacionado con la actividad farmacológica del litio en el transtorno bipolar reduciendo sus niveles a través de la inhibición de la enzima monofosfatasa del inositol paso inmediato para producir mI (Kumar et al., 2002; Das et al., 2013). A pesar de que la técnica utilizada no tiene la capacidad de diferenciar el mI neuronal o glial o de determinar si este incremento refleja cambios compensatorios relacionados a procesos patogénicos, estos

resultados indican una alteración en el nivel de este metabolito y refuerza la relación que la corteza del cíngulo posterior tiene en el trastorno depresivo mayor. De acuerdo a estos resultados, la elevación del mI podría estar en concordancia con una mayor actividad metabólica en el cíngulo posterior relacionada a la sintomatología de la rumia y la atención auto-referencial, síntomas de gran relevancia en el trastorno depresivo mayor considerados como factores de riesgo para el principio y curso de este padecimiento (Northoff, 2007; Zhu et al., 2012).

Se encontraron diferencias significativas en la concentración de NAA+NAAG en la región del cíngulo posterior entre los dos grupos. La concentración es mayor en el cíngulo posterior de GC. La diferencia podría deberse a la presencia del NAAG neurotransmisor excitador en donde se une el NAA con glutamato (Baslow 2000). Se encontraron diferencias significativas entre el cíngulo anterior y el cíngulo posterior del grupo control; pero este fenómeno no se repite para el grupo con depresión mayor lo que podría estar indicando una diferencia en cuanto a la aportación de la señal de NAAG sobre este trastorno en el cíngulo posterior. Este comportamiento es el mismo para el índice NAA + NAAG/tCr con lo cual se corrobora el resultado.

La concentración de N-acetilaspártato es mayor en el cíngulo posterior que en el cíngulo anterior tanto del grupo con depresión mayor como del grupo control. Los resultados del índice NAA/tCr corroboran a los del NAA como metabolito total, además se agregan diferencias cruzadas entre el cíngulo anterior y el cíngulo posterior para ambos grupos. El NAA se considera tradicionalmente como un marcador de integridad estructural neuronal, tanto del soma como del axón y el nivel de NAA (Yildiz-Yesiloglu & Ankerst, 2006) en enfermedades degenerativas se caracteriza por estar en un nivel bajo debido a la pérdida de tejido neuronal (Moats et al., 1994; Rose et al., 1999). Los animales con estrés crónico presentan concentraciones significativamente más bajas de NAA, creatina y compuestos de colina (van der Hart et al., 2002). Esto podría ser interpretado como diferencias normales entre dos regiones del cíngulo debido a que no se encontraron diferencias entre el grupo de depresión mayor y el grupo control y por lo tanto reportarse como normal o este fenómeno podría relacionarse a los cambios metabólicos observados en el cíngulo anterior en el

trastorno depresivo mayor y con la sintomatología reportada en otros trabajos relacionada a esta región. Posiblemente por ser el primer episodio de depresión mayor aún no se encuentran diferencias en el cíngulo anterior entre los dos grupos.

El cíngulo anterior no mostró diferencias significativas para ningún metabolito entre grupos. En cuanto a las diferencias interregionales, la corteza del cíngulo anterior presentó diferencias estadísticamente significativas con una mayor concentración de glicerosfosfocolina comparada con el cíngulo posterior del grupo con depresión mayor. Sucede lo mismo en el grupo control ya que GPC se encuentra más concentrada en el cíngulo anterior que en el cíngulo posterior. El índice GPC/tCr presenta el mismo comportamiento que GPC la diferencia radica en que se agregan diferencias cruzadas entre cíngulo anterior y posterior del grupo control y el grupo de depresión mayor. Dentro de los metabolitos que integran la señal de GPC se encuentra la colina un componente abundante en los oligodendrocitos (Van der Hart et al., 2002). En general los componentes de GPC están presentes en la membrana de la mielina y posiblemente están relacionados a la teoría del aumento de la síntesis y degradación de membrana característicos de algunos padecimientos psiquiátricos y neurológicos (Danielsen & Ross, 1999; Ende et al., 2006). La mayor concentración de GPC en cíngulo anterior comparado con el cíngulo posterior de ambos grupos podría estar relacionada con el recambio membranal y el proceso de mielinización vinculados a un menor crecimiento celular (Caetano et al., 2005; Chen et al., 2009; Kumar et al., 2002), sin embargo, estos resultados no pueden ser corroborados a nivel celular en el presente trabajo.

Este es el primer trabajo donde se han analizado los metabolitos ml, NAA, NAAG, compuestos de colina y Glx en el cíngulo anterior y el cíngulo posterior, dos regiones importantes en el trastorno depresivo mayor, de pacientes durante el primer episodio de depresión y sin haber sido medicados. Los estudios previamente realizados en el cíngulo anterior con espectroscopía por resonancia magnética han producido diferentes resultados posiblemente debidos a las condiciones experimentales como muestras provenientes de grupos heterogéneos con pacientes medicados y no medicados, de primer episodio o reincidentes e incluyendo deprimidos unipolares y bipolares. El cíngulo anterior

posiblemente no presenta diferencias significativas en ningún metabolito porque aún en esta primera etapa no se encuentra afectado o porque en el trastorno depresivo mayor no se ve afectada esta región. Algunos estudios han demostrado que pacientes con TDM presentan niveles elevados de mI en el cíngulo anterior en respuesta al tratamiento con fármacos antidepresivos (Kaymak et al., 2009; Taylor et al., 2009) sin diferencias en la concentración de Glx (Taylor et al., 2009) o en el NAA (Kaymak et al., 2009).

También se encontraron diferencias entre regiones. La señal de glicerofosfocolina mostró mayor concentración en el cíngulo anterior de ambos grupos, el N-acetilaspártato mostró mayor concentración en el cíngulo posterior y NAA + NAAG se encontró más elevado en el cíngulo posterior del grupo control comparado con el cíngulo anterior. El índice NAA/tCr fue más elevado en el cíngulo posterior de ambos grupos y los índices GPC/tCr y NAA+NAAG/tCr fueron significativamente más elevados en el cíngulo posterior del grupo control.

La literatura reporta una hiperconectividad funcional entre el cíngulo posterior y la corteza del cíngulo anterior subgenual, correlacionada con las mediciones conductuales de rumia en relación con la severidad de la depresión (Berman et al., 2011); y del cíngulo posterior con la corteza dorsomedial prefrontal correlacionada con los síntomas depresivos en TDM (Sheline et al., 2010). Un estudio realizado en pacientes resistentes a tratamiento antidepresivo reveló que existen dos redes que se activan en reposo y predicen si un sujeto será resistente a un tratamiento antidepresivo o no, una de ellas está centrada en la corteza prefrontal dorsomedial incluyendo a la corteza orbitofrontal y al cíngulo posterior y una segunda red se centra en el cíngulo anterior e incluye a la corteza prefrontal dorsomedial, a la corteza sensoriomotora, al giro parahipocámpal y al cerebro medio. Si la corteza del cíngulo, la corteza orbitofrontal y medial presentan un incremento en su actividad ésta podría asociarse a una mejor respuesta a los fármacos antidepresivos y a la terapia cognitivo-conductual en pacientes con depresión de menor severidad (Van Waarde et al., 2014). Esto refuerza la importancia del papel que juegan ambas regiones en el trastorno depresivo mayor.



Al parecer la concentración de algunos metabolitos difiere entre las regiones del cíngulo anterior y posterior sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Este podría ser el caso de GPC en el grupo control en donde se observa una menor concentración en el cíngulo posterior comparado con el cíngulo anterior. Y el mismo patrón se observa también en el grupo con depresión mayor.

Dentro de la literatura relacionada con el cíngulo anterior y la técnica de ERM  $^1\text{H}$  se reportó un aumento del NAA y Glx en esta región después del tratamiento con N-acetilcisteína, fármaco que disminuye el estrés oxidativo también relacionado a la fisiopatología del TDM (Das et al., 2013). En otro estudio se reportó una menor concentración de Glx en sujetos deprimidos reincidentes, pero el grupo era heterogéneo incluyendo desorden bipolar y depresión atípica (Auer et al., 2000). También se ha reportado restablecimiento de los niveles de Glx en el CA izquierdo después de someter al grupo experimental a terapia electroconvulsiva, los sujetos con depresión mayor severa en su mayoría no se encontraban medicados en el primer registro pero sí en el segundo (Pfleiderer et al., 2003). En pacientes con depresión severa se encontró que el índice Glx/tCr fue de menor concentración en el cíngulo pregenual (Horn et al., 2010). Ninguno de los estudios mencionados se realizó durante el primer episodio depresivo mayor y la mayoría de los sujetos eran reincidentes lo que probablemente podría explicar las diferencias metabólicas observadas en nuestro trabajo. Por otra parte, se ha reportado menor concentración de NAA, Glx y ml en sujetos deprimidos antes de recibir medicamentos antidepresivos, el registro realizado después del tratamiento mostró que los niveles de todos los metabolitos se normalizaron (Chen et al., 2014). En otro trabajo el grupo con depresión no obtuvo diferencias significativas en ninguno de los metabolitos de interés comparado con el grupo control en el cíngulo anterior durante el primer episodio depresivo mayor y sin haber sido medicados (Wang et al., 2012). Este trabajo es el que más se asemeja a las condiciones experimentales y resultados del presente proyecto ya que no encontraron diferencias en ninguno de los metabolitos en el cíngulo anterior de los sujetos deprimidos.

Los metabolitos más significativos registrados en pacientes con depresión mayor son: glutamato, glutamina y GABA (Glx), N-acetilaspártato, compuestos de colina, creatina y fosfocreatina y mio-inositol. En trabajos pasados, la mayoría de los investigadores han

expresado los resultados de ERM en términos de índices, resultando en análisis ambiguos acerca de la dirección de la concentración de los metabolitos, por lo que en este trabajo se utilizaron tanto los valores de concentración total como los índices de cada metabolito sobre creatina. Dado que la tCr no mostró diferencias estadísticamente significativas en el grupo con depresión mayor los índices fueron utilizados para realizar las comparaciones entre grupos y regiones. Por otra parte, la mayoría de los estudios relacionados a los metabolitos cerebrales más abundantes se han realizado en escáneres de RM de 1.5 T, el presente estudio se realizó en un escáner con un campo magnético alto de 3 T que mejora la resolución de la gráfica espectral de cada metabolito.

Los resultados del presente trabajo sugieren un desbalance entre las regiones anterior y posterior del sistema cortical de la línea media que concuerda con la propuesta de alteración en la conectividad funcional que subyace a la poca regulación de algunos aspectos emocionales en la depresión (Sheline et al., 2010). Esto último concuerda con la propuesta de que los efectos de la terapia de litio en la manía y la depresión para estabilizar el estado de ánimo pueden ser el resultado de la depleción de mI (Davanzo et al., 2003). Estos resultados sugieren la relación del cíngulo posterior con la fisiopatología de la depresión en etapas tempranas. Además, los resultados de NAA y GPC y sus respectivos índices sugieren una concentración proporcional y específica para cada metabolito de acuerdo a la región del cíngulo registrada.

En conclusión, el cíngulo posterior muestra diferencias significativas a nivel celular y molecular en el trastorno depresivo mayor al observar una mayor concentración de mio-inositol y una disminución en el NAA+NAAG y en el índice NAA+NAAG/tCr en el cíngulo posterior. El cíngulo anterior no presenta diferencias significativas entre el grupo con depresión mayor de primer episodio y sin haber sido medicados, en contraste con otros estudios realizados con otras condiciones de registro experimental, lo que podría indicar que el cíngulo anterior no se ve afectado en el primer episodio de depresión mayor.

## 9 Referencias

Abdullaev YG, Posner MI (1998) Event-related brain potential imaging of semantic encoding during processing single words. *Neuroimage* 7:1-13

Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1990) Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Prog Brain Res* 85:119 -146.

Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, et al., (2001) The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann N Y Acad Sci* 935:107-117

American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders – IV – Text Revised. Washington, DC. American Psychiatric Association

Ariyannur PS, Moffett JR, Manickam P, Pattabiraman N, et al., (2010) Methamphetamine-induced neuronal protein NAT8L is the NAA biosynthetic enzyme: implications for specialized acetyl coenzyme A metabolism in the CNS. *Brain Res* 1335:1-13

Amone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, et al., (2012) Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* 22:1–16.

Asami T, Hayano F, Nakamura M, et al., (2008) Anterior cingulate volume reduction in patients with panic disorder. *Psych Clin Neurosci* 62(3):322– 330

Bai Y, Du L, Shen L, et al., (2009): GPR56 is highly expressed in neural stem cells but downregulated during differentiation. *Neuroreport* 20(10): 918–922

Barker PB, Bonekamp D, Riedy G, Smith M (2006) Quantitations of NAA in the brain by magnetic resonance spectroscopy. En Moffett JR et al., *N-Acetylaspartate: A unique neuronal molecule in the central nervous system*. Springer Science+Business Media. New York, NY. p. 183-197

Bates TE, Strangward M, Keelan J, et al., (1996) Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for <sup>1</sup>H MRS studies in vivo. *Neuroreport* 7:1397–1400

Baslow MH, Guilfoyle DN. (2007) Using proton magnetic resonance imaging and spectroscopy to understand brain “activation”. *Brain Lang* 102(2):153-164

Béard E, Braissant O. (2010) Synthesis and transport of creatine in the CNS: Importance of cerebral functions. *J Neurochem* 115(2):297-313

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al., (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psych* 4:561-571

Beck AT, Rush AJ, Shaw BGE. (1979) Cognitive Therapy of Depression. Guilford Press, New York

Beck AT. (2005) The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective *Arch Gen Psychiatry*

62:953–959

Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MFS (2009) Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J Neurosci* 29:1175–1190

Belmaker RH, Agam G. (2008) Major Depressive Disorder. *N Engl J Med* 358:55-68

Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, et al., (2011) Depression, rumination and the *default* network. *Soc Cogn Affect Neurosci* 6(5):548-555

Bernard PG, Ballantine HT, Giriunan IE (1979) Neuropathological study of bilateral cingulotomy for mood disturbance. En: Hitchcock ER, Ballantine HT, Meyerson BA, editores. *Modern Concepts in Psychiatric Surgery*. New York: Elsevier

Berton O, Nestler EJ. (2006) New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines. *Nature Rev Neurosci* 7:137–151

Bezprozvanny I, Hiesinger PR. (2013) The synaptic maintenance problem: Membrane recycling,  $Ca^{2+}$  homeostasis and late onset degeneration. *Mol neurodegener* 8-23

Bitsch A, Bruhn H, Vougioukas V, Stringaris A, et al., (1999) Inflammatory CNS demyelination: Histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 20(9):1619-1627

Bitto E, Craig AB, Wesenberg GE, et al., (2006) Structure of aspartoacylase the brain enzyme impaired in Canavan disease. *PNAS* 104(2):456-461

Boulanger Y, Labelle M, Khiat A. (2000) Role of phospholipase A(2) on the variations of the choline signal intensity observed by  $^1H$  magnetic resonance spectroscopy in brain diseases. *Brain Res Rev* 33:380-389

Bluhm R, Williamson P, Lanius R, et al., (2009) Resting state *default* -mode network connectivity in early depression using a seed region-of-interest analysis: Decreased connectivity with caudate nucleus. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63; 754-761

Bradley BP, Mogg K, Millar N. (1996) Implicit memory bias in clinical and non-clinical depression. *Behav Res Ther* 34: 865–879

Bradley BP, Mogg K Lee SC. (1997) Attentional biases for negative information in induced and naturally occurring dysphoria. *Behav Res Ther* 35:911–927

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al., (2004) Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. *Am J Psychiatry* 161(8):637-645

Brody AL, Saxena S, Mandelkern SA, et al., (2001) Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 50(3):171-178

- Brown JW, Braver TS (2008) A computational model of risk, conflict, and individual difference effects in the anterior cingulate cortex. *Brain Res* 1202:99–108
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain's *default* network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124:1-38
- Bush G, Luu P, Posner MI (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4(6):215-222
- Canli T, Sivers H, Thomason ME, et al., (2004) Brain activation to emotional words in depressed vs healthy subjects. *Neuroreport* 15: 2585–2588
- Chang L, Cloak CC, Ernst T (2003) Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders. *J Clinical Psychiatry* 64(suppl 3)7–14
- Chiba T, Kayahara T, Nakano K (2001) Efferent projections of infralimbic and prelimbic areas of the medial prefrontal cortex in the Japanese monkey, *Macaca fuscata*. *Brain Res* 888:83–101
- Clark JB (1998) N-acetyl aspartate: A marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci* 20:271–276
- Clark DM, Teasdale JD (1982) Diurnal variation in clinical depression and accessibility of memories of positive and negative experiences. *J Abnorm Psychol* 91:87–95
- Cooney RE, Joormann J, Eugène F, et al., (2010) Neural correlates of rumination in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci* 10(4):470-478
- Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113:1237–1264
- Coupland NJ, Ogilvie CJ, Hegadoren KM, et al., (2005) Decreased prefrontal myo-inositol in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 57(12):1526-1534
- Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, et al., (2003) Human cingulate cortex and autonomic control: Converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 126: 2139-2152
- Dager SR, Oskin NM, Richards TL, et al., (2008) Research applications of magnetic resonance spectroscopy (MRS) to investigate psychiatric disorders. *Top Magn Reson Imaging* 19(2):81-96
- Danielsen ER, Ross B (1999) Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. Marcel Dekker, New York.
- Davanzo P, Yue K, Thomas MA, et al., (2003) Proton magnetic resonance spectroscopy of bipolar disorder versus intermittent explosive disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 160(8):1442–1452
- Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, et al., (2002) Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 53:545-574

- Delgado PL (2000) Depression: The case for monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry* 61(6):7-11
- Demougeot C, Bertrand N, Prigent-Tessier A, Garnier P, Mossiat C, Giroud M, Marie C, Beley A.(2003) Reversible loss of N-acetyl-aspartate in rats subjected to long-term focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:482–489
- Derogatis LR. (1997) *SCL-90R: Administration, scoring and procedures manual for the revised version*. 1<sup>st</sup> ed. Baltimore, MD: John Hopkins University, School of Medicine
- De Stefano N, Matthews PM, Arnold DL (1995) Reversible decreases in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn Reson Med* 34:721–727
- Diener C, Kuehner C, Brusniak W, et al., (2012) A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. *NeuroImage* 61:677-685
- Drevets WC, Raichle ME (1992) Neuroanatomical circuits in depression: Implications for treatment mechanisms. *Psychopharmacol Bull* 28(3):261-74
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, et al., (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386(6627):824-827
- Drevets WC (1998) Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 49:341-361
- Drevets WC (1999) Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 877:614–637
- Drevets WC (2001) Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 11(2):240-249
- Drevets WC, Price JL, Furey ML (2008) Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 213(1-2):93-118
- Drevets WC (2010) Translating progress in depression research to the clinic: One step at a time on a very long road. *World Psychiatry* 9(3):162-163
- Duncan SI, Barrett LF (2007) Affect is a form of cognition: A neurobiological analysis. *Cogn Emot* 21(6):1184-1211
- Edden RA, Pomper MG, Barker PB. (2007) In vivo differentiation of N-acetyl aspartyl glutamate from N-acetyl aspartate at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 57(6):977-982
- Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ, et al., (2002) The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Arch Gen Psychiatry* 59(7):597-604
- Ende G, Demirakca T, Tost H. (2006) The biochemistry of dysfunctional emotions: Proton MR spectroscopic findings in major depressive disorder. *Prog Brain Res* 156:481-501

- Eslinger PJ, Damasio AR (1985) Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 35(12):1731-1741
- Etkin A, Egner T, Kalisch R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 15:85–93
- Fales CL, Barch DM, Rundle MM et al., (2008) Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry* 63(4):377-384
- Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, et al., (2005) Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 57:287–294
- Fitzgerald PB, Oxley TM, Laird AR, et al., (2006) An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res* 148(1):33-45
- Fitzgerald PB, Laird PB, Maller J, et al., (2008) A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 29:683-695
- Frey R, Metzler D, Fischer P, Heiden A, Scharfetter J, Moser E, et al., (1998) Myo-inositol in depressive and healthy subjects determined by frontal 1H-magnetic resonance spectroscopy at 1.5 tesla. *J Psychiatr Res* 32(6): 411-420
- Frye MA, Watzl J, Banakar S, et al., (2007) Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 32: 2490–2499
- Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, et al., (2004) Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event -related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 61(9):877-889
- Gabriel M, Burhans L, Talk A, Scalf P. (2002) Cingulate Cortex. *Encyclopedia of the Human Brain*. Elsevier Science. 775-791
- Gasparovic C, Arfai N, Smid N, Feeney DM (2001) Decrease and recovery of NAA /Cr in rat brain remote from focal injury. *J Neurotrauma* 18:241-246
- Ghashghaei HT, Hilgetag CC, Barbas H. (2007) Sequence of information -processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *Neuroimage* 34:905–923
- Giuliani NR, Drabant EM, Gross JJ (2011) Anterior cingulate cortex volume and emotion regulation: Is bigger better? *Biol Psychol* 86(3):379-382
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, et al., (1995) Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *American Journal of Psychiatry* 152(3):341-351
- Goldapple K, Segal Z, Garson C, et al., (2002) Effects of cognitive behavioral therapy on brain glucose metabolism in patients with major depression. *Biol Psychiatry* 51: 66

- Goodale ET. (2007) El papel de la norepinefrina y de la dopamina en la depresión. *Revista de toxicomanías* 50:19-22
- Gotlib IH, Hamilton JP (2008) Neuroimaging and depression: Current status and unresolved issues. *Curr Dir Psychol Sci* 17:159–163
- Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. (2000) Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed* 13(3):129-153
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the *default* mode network hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(1):253-258
- Greicius MD, Flores BH, Menon V et al., (2007) Resting -state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus *Biol Psychiatry* 62:429 – 437
- Grimm S, Boesiger P, Beck J, et al., (2009) Altered negative BOLD responses in the *default* -mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 34:932-943
- Gruber S, Frey R, Mlynárik V, et al., (2003):Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol* 38(7): 403-408
- Gur RC, Erwin RJ, Gur RE, et al., (1992) Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Research* 42: 241–251
- Haaga DA y Beck AT. (1995) Perspectives on depressive realism: implications for cognitive theory of depression. *Behavioral Research Therapy* 33: 41–48
- Haber SN, Knutson B. (2010) The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35:4–26
- Hamann S, Mao H. (2002) Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport* 13: 15–19
- Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 6(4): 278-96
- Harwood AJ. (2005) Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Mol Psychiatry* 10:177-126
- Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, et al., (2007) Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry* 64(2): 193-200
- Herbert C, Kissler J, Junghöfer M, et al., (2005) Sexy, successful, dynamic: left amygdala activation during reading of pleasant adjectives. *HBM 2005* 237, Toronto, CA.



- Horn DI, Yu C, Steiner J, et al., (2010) Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression - the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. *Front Syst Neurosci* 4:1-10
- Jämum H, Eskildsen SF, Steffensen EG, et al., (2011) Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 124(6):435-446
- Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TEJ, et al (2008) Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex* 18:1374–1383
- Johnson MK, Nolen-Hoeksema S, Mitchell KJ, Levin Y (2009): Medial cortex activity, self -reflection and depression. *Soc Cogn Affect Neurosci* 4:313–327
- Kalra S, Cashman NR, Genge A, Arnold DL (1998) Recovery of N-acetylaspartate in corticomotor neurons of patients with ALS after riluzole therapy. *Neuroreport* 9:1757–1761
- Kauppinen RA, Williams SR. (1991) Nondestructive detection of glutamate by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy in cortical brain slices from the guinea pig: evidence for changes in detectability during severe anoxic insults. *J Neurochem* 57(4):1136-1144
- Ke Y, Cohen BM, Lowen S, et al., (2002) Biexponential transverse relaxation (T2) of the proton MRS creatine resonance in human brain. *Magn Reson Med* 47:232-238
- Kelly AMC, Di Martino A, Uddin LQ, et al., (2009) Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cerebral Cortex* 19:640–657
- Kross E, Davidson M, Weber J, Ochsner K. (2009): Coping with emotions past: The neural bases of regulating affect associated with negative autobiographical memories. *Biol Psychiatry* 65:361–366
- Kumari V, Mitterschiffhaller MT, Teasdale JD, et al., (2003) Neural abnormalities during cognitive generation of affect in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 54(8):777 - 791
- Lacasse JR, Leo J. (2005) Serotonin and Depression: A disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature *Plos Medicine* 2;12:e392
- Lai CH, Hsu YY, Wu YT. (2010): First episode drug -naïve major depressive disorder with panic disorder: gray matter deficits in limbic and *default* network structures. *Eur Psychopharmacol* 20(10): 676-682.
- Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. (2000) Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders *Arch Gen Psychiatry* 57:787-793
- Leech R, Sharp D (2014) The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137(Pt1):12-32

- Lemogne C, Mayberg H, Bergouignan L, et al., (2010) Self-referential processing and the prefrontal cortex over the course of depression: a pilot study. *J Affect Disord* 124(1-2): 196-201
- Lemogne C, Gorwood P, Bergouignan L, et al., (2011) Negative affectivity, self-referential processing and the cortical midline structures. *Soc Cogn Affect Neurosci* 6(4): 426-433
- Liotti M, Mayberg HS, Brannan SK, et al., (2000) Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biol Psychiatry* 48(1):30-42
- Lloyd GG, Lishman WA (1975) Effect of depression on the speed of recall of pleasant and unpleasant experiences. *Psychol Med* 5:173-180
- Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. (2009) Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord* 117:1-17
- Luu P, Posner MI. (2003) Anterior cingulate cortex regulation of sympathetic activity. *Brain* 126(Pt 10):2119-2120
- Maciejewski PK, Rothman DL. (2008) Proposed cycles for functional glutamate trafficking in synaptic neurotransmission. *Neurochem Int* 52(4-5):809-825
- Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH. (2003) Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task *Hum Brain Mapp* 18:30-41
- Maddock RJ, Buonocore MH. (2012) MR spectroscopic studies of the brain in psychiatric disorders. *Curr Topic Behav Neurosci* 11:199-251
- Malhi SG, Valenzuela M, Wen W, Sachdev P (2002) Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *ANZ J* 36:31-43
- Malykhin NV, Carter R, Hegadoren KM, et al., (2012) Fronto-limbic volumetric changes in major depressive disorder. *J Affect Disord* 136:1104-1113
- Margulies DS, Kelly AMC, Uddin LQ et al., (2007) Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 37:579-588
- Martin SD, Martin E, Rai SS et al., (2001) Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 58:641-64
- Mathew S, Manji HK, Charney DS (2008) Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 33, 2080-2092
- Matthews S, Simmons A, Strigo I, et al., (2009) Inhibition-related activity in subgenual cingulate is associated with symptom severity in major depression. *Psychiatry Res* 172(1):1-6
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, et al., (1997) Cingulate function in depression: a potential

predictor of treatment response *Neuroreport* 8:1057–1061

Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al., (1999) Reciprocal limbic -cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156(5):675-682

Mayberg HS, Branna SK, Tekell JL, et al., (2000) Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 48(8):830-843

Mayberg HS (2003) Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 65:193-207

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, et al., (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45(5):651-660

Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, et al., (2006) Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression *Arch Gen Psychiatry* 63:1209-16

Meyerhoff DJ, MacKay S, Bachman L, et al., (1993) Reduced brain NAA suggests neuronal loss in cognitively impaired human immunodeficiency virus-seropositive individuals: in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy imaging. *Neurology* 43:509-515

Mitterschiffthaler MT, Kumari V, Mahli GS, Brown RG, et al., (2003) Neural response to pleasant stimuli in anhedonia: an fMRI study. *Neuroreport* 14(2):177-182

Mitterschiffthaler MT, Williams SC, Walsh ND, et al., (2007) Neural basis of the emotional stroop interference effect in major depression *Psychol Med* 38(2):247-256

Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri MAA (2007) N-acetylaspartate in the CNS: From neurodiagnostics to Neurobiology. *Prog Neurobiol* 81(2):89-131

Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL et al., (2009) Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *NeuroImage* 4(2):764-772

Mufson EJ, Pandya DN (1984) Some observations on the course and composition of the cingulum bundle in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 225:31-43

Nandrino JL, Dodin V, Martin P, Henniaux M. (2004) Emotional information processing in first and recurrent major depressive episodes. *J Psychiatr Res* 38:475-484

Narayanan S, De Stefano N, Francis GS, Arnaoutelis R, et al.,(2001) Axonal metabolic recovery in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. *J Neurol* 248:979–986

Narita H, Odawara T, Iseki E, Kosaka K, Hirayasu Y. (2004) Psychomotor retardation correlates with frontal hypoperfusion and the Modified Stroop Test in patients under 60-years-old with major depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 58:389–395

- Neumeister A. (2003) Tryptophan depletion, serotonin, and depression: where do we stand? *Psychopharmacol Bull* 37(4):99-115
- Nieuwenhuis S, Ridderinkhof KR, Blom J, et al., (2001) Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: Evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology* 38(5):752-760
- Nolen-Hoeksema S (1991) Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J Abnorm Psychol* 100(4):596-582
- Nolen-Hoeksema S. (2000) The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol* 109: 504–511
- Northoff G, Bermpohl F. (2004) Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* 8(3): 102-107
- Northoff G. (2007): Psychopathology and pathophysiology of the self in depression –neuropsychiatric hypothesis. *J Affect Disord* 104(1-3):1-14
- Ochsner KN, Kosslyn SM, Cosgrove GR, et al., (2001) Deficits in visual cognition and attention following bilateral anterior cingulotomy. *Neuropsychologia* 39(3):219-230
- Oh DH, Son H, Hwang S, Kim SH. (2012) Neuropathological abnormalities of astrocytes, GABAergic neurons, and pyramidal neurons in the dorsolateral prefrontal cortices of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 22:330–338
- Organización Mundial de la Salud (2012) Media centre. Fact sheets. <http://www.who.int/>
- Ordidge RJ, Van de Vyver FL. (1985) Separate water and fat MR images. *Radiology* 157(2):551-553
- Palomero-Gallagher N, Mohlberg H, Zilles G, et al., (2008) Cytology and receptor architecture of human anterior cingulate cortex *J Comp Neurol* 508(6):906-926
- Palomero-Gallagher N, Vogt BA, Schleicher A, et al., (2009) Receptor architecture of human cingulate cortex: evaluation of the four-region neurobiological model. *Hum Brain Mapp* 30:2336–2355
- Paus T (2001) Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2(6):417-424
- Parvizi (2006) Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:1563-1568
- Peng D, Shen T, Zhang J, et al., (2012) Abnormal functional connectivity with mood regulating circuit in unmedicated individual with major depression: a resting –state functional magnetic resonance study. *Chinese Medical Journal* 125;20:3701-3706.
- Persad SM, Polivy J (1993) Differences between de-pressed and nondepressed individuals in the

- recognition of and response to facial emotional cues. *J Abnorm Psychol* 102: 358–368
- Pessoa L. (2008) On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci* 9(2):148-58
- Pessoa L, Adolphs R. (2010) Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance. *Nat Rev Neurosci* 11(11):773-83
- Pessoa L. (2010) Emergent processes in cognitive-emotional interactions. *Dialogues Clin Neurosci* 12(4):433-48
- Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, et al., (1999) An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biol Psychiatry* 45(10):1237-1258
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL et al., (2003) Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 54(5):515-528
- Pittenger C, Duman RS. (2008) Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33, 88–109
- Pizzagalli DA, Nitschke, JB, Oakes TR, et al., (2002): Brain electrical tomography in depression: the importance of symptom severity, anxiety and melancholic features. *Biol Psychiatry* 52(2): 73-85
- Posner J, Russell JA, Gerber A, et al., (2009) The neurophysiological bases of emotion: An fMRI study of the affective circumplex using emotion-denoting words. *Human Brain Mapp* 30(3):883-895
- Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Gómez-Ansón B, et al., (2011): Ventromedial prefrontal spectroscopic abnormalities over the course of depression: a comparison among first episode, remitted recurrent and chronic patients. *J Psychiatr Res* 45(4):427-34
- Pouwels PJ, Frahm J (1997) Differential distribution of NAA and NAAG in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *NMR Biomed* 10(2):73-78
- Provencher S. (2009) LCModel and LCMgui User's Manual.
- Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al., (2001) Inaugural article: A *default* mode of brain function *Proc Natl Acad Sci USA* 98:676-82
- Raichle ME (2010) Two views of brain function. *Trends Cogn Sci* 14(4):180-190
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, et al (1997) Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277(5328)968-971
- Remijnse PL, Nielen MM, van Balkom AJ, Hendricks GJ, et al., Differential fronto-striatal and paralimbic activity during reversal learning in major depressive disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 39(9):1503-1518

- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al., (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 45:1085–1098
- Robinson MD, Ode S, Wilkowski BM. (2007) Neurotic contentment: A self-regulation view of neuroticism-linked distress. *Emotion* 7(3):579-591
- Ross B, Michaelis T. (1994) Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Q* 10:191-247
- Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Shulman RG (2003) In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics: implications for brain function. *Annu Rev Physiol* 65:401–427
- Salibi N, Brown MA (1998) Clinical MR spectroscopy: first principles. Wiley-Liss
- Segal ZV, Williams JM, Teasdale JD, Gemar M. (1996) A cognitive science perspective on kindling and episode sensitization in recurrent affective disorder. *Psychol Med* 26: 371–380
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 524–533
- Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM et al., (2001) Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study *Biol Psychiatry* 50: 651–658
- Sheline YI, Barch DM, Price JL, et al., (2009): The *default* mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(6): 1942-1947
- Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. (2010): Resting -state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(24): 11020–11025
- Sheline YI Disabato BM, Hranilovich J, Morris C, et al., Treatment course with antidepressant therapy in late-life depression. *Am J Psychiatry* 169(11):1185.1193
- Shimon H, Agam G, Belmaker RH, et al., (1997) Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 154: 1148-50
- Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, et al., (1997) Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 9(5):648-663
- Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME, et al., (2002) Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals *Biol Psychiatry* 51: 693–707
- Signoretti S, Di Pietro V, Vagnozzi R, Lazzarino G, et al., (2010) Transient alterations of creatine, creatine phosphate, N-acetylaspartate and high-energy phosphates after mild traumatic brain injury in the rat. *Mol Cell Biochem* 333(1-2):269-277

- Sözeri-Varma G, Kalkan-Oguzhanoglu N, Efe M, Kiroglu Y, Duman T (2013) Neurochemical metabolites in prefrontal cortex in patients with mild/moderate levels in first -episode depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9:1053-1059
- Steele JD, Christmas D, Eljamel MS, Matthews K (2008) Anterior cingulotomy for major depression: clinical outcome and relationship to lesion characteristics. *Biol Psychiatry* 63(7):670-7
- Stevens et al., (2011) ACC: Unique role in cognition and emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23:121-125
- Surguladze SA, Young AW, Senior C et al., (2004) Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression *Neuropsychology* 18:212–218
- Taylor MJ, Selvaraj S, Norbury R, Jezzard P, Cowen PJ. (2009): Normal glutamate but elevated myo-inositol in anterior cingulate cortex in recovered depressed patients. *Journal of Affective Disorders* 119(1-3):186-189.
- Teasdale JD, Russell ML. (1983) Differential effects of induced mood on the recall of positive, negative and neutral words. *British Journal of Clinical Psychology* 22(Pt 3):163–171.
- Treynor W, Gonzalez R, Nolen-Hoeksema S. (2003) Rumination reconsidered: a psychometric analysis. *Cogn Ther Res* 27(3):247-259
- Valdizan EM, Gutierrez O, Pazos A (2003) Adenylate cyclase activity in postmortem brain of suicide subjects: reduced response to beta-adrenergic stimulation. *Biol Psychiatry* 54:1457-64.
- Vasic N, Walter H, Höse A, Wolf RC (2008) Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 109(1–2):107–116
- Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SW. (2003) Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *European J Neurosci* 18(11):3134-3144
- Vogt BA (2005) Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6:533–544
- Vogt BA (2006) Vogt L, Laureys S (2006) Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage* 29(2):542-466
- Wang Y, Jia Y, Xu G, Ling X, Liu S, Huang L. (2012): Frontal white matter biochemical abnormalities in first-episode, treatment-naïve patients with major depressive disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord* 136(3): 620-626
- Watkins PC, Vache K, Verney SP, Muller S, Mathews A. (1996) Unconscious mood -congruent memory bias in depression. *J Abnorm Psychol* 105: 34–41
- Watkins PC, Martin CK, Stern LD. (2000) Unconscious memory bias in depression: perceptual and conceptual processes. *J Abnorm Psychol* 109: 282–289

- Willner P. (1984) Cognitive functioning in depression: a review of theory and research. *Psychol Med* 14: 807–823
- Wood SJ, Yucel M, Velakoulis D, et al., (2005) Hippocampal and anterior cingulate morphology in subjects at ultra-high-risk for psychosis: the role of family history of psychotic illness. *Schizophr Res* 75:295–301
- Wood SJ, Yucel M, Wellard RM, et al., (2007) Evidence for neuronal dysfunction in the anterior cingulate of patients with schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopy study at 3T. *Schizophr Res* 94:328–331
- Yildiz-Yesiloglu A y Ankerst DP (2006): Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Research* 147(1): 1-25
- Yu C, Zhou Y, Liu Y, et al., (2011) Functional segregation of the human cingulate cortex is confirmed by functional connectivity-based neuroanatomical parcellation. *Neuroimage* 54:2571–2581
- Yüksel C, Öngür D (2010) Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol Psychiatry* 68(9):785-794
- Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, et al., (2005) Loss -of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression *Neuron* 45:11-6
- Zhu X, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong M, Wang W, et al., (2012): Evidence of a dissociation pattern in resting-state *default* mode network connectivity in first-episode, treatment-naïve major depression patients *Biol Psychiatry* 71(7): 611-617
- Zou K, Deng W, Li T, et al., (2010) Changes of brain morphometry in first -episode, drug-naïve, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry* 67:186– 188



# Increased myo-inositol in the posterior cingulate cortex in first-episode major depressive patients

Lily Magally Granados-Domínguez<sup>1,2</sup>, Enrique O. Flores-Gutiérrez<sup>2</sup>, Sarael Alcauter<sup>2</sup>, Juan José Cervantes<sup>2</sup>, Marina Torres-Álvarez<sup>2</sup>, María Corsi-Cabrera<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratory for Sleep Research, Faculty of Psychology, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) Mexico City, México.

<sup>2</sup>Sub-Department of Clinical Investigations, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico City, México.

Email: [\\*corsi@unam.mx](mailto:*corsi@unam.mx)

Received 27 February 2013

## ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is a severe, disabling pathology characterized, in addition to affective, cognitive and motor symptoms, by self-focused attention and rumination. During recursive self-focused processes and rumination, the posterior cingulate cortex (PCC) is activated. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a noninvasive imaging technique that can directly assess living biochemistry in localized brain regions. The aim of this study, therefore, was to use <sup>1</sup>H-MRS as a means of analyzing brain metabolites in the PCC of a group of first-episode, unmedicated MDD patients. PCC metabolite levels were analyzed at 3-T in a single voxel located bilaterally over the PCC in 7 patients diagnosed for the first time with MDD and with no previous pharmacological treatment, as well as in 9 control subjects. Differences in metabolite levels between groups were compared using independent t-tests. Myo-inositol was significantly higher, and NAA+NAAG/Cr significantly lower, in MDD patients than in controls. The other brain metabolites showed no statistical differences. The present results suggest that alterations in PCC metabolite levels are likely involved in MDD pathophysiology, and may help to improve our understanding of MDD and the role of the PCC in some symptoms of depression.

**Keywords:** Major depressive disorder; Posterior cingulate cortex; Metabolites; <sup>1</sup>H-MRS; Myo-inositol; N-acetyl-aspartate

## 1. INTRODUCTION

Major depressive disorder (MDD) is a complex pathology with cognitive and emotional symptoms; is considered one of the most prevalent and disabling of all psychiatric disorders [1]. In addition to affective symptoms such as low mood, anhedonia, poor motivation, impaired psychomotor activity and reduced energy, MDD is characterized by self-focused attention [2] and rumination; *i.e.*, recurrent obsessive thoughts on one's negative mood, guilt, death, failure or inadequacy [3], and on the possible causes and consequences of these symptoms [4]. Converging evidence from clinical, neuropathological and neuroimaging studies of depression have shown structural, metabolic and electroencephalographic alterations in specific brain regions linked to distributed networks involved in cognitive and emotional modulation. MDD has been associated with decreased activity in prefrontal areas, including the dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortices, the parietal lobule and the dorsal anterior and posterior cingulate cortices, and with increased activation of limbic and paralimbic areas, such as the anterior subgenual cingulate, the insula, the hippocampus, the hypothalamus and the amygdale [5-7]. Some of these regions overlap two brain networks: the default-mode network [8] and the cortical midline network, both of which are involved in self-referential processes and depression [2,9]. Activation of the default-mode network has been associated with introspective states, such as processes implying reference to oneself [10], episodic memory and rumination [11], while some structures of the midline network are activated in self-related tasks [12]. Brain regions participating in the

default-mode network have been found to be less deactivated in depressed patients at rest [13,14], a decreased deactivation that has been correlated with the severity of depression and feelings of hopelessness [15]. In recent years, the posterior cingulate cortex (PCC) has become a focus of attention for two reasons: first, it has been linked to self-focus and rumination; and, second, it forms part of both of these networks. The PCC has been found to be activated in healthy subjects during information retrieval from episodic [16] and autobiographic memories [17], as well as during self-referential processing [10,18,19], and rumination [20]. Interestingly, some neuroimaging studies have found both structural and activity alterations in the PCC of MDD patients; for example, MDD patients have reduced cortical thickness [21], decreased gray matter volume [22] and lesser cortical folding and gyrification index over PCC [23]. MDD patients show electroencephalographic hypoactivation over the posterior cingulate while at rest [24], and decreased blood flow with sad, compared to neutral word retrieval [25]; whereas they present greater activation in the PCC than controls during rumination compared to the abstract distraction condition [20], and to sad faces compared to healthy volunteers before antidepressant treatment. This highly-activated state of the PCC decreases after effective antidepressive pharmacological treatment [5,26]. In addition to numerous abnormalities in brain morphology and neurotransmitter systems, a growing body of evidence suggests that metabolite levels in several brain regions, as assessed by *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy (MRS), are altered in MDD and may play an important role in the pathophysiology of depression. Magnetic resonance spectroscopy is a noninvasive imaging technique that can directly assess the most abundant metabolites in localized brain regions [27]. Changes in metabolite levels can be considered markers of the functional integrity and viability of brain tissue, and have been used successfully in the study of psychiatric disorders [28]. Most of the MRS studies in cases of depression have focused on anterior brain areas. Myo-inositol (mI), one of the metabolites analyzed by MRS, is a precursor molecule for several brain metabolites. It participates in signaling processes in the phosphatidylcholine system and is involved in the regulation of cellular osmolarity; therefore, it has been considered as a possible marker of inflammatory responses in the brain and of glial cell loss [27,29]. Levels of mI have been found to be lower in the anterior cingulate cortex [21], as has the mI/Cr (creatine) ratio in the left and right prefrontal regions [30] and in the prefrontal and anterior cingulate cortices in

medicated patients after several weeks of wash-out [31]. In contrast, higher levels have been seen in the medial prefrontal cortex and pregenual cingulate cortex of medication-free, fully-recovered patients [32] and in the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-naïve, first-episode, female patients and after antidepressant treatment [33]. N-acetylaspartate (NAA) and choline compounds (Cho) participate in lipid biosynthesis; hence they are considered putative markers of neuronal integrity [27]. First-episode and treatment-naïve patients with MDD showed significantly lower NAA/Cr ratios in the DLPFC compared to control subjects [34] and to recurrently-remitted and chronic patients, while choline compounds show increased values in chronically-depressed patients with prolonged illness duration [35]. However, most of the MRS studies of MDD have reported no differences in NAA [27,31]. Glu and GABA have been reported to be lower in dorsomedial, ventromedial and anterolateral prefrontal regions in non-medicated MDD patients [36], while the decreased levels of Glu and Gln/Cr in the pregenual region of the cingulate cortex are associated with the severity of depressive episodes [37]. However, Glu decreases in both remitted and chronic, non-remitted MDD patients compared to first-episode and control subjects [35]. These apparently discrepant results in MRS studies of depression may be explained by the variability and specific characteristics of the different patient groups studied, including different age, female *vs.* male, drug-naïve *vs.* medicated, first-episode *vs.* chronic depressives, and remitters *vs.* non-remitters, as well as to the sensitivity of the methodology utilized to assess metabolite levels. Despite the many studies reporting structural and activation alterations of the PCC and an association of the PCC with rumination and self-focus in MDD, little is yet known about the biochemical composition of the PCC in MDD. The aim of the present exploratory study, therefore, was to use <sup>1</sup>H-MRS at 3-T to examine metabolite levels in the PCC in first-episode, drug-naïve patients with MDD. We examined the metabolites in a voxel centered on the PCC, hypothesizing that because the PCC presents structural and activation abnormalities, metabolite levels will be altered in MDD patients compared to healthy individuals.

## 2. METHODS AND MATERIALS

### 2.1. Subjects

Eight adult male patients from 21-to-46 years of age participated in this <sup>1</sup>H-MRS study. To avoid possible confounding factors derived from plastic changes in

brain metabolites due to long-term illness evolution, or those introduced by lifelong pharmacological use, only first-episode, unipolar-diagnosed MDD (MDDG) and naïve-treatment patients were included. Patients were recruited from the Clinical Service of Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM) in Mexico City. A psychiatrist confirmed both the primary diagnosis of unipolar MDD and the absence of any other Axis I psychiatric disorders, according to DSM-IV criteria [38]. A control group (CG) (n = 9) within the same age range (23-to-47 years old) was recruited through announcements posted around the INPRFM. Healthy controls were free of medication and had no current symptoms or medical histories of psychiatric, neurological or medical disorders. They were screened through a diagnostic interview and were subjected to the same tests as the MDD patients. To confirm the absence of psychiatric disorders in CG and comorbidity in the MDDG, all participants were screened using the SCL-90R questionnaire, which gives a global severity index derived from nine subscales that explore somatization, obsessive-compulsive symptoms, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoia, ideation, and psychoticism [39]. The Hamilton Depression Scale [40] and Beck Depression Inventory [41] were used to confirm diagnoses and determine the severity of MDD, as well as its absence in CG. Only patients with moderate-to-severe depression according to the Hamilton Depression Scale (score >14) and the Beck Depression Inventory (score >10) were included. Control subjects had to be within normal range on both scales (*i.e.*, Beck <7; Hamilton <10). None of the participants in CG met the criteria for either current or past MDD episodes. The exclusion criteria for MDD patients included: 1) other Axis I psychiatric disorders and symptoms; 2) a history of alcohol or substance abuse within the 6 months prior to entering the study; 3) the presence of neurological disorders and physical illness. The exclusion criteria for healthy controls included psychiatric illness in first-degree relatives, and current or past medical or neurological illness. Exclusion criteria for all potential participants were counter-indications for <sup>1</sup>H-MRS. All participants gave their informed, written consent after a full explanation of the study protocol, which was approved previously by the Ethics Committee of the INPRFM.

## 2.2. Procedure

Once the Clinical Service of the INPRFM had screened the MDD patients to determine those who satisfied the

inclusion and exclusion criteria, those individuals were scheduled for a single session at the Cerebral Imaging Area of the INPRFM just prior to beginning antidepressant treatment. Evaluations and scanning were done in a single session that was divided into two phases. In the first, subjects were assessed by a trained psychiatrist (J.J.C.) in accordance with the Hamilton Rating Scale for Depression, the Beck Depression Inventory, and the SCL-90R questionnaire. In the second phase, the actual <sup>1</sup>H-MRS scanning was conducted. Control subjects followed exactly the same procedure.

## 2.3 <sup>1</sup>H-MRS Scanning

Localized <sup>1</sup>H-MRS was performed in a routine clinical MR scanner Achieva Quasar Dual MRI System (Phillips Medical Systems, Eindhoven, Holland) at 3.0 Tesla. Each subject participated in a single voxel spectroscopy scan located in the posterior cingulate cortex (PCC). As an anatomical reference of high resolution and contrast, it was included the T1 image acquisition with inverse recovery pulses (IR), (repetition time) TR = 2949 ms, (echo time) TE = 15 ms, inversion time (IT) = 400 ms. A 20 x 20 x 20 mm<sup>3</sup> voxel was placed bilaterally on the PCC aligned tangential to the splenium of the corpus callosum in a sagittal plane, centered on the midline (Figure 1). Single-voxel <sup>1</sup>H-MRS spectroscopy was conducted using a short echo PRESS (Point Resolved Spectroscopy Sequence) (TE = 40 ms, TR = 2000 ms, NS = 64). Quantification of metabolic intensities was performed by using the LCModel [7] with water suppress peak as reference [42]. The Linear Combination of Metabolite Basis Spectra (LCModel) normalizes the metabolite spectra obtained using the water suppressed peak as reference [42].

## 2.4 Statistical analysis

Statistical analysis was performed with commercial SPSS software (SPSS 17.0 for Windows). Student-T tests for independent samples were used to compare statistical differences between MDDG and CG for each of the metabolites assessed in the PCC.

## 3. RESULTS

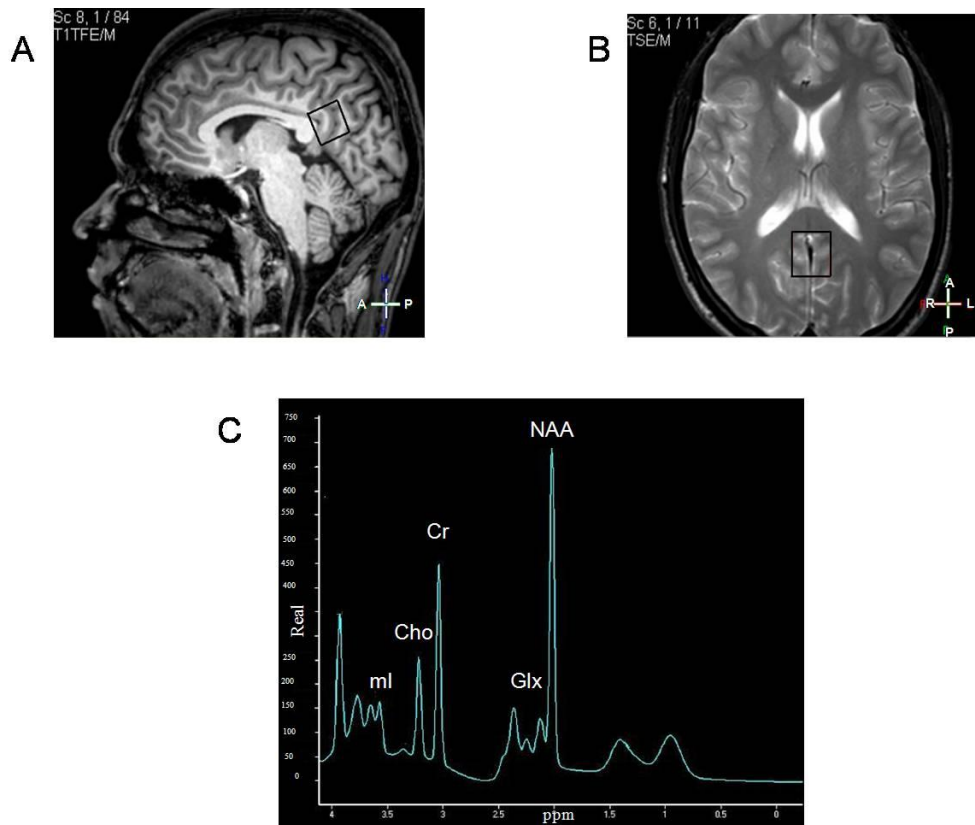
One MDD patient had to be excluded due to claustrophobia, which caused the scanning sessions to be interrupted; thus 7 of the 8 MDD patients and all of the control subjects completed the study. The results obtained from the Hamilton Depression Scale (MDDG: mean = 21.11, SD = 5.32; CG: mean = 1.33, SD = 1.52; t = 4.40; p < 0.0009) and the Beck Depression Inventory (MDDG: mean = 27.44, SD = 6.54; CG: mean = 1.66, SD = 1.52; t = 8.42; p < 0.00001) showed the expected

significant differences between MDDG and CG, thus confirming the diagnoses of major depressive disorder in the former and the absence of depression in the latter. Results of the SCL-90R questionnaire confirmed the absence of psychiatric disorders in CG and of comorbidities in MDDG (MDDG: mean = 1.48, SD = 0.80; CG: mean = 0.071, SD = 0.02;  $t = 2.36$ ;  $p = 0.16$ ). Location of the voxel and Representative spectra and LCModel fits are illustrated in **Figure 1**. The results of  $^1\text{H}$ -MRS scanning for the metabolites assessed are shown in **Table 1**, and **Figure 2**. Significantly increased levels of ml and of the ml/Cr ratio, together with a decreased NAA+NAAG/Cr ratio in the PCC were observed in the MDD group compared to healthy controls. There were no significant differences between the groups with respect to the direct measurements of Cr, Cr+PCr, Glu, Gln, GPC, GPC+PCh and NAA, or in the metabolite-to-Cr ratios of Glu/Cr, GPC+PCh/Cr, NAA/Cr.

#### 4. DISCUSSION

The main finding of this exploratory study of metabolite

levels in the PCC in major depression is that the ml level was significantly higher, while the NAA+NAAG/Cr ratio decreased in the PCC of first-episode, treatment-naïve male MDD patients; results that suggest the involvement of the PCC in the pathophysiology of the early stages of depression. Both the increased ml and the decreased NAA+NAAG/Cr levels indicate an alteration in PCC metabolite states that may well be associated with altered brain cell metabolism. Although the decrease observed in NAA+NAAG was only significant to the Cr ratio, Cr was not significantly different in MDD patients. NAA has been associated with neuronal integrity [27], whereas increases in ml content have been interpreted as representing either glial proliferation or an increase in glial cell size and, therefore, have been considered markers of inflammation in the brain [29]. It has also been demonstrated that high levels of ml are present in some types of neurons, where it is involved in second messenger signaling [29]. Though the present methodology is not capable of differentiating between ml level



**Figure 1.** Schematic of voxel location over bilateral posterior cingulate cortex, sagittal view (A) and axial view (B). Representative spectra of a control subject (C).

**Table 1.** Absolute metabolite concentrations registered by 1H-MRS and analyzed by LCModel for Major Depressive Disorder Group (MDDG) and Control Group (CG).

Metabolites	MDDG		CG		t	P
	Mean	SD	Mean	SD		
Creatine	4.556	1.088	3.697	0.929	1.13	0.86
Creatine+Phosphocreatine	5.481	0.557	5.120	0.545	1.30	0.85
Glutamate	10.667	2.682	11.587	2.446	0.64	0.59
Glutamate/Cr	2.046	0.533	2.384	0.651	1.23	0.43
Glutamate+Glutamine	11.531	2.938	11.933	1.995	0.30	0.40
Glycerilphosphocholine	1.109	0.184	1.098	0.108	1.49	0.26
GPC+PCh	1.109	0.184	1.064	0.143	0.55	0.58
GPC+PCh/Cr	0.203	0.031	0.210	0.040	0.39	0.9
Myo-inositol	6.136	2.01	5.1102	0.6487	1.28	<b>0.0001</b>
Myo-inositol/Cr	1.169	0.5111	1.035	0.1963	0.64	<b>0.016</b>
N-acetyl-aspartate	7.124	0.351	7.440	0.392	1.66	0.55
N-acetyl-aspartate/Cr	1.297	0.118	1.465	0.150	2.43	0.39
NAA+NAAG/Cr	7.257	0.490	7.801	0.561	0.54	<b>0.05</b>

SD, Standard Deviation; t, Student-t test for independent groups. GPC+PCh, glycerylphosphocholine; Cr,

creatine; NAAG, N-acetyl-aspartate-glutamate;  $p < 0.05$  in bold.

in glial or neuronal cells, or of determining whether this increase reflects compensatory changes related to other pathogenic processes (further research is needed), these results do indicate an alteration in PCC metabolite levels and thus support the involvement of the PCC in depression. Rumination and self-focused attention constitute important symptoms of depression and are considered risk factors for the onset and course of depression [2,43]. The findings of altered metabolite levels in the PCC in this study support the notion that the PCC may be involved in pathological rumination and self-focused attention in depression; however, metabolite levels in the PCC of depressed patients have not yet been assessed; thus the increase in the resonance peak of ml in the PCC cannot be directly compared with other studies. Nevertheless, the present results of increased ml levels in the PCC in MDDG are in line with studies

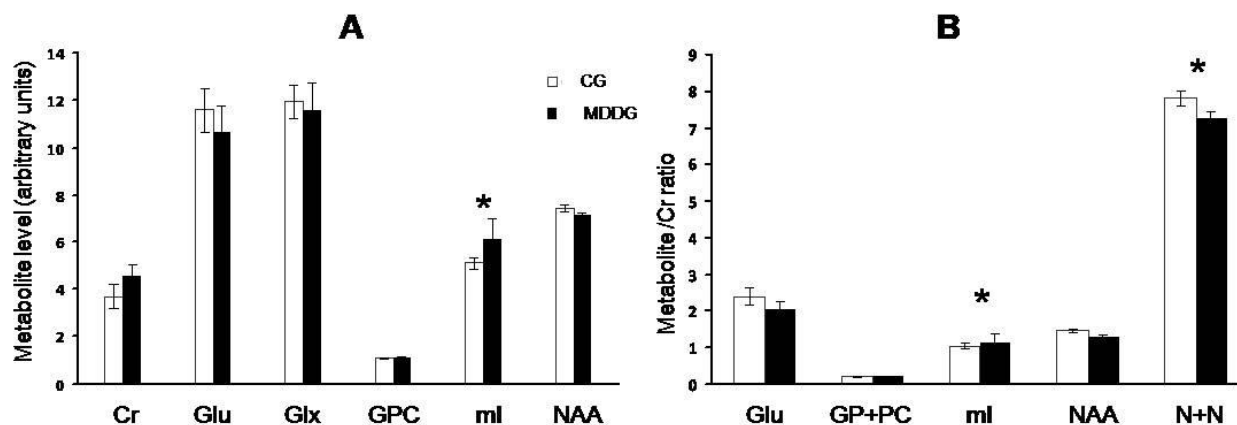
showing morphological alterations [21,23], lower electroencephalographic activation at rest [24], and higher metabolic activation during rumination [20] in MDD patients. The literature contains reports of functional hyper-connectivity in the PCC and the subgenual-cingulate cortex, correlated with behavioral measures of rumination and brooding in relation to the severity of depression [24]; and of the PCC with the dorsomedial prefrontal cortex, correlated with depressive symptoms in MDD [14]. The present results actually suggests an imbalance between the anterior and posterior regions of the midline system that concurs with the proposal that altered functional connectivity underlies some aspects of emotional deregulation [14]. Moreover, this agrees with studies postulating that the effects of lithium therapy in mania and depression may be a result of ml depletion [44]. Most previous studies on brain

metabolites have been carried out using 1.5-Tesla scanners, but the present study used high-field imaging at 3.0 Tesla and brain water as a referencing method to provide a substantial increase in sensitivity and a better possibility of assigning resonance peaks directly, and not as a ratio to Cr. This approach makes it possible to determine whether a higher measured level of ml is due to a lower level of Cr or to a real increase of ml.

#### 4.1. Limitations

The present data must be considered as preliminary given the small number of patients assessed and, undoubtedly, need to be corroborated in larger groups of major depression patients. Unfortunately, due to the nature of the INPRFM, the majority of patients who seek

treatment have already experienced multiple depressive episodes and comorbidity with other Axis I psychiatric disorders [38], and also have long histories of drug use; thus, it was not possible to locate more than these 8 young, first-episode patients that were free of Axis I comorbidities and had not received any pharmacological treatment during at least an interval of one year. Because of the confounding effects introduced by the diversity of types of depression, illness duration, and histories of antidepressant treatment, we preferred to maintain group homogeneity rather than include a larger number of patients. Despite this shortcoming, and given the lack of studies on metabolite states in PCC in depression, we considered it important to communicate the present findings. Our MDD patients did not differ from healthy controls in the other metabolites measured. The lack of



**Figure 2.** Mean and standard error of metabolite levels (A) and metabolite to Cr levels (B) for the control group (CG) and the major depressive disorder patients (MDDG). Asterisks above bars indicate significant differences between groups ( $p < 0.05$ ).

any such significant differences agrees with studies of anterior brain regions and with similar conditions as our patients in the MDDG that found no differences in other brain metabolites like Glu, Cr [31-34,37], NAA [31,33,34] or Cho [21,31,33]; however, the possibility that these variations are due to the small number of participants cannot be discarded. In conclusion, to the best of our knowledge this is the first evidence of metabolite alterations in the PCC in moderate-to-severe depression in first-episode, medication-naïve patients. Our results suggest that alterations in PCC metabolite levels are likely involved in MDD pathophysiology and may help improve our understanding of this pathophysiology and the role of PCC in some symptoms of depression.

\*Special description of the title. (dispensable)

## 5. ACKNOWLEDGMENTS

Lily M. Granados-Domínguez received a grant from CONACYT for graduate studies. This work constitutes part of an academic thesis developed for the Ph.D. program in Psychology at the UNAM. Mr. Paul Kersey corrected the English version of the manuscript. We thank Margarita Lopez Ttila of the Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz for the  $^1\text{H}$ -MRS images and Ph.D. Irma Yolanda del Río-Portilla for her valuable support.

## REFERENCES

- [1] World Health Organization. (2001) The world health report.

- [2] Northoff, G. (2007) Psychopathology and pathophysiology of the self in depression – neuropsychiatric hypothesis. *Journal of Affective Disorders*, **104**, 1-14.  
[doi:10.1016/j.jad.2007.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.012)
- [3] Drevets, W.C., Videen, T.O., Price, J.L., Preskorn, S.H., Carmichael, S.T. and Raichle, M.E. (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. *Journal of Neuroscience*, **12**, 3628-3641.
- [4] [4] Berman, M.G., Peltier, S., Nee, D.E., Kross, E., Deldin, P.J. and Jonides, J. (2011) Depression, rumination and the default network. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, **6**, 548-555.  
[doi:10.1093/scan/nsq080](https://doi.org/10.1093/scan/nsq080)
- [5] Delaveau, P., Jabourian, M., Lemogne, C., Guionnet, S., Bergouignan, L. and Fossati, P. (2011) Brain effects of antidepressants in major depression: a meta-analysis of emotional processing studies. *Journal of Affective Disorders*, **130**, 66-74.  
[doi:10.1016/j.jad.2010.09.032](https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.032)
- [6] Fitzgerald, P.B., Laird, A.R., Maller, J. and Daskalakis, Z.J. (2008) A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, **29**, 683-695.  
[doi:10.1002/hbm.20426](https://doi.org/10.1002/hbm.20426)
- [7] Price, J.L. and Drevets, W.C. (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, **35**, 192-216.  
[doi:10.1038/npp.2009.104](https://doi.org/10.1038/npp.2009.104)
- [8] Raichle, M.E. (2010) Two views of brain function. *Trends in Cognitive Science*, **14**, 180-190.  
[doi:10.1016/j.tics.2010.01.008](https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.008)
- [9] Lemogne, C., Mayberg, H., Bergouignan, L., Volle, E., Delaveau, P., Lehericy, S. and Fossati, P. (2010) Self-referential processing and the prefrontal cortex over the course of depression: a pilot study. *Journal of Affective Disorders*, **124**, 196-201.  
[doi:10.1016/j.jad.2009.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.11.003)
- [10] Sajonz, B., Kahnt, T., Margulies, D.S., Park, S.Q., Wittmann, A., Stoy, M., Ströhle, A., Heinz, A., Northoff, G. and Berman, F. (2010) Delineating self-referential processing from episodic memory retrieval: common and dissociable networks. *Neuroimage*, **50**, 1606-1617.  
[doi:10.1016/j.neuroimage.2010.01.087](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.087)
- [11] Kross, E., Davidson, M., Weber, J. and Ochsner, K. (2009) Coping with emotions past: the neural bases of regulating affect associated with negative autobiographical memories. *Biological Psychiatry*, **65**, 361-366.  
[doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.019](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.019)
- [12] Kjaer, T.W., Nowak, M., Kjaer, K.W., Lou, A.R. and Lou, H.C. (2001) Precuneus-prefrontal activity during awareness of visual verbal stimuli. *Consciousness and Cognition*, **10**, 356-365.  
[doi:10.1006/ccog.2001.0509](https://doi.org/10.1006/ccog.2001.0509)
- [13] Sheline, Y.I., Barch, D.M., Price, J.L., Rundle, M.M., Vaishnavi, S.N., Snyder, A.Z., Mintun, M.A., Wang, S., Coalson, R.S. and Raichle, M.E. (2009) The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 1942-1947.  
[doi:10.1073/pnas.0812686106](https://doi.org/10.1073/pnas.0812686106)
- [14] Sheline, Y.I., Price, J.L., Yan, Z. and Mintun, M.A. (2010) Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 11020-11025.  
[doi:10.1073/pnas.1000446107](https://doi.org/10.1073/pnas.1000446107)
- [15] Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Birmaher, B., Walter, M., Ernst, J., Hell, D., Boeker, H. and Northoff, G. (2009) Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*, **34**, 932-943.  
[doi:10.1038/npp.2008.81](https://doi.org/10.1038/npp.2008.81)
- [16] Skinner, E.I. and Fernandes, M.A. (2007) Neural correlates of recollection and familiarity: a review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia*, **45**, 2163-2179.  
[doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.007](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.007)
- [17] Svoboda, E., McKinnon, M.C. and Levine, B. (2006) The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, **44**, 2189-2208.  
[doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023)
- [18] Northoff, G. and Birmaher, B. (2004) Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Science*, **8**, 102-107.  
[doi:10.1016/j.tics.2004.01.004](https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.01.004)
- [19] Lemogne, C., Gorwood, P., Bergouignan, L., Pélissolo, A., Lehericy, S. and Fossati, P. (2011) Negative affectivity, self-referential processing and the cortical midline structures. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, **6**, 426-433.  
[doi:10.1093/scan/nsq049](https://doi.org/10.1093/scan/nsq049)
- [20] Cooney, R.E., Joormann, J., Eugène, F., Dennis, E.L. and

- Gotlib, I.H. (2010) Neural correlates of rumination in depression. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, **10**, 470-478.  
[doi:10.3758/CABN.10.4.470](https://doi.org/10.3758/CABN.10.4.470)
- [21] Jåmum, H., Eskildsen, S.F., Steffensen, E.G., Lundbye-Christensen, S., Simonsen, C.W., Thomsen, I.S., Fründ, E.T., Théberge, J. and Larsson, E.M. (2011) Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **124**, 435-446.  
[doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01766.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01766.x)
- [22] Lai, C.H., Hsu, Y.Y. and Wu, Y.T. (2010) First episode drug-naïve major depressive disorder with panic disorder: gray matter deficits in limbic and default network structures. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **20**, 676-682.  
[doi:10.1016/j.euroneuro.2010.06.002](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.06.002)
- [23] Bai, Y., Du, L., Shen, L., Zhang, Y. and Zhang, L. (2009) GPR56 is highly expressed in neural stem cells but downregulated during differentiation. *Neuroreport*, **20**, 918-922.  
[doi:10.1097/WNR.0b013e32832c92d7](https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32832c92d7)
- [24] Pizzagalli, D.A., Nitschke, J.B., Oakes, T.R., Hendrick, A.M., Horras, K.A., Larson, C.L., Abercrombie, H.C., Schaefer, J.V., Benca, R.M., Pascual-Marqui, R.D. and Davidson R.J. (2002) Brain electrical tomography in depression: the importance of symptom severity, anxiety and melancholic features. *Biological Psychiatry*, **52**, 73-85.  
[doi:10.1016/S0006-3223\(02\)01313-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01313-6)
- [25] Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E. and Charney, D.S. (2007) Effects of antidepressant treatment on neural correlates of emotional and neutral declarative verbal memory in depression. *Journal of Affective Disorders*, **101**, 99-111.  
[doi:10.1016/j.jad.2006.10.028](https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.10.028)
- [26] Fu, C.H., Williams, S.C., Cleare, A.J., Brammer, M.J., Walsh, N.D., Kim, J., Andrew, C.M., Pich, E.M., Williams, P.M., Reed, L.J., Mitterschiffthaler, M.T., Suckling, J. and Bullmore, E.T. (2004) Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry*, **61**, 877-889.  
[doi:10.1001/archpsyc.61.9.877](https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.9.877)
- [27] Yıldız-Yesiloglu, A. and Ankerst, D.P. (2006) Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Research*, **147**, 1-25.  
[doi:10.1016/j.psychres.2005.12.004](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.12.004)
- [28] Dager, S.R., Oskin, N.M., Richards, T.L. and Posse, S. (2008) Research applications of magnetic resonance spectroscopy (MRS) to investigate psychiatric disorders. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, **19**, 81-96.  
[doi:10.1097/RMR.0b013e318181e0be](https://doi.org/10.1097/RMR.0b013e318181e0be)
- [29] Frey, R., Metzler, D., Fischer, P., Heiden, A., Scharfetter, J., Moser, E. and Kasper, S. (1998) Myo-inositol in depressive and healthy subjects determined by frontal 1H-magnetic resonance spectroscopy at 1.5 tesla. *Journal of Psychiatric Research*, **32**, 411-420.  
[doi:10.1016/S0022-3956\(98\)00033-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(98)00033-8)
- [30] Gruber, S., Frey, R., Mlynárik, V., Stadlbauer, A., Heiden, A., Kasper, S., Kemp, G.J. and Moser, E. (2003) Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. *Investigative Radiology*, **38**, 403-408.  
[doi:10.1097/O1.rli.0000073446.43445.20](https://doi.org/10.1097/O1.rli.0000073446.43445.20)
- [31] Coupland, N.J., Ogiilvie, C.J., Hegadoren, K.M., Seres, P., Hanstock, C.C. and Allen, P.S. (2005) Decreased prefrontal myo-inositol in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, **57**, 1526-1534.  
[doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.027](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.027)
- [32] Taylor, M.J., Selvaraj, S., Norbury, R., Jezzard, P. and Cowen, P.J. (2009) Normal glutamate but elevated myo-inositol in anterior cingulate cortex in recovered depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, **119**, 186-189.  
[doi:10.1016/j.jad.2009.02.022](https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.022)
- [33] Kaymak, S.U., Demir, B., Oğuz, K.K., Sentürk, S. and Uluğ, B. (2009) Antidepressant effect detected on proton magnetic resonance spectroscopy in drug-naïve female patients with first-episode major depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **63**, 350-356.  
[doi:10.1111/j.1440-1819.2009.01951.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01951.x)
- [34] Wang, Y., Jia, Y., Xu, G., Ling, X., Liu, S. and Huang, L. (2012) Frontal white matter biochemical abnormalities in first-episode, treatment-naïve patients with major depressive disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Affective Disorders*, **136**, 620-626.  
[doi:10.1016/j.jad.2011.10.020](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.020)
- [35] Portella, M.J., de Diego-Adeliño, J., Gómez-Ansón, B., Morgan-Ferrando, R., Vives, Y., Puigdemont, D., Pérez-Egea, R., Rusalleda, J., Álvarez, E. and Pérez, V. (2011) Ventromedial prefrontal spectroscopic abnormalities over the course of depression: a comparison among first episode, remitted recurrent and chronic patients. *Journal of Psychiatric Research*, **45**, 427-34.  
[doi:10.1016/j.jpsychires.2010.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.08.010)



- [36] Hasler, G., van der Veen, J.W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J. and Drevets, W.C. (2007) Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, **64**, 193-200.  
[doi:10.1001/archpsyc.64.2.193](https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.193)
- [37] Horn, D.I., Yu, C., Steiner, J., Buchmann, J., Kaufmann, J., Osoba, A., Eckert, U., Zierhut, K.C., Schiltz, K., He, H., Biswal, B., Bogerts, B. and Walter, M. (2010) Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression - the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. *Frontiers in System Neuroscience*, **4**, 1-10.
- [38] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (1994) American Psychiatric Press.
- [39] Derogatis, L.R. (1997) SCL-90R: Administration, scoring and procedures manual for the revised version. John Hopkins University, School of Medicine.
- [40] Hamilton, M. (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British Journal of Social and Clinical Psychology*, **6**, 278-96.  
[doi:10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x](https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x)
- [41] Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. and Erbaugh J. (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, **4**, 561- 571.  
[doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004)
- [42] Provencher, S. (2009) LCMoDel and LCMgui User's Manual.  
<http://s-provencher.com/pub/LCMoDel/manual/manual.pdf>.
- [43] Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Liao, J., Zhong, M., Wang, W. and Yao, S. (2012) Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naive major depression patients. *Biological Psychiatry*, **71**, 611-617.  
[doi:10.1016/j.biopsych.2011.10.035](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.035)
- [44] Davanzo, P., Yue, K., Thomas, M.A., Belin, T., Mintz, J., Venkatraman, T.N., Santoro, E., Barnett, A. and McCracken, J. (2003) Proton magnetic resonance spectroscopy of bipolar disorder versus intermittent explosive disorder in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*, **160**, 1442-1452.  
[doi:10.1176/appi.ajp.160.8.1442](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1442)