

Cintia de Azevedo Marques Périco

**Ressonância magnética estrutural em pacientes com transtorno afetivo
com características psicóticas avaliados no primeiro contato com
serviço de saúde mental**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
de título de Doutor em Ciências
Área de Concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

São Paulo

2007

Dedicatória

Aos meus pais que fizeram ser quem eu sou,
Às minhas fantásticas irmãs e irmão que simbolizam nossa união,
À minha filha, Manuela, que dá razão à minha vida,
E ao meu marido, Milton, que sempre me levou adiante com sua energia, garra e amor.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho que conseguiu, com sua brilhante astúcia, conhecimento, profissionalismo e ética, ajudar a trilhar meu caminho como profissional e pessoa.

Ao Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade que sempre representou um reforço positivo para minhas atitudes, uma lição de otimismo e paciência.

Ao Prof. Dr. Jair C. Soares que foi muito presente na minha garra por dar um passo à frente.

Ao Fábio Duran que foi um grande companheiro no laboratório e muito me ensinou sobre a vida informatizada, bem como toda a equipe do LIM-21.

À Maristela Spanguero pela enorme competência na coleta de dados.

À Dra. Tânia Ferraz Alves pelo carinho em ajudar nas “grandes” orientações.

Ao Dr. Danilo A. Baltieri pela amizade e brilhantes aulas de estatística.

Aos pacientes e controles saudáveis, e seus familiares, que participaram do estudo, bem como os pacientes que nos procuram e nos ensinam a cada dia mais.

Às amigas de vida, Flávia Salmazo, Graciela Andrade, Cíntia Forner e Carla Bobbio que sempre acreditaram em mim.

Às minhas amigas Nádia Franchini Garcia e Soraya Franchini Carlone pelo apoio financeiro em minha formação como médica.

Ao Prof. Dr. Walton Nosè por me proporcionar uma nova “visão”.

À Ana Paula Moretti de Moraes pelas incansáveis aulas de língua inglesa.

À Suzana Grunspum pela brilhante competência em colocar-me no eixo.

À toda a minha família que me ajudou a entender todas as fases da vida e serão uma lição eterna.

À Eliza Fukushima pela ajuda e cooperação.

Ao apoio financeiro do *Wellcome Trust* para a realização da pesquisa de Primeiro Episódio Psicótico em região de São Paulo, o que sem este não seria possível meu projeto de doutoramento.

Aos meus grandes amores, Milton e Manuela, que souberam entender minha ausência sustentada pelo amor.

Ao meu irmão Celso de Azevedo Marques, e cunhado, Nilton Ferreira Lobo, que abriram a porta para a Medicina.

Ao Prof. Dr. Eduardo Iaconi e Dra. Iara Azevedo que me ensinaram Psiquiatria.

À Maria de Lourdes de Azevedo Marques e Enéas de Azevedo Marques que ensinaram que o conhecimento é eterno, dentro da simplicidade de suas formações educacionais.

Sumário

Lista de Siglas	1
Lista de Figuras	3
Listas de Tabelas	5
Resumo	7
Abstract	9
1.Introdução	10
1.1. Os transtornos do humor com características psicóticas	12
1.2. Alteração de estruturas cerebrais como determinantes de psicose	15
1.3. Neuroimagem dos transtornos afetivos	16
1.4. Neuroimagem dos transtornos afetivos com características psicóticas	21
1.5. Diferenças volumétricas entre grupos de pacientes portadores de esquizofrenia e afetivos psicóticos	22
1.6. Diferenças volumétricas entre grupos com TAB e DMU	24
1.7. Mecanismos neuroquímicos subjacentes às alterações estruturais cerebrais de pacientes com Transtornos do Humor	27
1.8. Estudos de neuroimagem de base epidemiológica	29
2. Objetivos do projeto	31
3. Materiais e Métodos	33
3.1. Desenho do estudo	33
3.2. Seleção do grupo de pacientes	34
3.3. Exclusão de pacientes após seguimento de um ano	35

3.4. Subdivisão do grupo de pacientes	35
3.5. Seleção do grupo controle	36
3.6. Avaliação das características clínicas dos grupos de pacientes e dos controles assintomáticos	37
4. Aquisição e Análise de imagens de RM estrutural	38
4.1. Aquisição das imagens	38
4.2. Avaliação qualitativa das imagens	39
4.3. Avaliação quantitativa das imagens	39
4.4. Confiabilidade das imagens adquiridas em aparelhos de RM diferentes.....	44
4.5. Análise estatística das imagens	44
5. Resultados	47
5.1. Características clínicas e sócio-demográficas da população estudada	47
5.2. Achados da investigação de confiabilidade	52
5.3. Achados de neuroimagem	52
5.3.1. Comparações volumétricas entre o grupo total de pacientes com transtorno do humor e controles normais	53
5.3.2. Comparações volumétricas entre os subgrupos de pacientes com transtorno do humor (unipolares e bipolares) com controles normais	57
5.3.3. Comparações volumétricas entre os subgrupos de pacientes com transtorno do humor (unipolares e bipolares) com controles normais que não faziam uso de substâncias psicoativas	64

5.3.4. Comparações volumétricas entre os pacientes com transtornos afetivos que estavam em uso de medicação	68
5.3.5. Correlação entre alteração volumétrica de substância cinzenta e características clínicas no grupo de pacientes	71
6. Discussão	75
6.1. Achados em córtex frontal	76
6.2. Achados em áreas límbicas	79
6.3. Interpretação dos achados em função da gravidade de sintomas afetivos ou características psicóticas	80
6.4. Alterações pré-frontais e temporais mediais e a vulnerabilidade para sintomas psicóticos nos transtornos do humor	82
6.5. Comparação entre DMU e TAB	83
6.6. Influência Medicamentosa e de substâncias psicoativas nos achados	84
6.7. Impacto do uso de desenho epidemiológico	86
6.8. Limitações Metodológicas	87
6.9. Conclusões	89
7. Referências Bibliográficas	90

Siglas

AAL – *automatic anatomical labeling*

AC-PC – linha de orientação comissura anterior- comissura posterior

AHV – ácido homovanílico

ANOVA – análise de variância

AUDIT – Teste para identificação de transtorno mental induzido pelo álcool

BA – Área de Brodmann

CID-10 – Código Internacional de Doenças – 10ª. Edição.

DP – desvio padrão

DMU – Depressão Maior Unipolar

DSM –IV – Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4th edition, American Psychiatry Association)

ECT – Eletroconvulsoterapia

FWE – correção para comparações múltiplas (*family-wise error*)

HRSD – Escala de Hamilton para Depressão

ICC – Coeficiente de Correlação Intra-classe

MMSE – Mini-exame do estado mental

MNI – molde internacional do programa SPM do instituto Neurológico de Montreal

PANSS – Escala para sintomas positivos e negativos

PET – Tomografia Computadorizada por emissão de pósitrons

RM – Ressonância Magnética

RMf – Ressonância Magnética Funcional

SCID – Entrevista Clínica Estruturada baseada no DSM-IV

SNC – Sistema Nervoso Central

SPECT – Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único

SPM – Programa estatístico de mapa paramétrico

SVC – correção para volumes restritos

TAB – Transtorno Afetivo Bipolar

TC – Tomografia Computadorizada

TCE – Traumatismo Crânio Encefálico

VBM – Morfometria baseada no voxel

YMRS – Escala de Young para Mania

5-HT – serotonina

Lista de figuras

Figura 1: Fluxograma de processamento das imagens de RM para geração dos moldes probabilísticos.

Figura 2: Fluxograma de processamento das imagens de RM utilizando o protocolo da morfometria baseada no voxel otimizado.

Figura 3. Mapas estatísticos e representação anatômica dos focos onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com transtornos do humor versus controles normais.

Figura 4: Mapas estatísticos e representação anatômica dos focos onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com DMU versus controles normais.

Figura 5: Mapas estatísticos e representação anatômica do foco onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com DMU versus pacientes com TAB.

Figura 6. Mapas estatísticos e representação anatômica dos focos onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com DMU versus controles normais que não faziam uso de substância psicoativa.

Figura 7. Mapas estatísticos e representação anatômica do foco onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com TAB medicados versus pacientes com TAB não medicados.

Figura 8. Mapas estatísticos e representação anatômica dos focos onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com transtorno afetivo (n=46) na correlação positiva com PANSS-P.

Figura 9: Mapas estatísticos e representação anatômica dos focos onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com DMU (n=20) na correlação positiva com HRSD.

Lista de tabelas

Tabela 1. Dados sócio-demográficos e clínicos entre no grupo de pacientes com transtorno afetivo (unipolares e bipolares) e no grupo controle.

Tabela 2. Características clínicas do grupo de pacientes.

Tabela 4. Localização dos focos de diminuições volumétricas de substância cinzenta nos pacientes com transtorno afetivo (n=46) versus controles normais (n=62).

Tabela 5. Localização dos focos de diminuições volumétricas de substância cinzenta nos pacientes com DMU (n=20) versus controles normais (n=62).

Tabela 6. Localização do foco de diminuição volumétrica de substância cinzenta nos pacientes com DMU (n=20) versus pacientes com TAB (n=26).

Tabela 7. Localização dos focos de diminuição volumétrica de substância cinzenta nos pacientes com DMU (n=17) versus controles normais (n=54) que não faziam uso de substância psicoativa.

Tabela 8. Localização do foco de diminuição volumétrica de substância cinzenta nos pacientes com TAB medicados (n=15) versus pacientes com TAB não medicados (n=11).

Tabela 9. Localização dos focos de correlação entre volume de substância cinzenta e características clínicas dos pacientes com transtornos do humor.

Resumo

Os transtornos afetivos são altamente prevalentes dentre os transtornos mentais, principalmente Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) e Depressão Maior Unipolar (DMU), apresentando altas taxas de morbi-mortalidade. Estudos prévios de Ressonância Magnética (RM) têm identificado anormalidades estruturais cerebrais em indivíduos com TAB e DMU quando comparados a controles normais. Entretanto, nenhum destes estudos foi realizado a partir da comparação direta entre pacientes com DMU e TAB de início recente, nem comparou separadamente tais grupos com amostras representativas de controles assintomáticos provenientes de mesma região geográfica. No presente estudo, definimos *a priori* que regiões do circuito córtico-límbico-talâmico-estriatal estariam alteradas quando comparados indivíduos com TAB, DMU e controles normais diretamente entre si, em amostra de pacientes com quadros graves de sintomatologia psicótica e pareada com controles normais selecionados na mesma área geográfica dos pacientes. Foram selecionados 46 pacientes (20 com DMU e 26 com TAB) que tiveram contato pela primeira vez com serviço de saúde mental após início de sintomas psicóticos e 62 controles normais. Tanto pacientes quanto controles foram submetidos à RM em aparelho de 1,5 Tesla. Os diagnósticos foram baseados no DSM-IV e confirmados após 1 ano da realização da RM. As imagens foram analisadas pelo método automatizado de processamento denominado morfometria baseada no voxel (*voxel-based morphometry*). A comparação entre os grupos mostrou redução significativa de substância cinzenta regional em pacientes com DMU comparados aos controles ($p < 0,05$, corrigido para comparações múltiplas) em duas regiões cerebrais selecionadas *a priori*: córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) bilateralmente e giro parahipocampal posterior esquerdo. Na comparação direta entre pacientes com DMU e TAB encontramos uma redução de substância cinzenta de CPF DL direito em pacientes com DMU, como tendência a significância estatística ($p < 0,10$, corrigido para comparações múltiplas). Nossos achados mostram que anormalidades volumétricas de CPF DL e região temporal medial estão presentes em pacientes com DMU em primeiro episódio psicótico, mas não em pacientes com TAB com gravidade de sintomas semelhante.

Descritores: Transtorno depressivo, Transtorno bipolar, Transtornos psicóticos, Imagem por Ressonância Magnética, córtex pré-frontal, giro para-hipocampal.

Abstract

Affective disorders are highly prevalent mental disorders, mainly Major Depressive Disorder (MDD) and Bipolar Disorder (BD), with high morbidity and mortality rates. Previous morphometric magnetic resonance imaging (MRI) studies have identified brain volumetric abnormalities in samples of subjects suffering from MDD or BD. However, none of these have conducted direct brain volume comparisons between patients with recent-onset MDD and BD, nor contrasted them separately against representative groups of asymptomatic controls recruited from exactly the same environment. In the present study, we defined *a priori* that brain regions involved in cortico-limbic-thalamic-striatal circuits would present volume abnormalities when comparing subjects with MDD and BD with psychotic features, in their first contact with the health care system in Brazil, and a control sample of next-door asymptomatic neighbors. Forty-six patients (20 MDD and 26 BD) and 62 controls were examined with MRI, using an equipment of 1.5 Tesla. Diagnoses were based on DSM-IV, and confirmed one year after scanning. Image processing was conducted using voxel-based morphometry methods. Between-group comparisons showed significant regional gray matter deficits in MDD subjects relative to controls ($p < 0.05$, corrected for multiple comparisons), involving two brain regions where abnormalities in mood disorder patients had been predicted *a priori*: the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) bilaterally and the left posterior parahippocampal gyrus. In the direct comparison between MDD and BD patients, the right-sided finding of decreased DLPFC gray matter in the former group retained trend levels of significance ($p < 0.10$ corrected). Our findings indicate that significant structural abnormalities of the DLPFC and medial temporal region are present in patients with MDD in their first episode with psychotic features, but not in BD subjects with symptoms of similar severity.

Descriptors: Depressive Disorder, Bipolar Disorder, Psychotic disorders, Magnetic Resonance Imaging, prefrontal cortex, parahippocampal gyrus.

1. **Introdução**

Os transtornos afetivos caracterizam-se por uma alteração psicopatológica do humor ou afeto que varia em um espectro entre a depressão e a euforia, sendo transtornos mentais com alta prevalência e altas taxas de mortalidade e de morbidade. O humor é um tom emocional persistente, percebido ao longo de uma linha contínua de triste a alegre. Suas variações ficam caracterizadas como transtorno quando ocorrem sentimentos anormais de depressão ou euforia, dependendo de sua intensidade e persistência (CID-10).

No Episódio Depressivo Maior os sintomas e sinais proeminentes são: humor polarizado para depressão, tristeza, isolamento social, anedonia, irritabilidade, insônia ou hipersônia, anorexia ou hiperfagia, adinamia, dificuldade de concentração, lentificação psicomotora, queixas somáticas e diminuição da libido. A presença de história de um ou mais episódios depressivos maiores ao longo da vida caracteriza o chamado Transtorno Depressivo Maior ou Depressão Maior Unipolar (DMU) (“Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – 4th - DSM –IV”).

Já no Episódio Maníaco, o humor está polarizado para expansão, comportamento desinibido, auto-estima inflada ou grandiosidade, insônia, pensamento acelerado ou fuga de idéias, aceleração psicomotora, gastos financeiros excessivos, hipersexualidade e pressão por falar. Quando encontramos em um indivíduo critérios para episódio maníaco oscilando com um ou mais episódios depressivos, diagnosticamos a síndrome como

Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) (“Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – 4th - DSM –IV”).

O TAB e a DMU representam os dois principais transtornos do humor, porém suas etiologias e fisiopatologias ainda não são bem compreendidas. (Kameyama et al 2006). Dada a importância dos transtornos afetivos, a Organização Mundial de Saúde, categoriza o DMU como a quarta causa de incapacitação, e estima-se que em 2020 seja a segunda (Murray and Lopez 1997a; Murray and Lopez 1997b). Assim, o entendimento de sua natureza crônica é a chave para o desenvolvimento de mais informações a respeito de sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

Através do DSM-IV (“Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – 4th - DSM –IV”), publicado em 1994 pela Associação Psiquiátrica Americana (*American Psychiatric Association, APA*), fazemos o diagnóstico de transtornos mentais pela presença ou ausência de conjuntos de determinados sintomas e sinais, sendo os transtornos afetivos divididos em 3 partes. Na primeira parte estão os Episódios de Humor, que se referem a um conjunto de sinais e sintomas de depressão ou expansão do humor e são: Episódio Depressivo Maior, Episódio Hipomaníaco, Episódio Maníaco e Episódio Misto . Na segunda parte estão os Transtornos do Humor, ou seja, ocorrência de 1 ou mais episódios constantes na primeira parte, ou transtornos persistentes como distímia (humor deprimido persistente por 2 anos ou mais) e ciclotimia (alternância de sintomas hipomaníacos e distímicos por 2 anos ou mais). E na terceira parte estão os Especificadores, que descrevem o episódio atual ou recorrências, dependendo da gravidade em leve, moderada ou grave, e se grave, com ou sem sintomas psicóticos, em remissão parcial ou total. O Episódio Depressivo, especificado como grave com sintomas

psicóticos, ainda poderá ser descrito com características psicóticas congruentes ou incongruentes com o humor.

O diagnóstico de transtorno do humor pode ser feito também pela Classificação Internacional de Doenças, elaborada pela Organização Mundial de Saúde, atualmente em sua décima revisão (CID-10), dividindo-os em: Episódio Maníaco com ou sem sintomas psicóticos, Episódio Depressivo com ou sem sintomas psicóticos, TAB, Transtorno Depressivo Recorrente e Transtornos Persistentes do Humor (distímia e ciclotímia).

1.1 . Os transtornos do humor com características psicóticas

Em episódios de alteração do humor para depressão ou euforia, o indivíduo pode apresentar, também, uma perda da capacidade de distinguir fantasia de realidade, distorcendo percepções do mundo e dos próprios pensamentos. Estes sintomas são caracterizados como sintomas psicóticos, observados clinicamente como delírios e alucinações (Benazzi 1999).

A presença de sintomas psicóticos nos transtornos afetivos indicam a gravidade do transtorno mental, reservando seu prognóstico (Benazzi 1999). Além disto, quando da presença de sintomas psicóticos, a diferenciação clínica entre os diversos transtornos mentais funcionais é difícil (como Transtorno Psicótico Esquizofreniforme, Transtorno Esquizoafetivo e Esquizofrenia), principalmente no primeiro episódio da doença ou no primeiro contato com serviço de saúde (Husted et al 1995; Marshall et al 2005). Guze et al. (1975) (Guze et al 1975) encontraram que pacientes bipolares primários apresentaram

delírios e alucinações em 53% dos casos, e pacientes unipolares primários apresentaram sintomas psicóticos em 17 % dos casos.

Estudos sugerem que a Depressão Psicótica Unipolar teria uma fisiopatologia distinta da Depressão Unipolar sem sintomas psicóticos (Charney and Nelson 1981; Schatzberg and Rothschild 1992a), estando associada com sintomas graves, curso prolongado, baixa resposta ao tratamento, mais sintomas residuais e altas taxas de recaída (Nelson et al 1984).

Além de apresentar características clínicas particulares, os transtornos do humor com características psicóticas podem também estar associados a alterações biológicas específicas. No campo da neurobiologia, por exemplo, dosagens verificando a função serotoninérgica apontam para maior atividade da monoaminoxidase plaquetária e aumento de metabólitos de serotonina (5-HT) no líquido e em plaquetas de pacientes com depressão psicótica quando comparados com pacientes com depressão sem estas características (Schatzberg and Rothschild 1992b).

Alterações dopaminérgicas são investigadas na compreensão dos delírios nos Episódios Depressivos com características psicóticas. Esta hipótese baseia-se na melhor resposta terapêutica das depressões psicóticas a neurolépticos associados aos antidepressivos e eletroconvulsoterapia (ECT) (Schwartz and Brotman 1992).

Sweeney et al. (Sweeney et al 1978) reportaram que o aumento do ácido homovanílico (AHV), metabólito da dopamina, no líquido de pacientes com depressão com características psicóticas, após administração de probenecide (que bloqueia o transporte de AHV para fora do líquido céfalo-raquidiano), era maior do que o verificado em outras depressões (Aberg-Wistedt et al 1985; Agren and Terenius 1985). Estudo que

avaliou o papel da dopamina na gravidade das depressões e sua relação com sintomas psicóticos replicou o achado de aumento na função dopaminérgica nas depressões psicóticas, não encontrando relação entre a gravidade do quadro depressivo e as concentrações de AHV plasmático (Mazure et al 1987).

Estudos dosando a enzima que converte dopamina em noradrenalina (dopamina beta hidroxilase) encontraram-na diminuída no plasma de pacientes com depressão psicótica, em relação aos seus níveis em outros transtornos depressivos (Sapru et al 1989). Porém, níveis rebaixados desta enzima conversora são encontrados em depressões psicóticas unipolares, mas não em depressões psicóticas bipolares (Schatzberg and Rothschild 1992a).

Além disto, nas depressões com características psicóticas parece existir uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, pois o teste de supressão de cortisol com dexametasona foi particularmente baixo neste subtipo particular de transtorno depressivo (Asnis et al 1992; Coryell and Tsuang 1992; Duval et al 2006). Já estudo que avaliou indivíduos com alto risco para desenvolver psicose, encontrou relação positiva com experiências extressantes de vida e nível de cortisol plasmático, bem como com níveis de depressão e ansiedade, porém não encontrou relação significativa com sintomas psicóticos (Thompson et al 2007).

Tendo como referência estas particularidades, propõe-se que os transtornos afetivos com sintomas psicóticos seja um subgrupo distinto dentro dos transtornos do humor, com características próprias e importância particular (Lattuada et al 1999). Assim sendo, entender a fisiopatologia dos transtornos do humor com características psicóticas adquire importância ainda maior.

1.2. Alteração de estruturas cerebrais como determinantes de psicose.

A neurobiologia dos sintomas psicóticos não é muito compreendida. Estudos de neuroimagem de indivíduos com transtornos psicóticos crônicos demonstram anormalidades estruturais anatômicas, mais consistentes, em córtex pré-frontal (principalmente giro frontal inferior e medial esquerdo), córtex temporal superior e complexo amígdala-hipocampo (Honea et al 2005). Porém, há controvérsias se estes achados são secundários ao curso da doença ou se já estão presentes desde o início dos sintomas, aumentando a importância da realização de estudos para análise destas estruturas cerebrais de pacientes em primeiro episódio psicótico.

Uma outra estratégia é estudar populações de indivíduos que possuam alto risco para o desenvolvimento de psicose, que contribuirá para a elucidação de respostas a estas questões. Anormalidades de substância cinzenta em indivíduos com sintomas prodrômicos para o desenvolvimento de psicose são evidenciadas em estudos com populações de risco para o desenvolvimento de transtornos psicóticos, principalmente em estruturas cerebrais como lobo temporal medial, lobo frontal e giro do cíngulo (Pantelis et al 2007). Estes achados favorecem a hipótese que estas alterações anatômicas possam ser as primeiras expressões de um transtorno mental maior.

Wood et al. (2003), em estudo de Ressonância Magnética (RM) de indivíduos com sintomas prodrômicos para o desenvolvimento de psicose, fizeram 2 comparações, uma em corte transversal dos indivíduos antes de desenvolverem sintomas e outra após desenvolvimento dos sintomas psicóticos. Na primeira, encontraram redução de substância cinzenta em córtex temporal medial, temporal lateral, frontal e giro do cíngulo

nos indivíduos que desenvolveram psicose antes do aparecimento dos sintomas. No estudo longitudinal, após 12 meses, encontraram redução de substância cinzenta em giro parahipocampal, giro fusiforme, córtex órbito-frontal, giro do cíngulo e cerebelo dos indivíduos que desenvolveram psicose, comparados com os que não desenvolveram.

1.3. Neuroimagem dos transtornos afetivos

A fisiopatologia dos transtornos afetivos vem sendo extensivamente investigada através de métodos, cada vez mais precisos, de neuroimagem. Em meados de 1980, a investigação de anormalidades anatômicas cerebrais era feita pela tomografia computadorizada (TC). Porém, gradativamente, esta passou a ser substituída pela ressonância magnética (RM), um método com maior resolução das imagens e que permite medidas volumétricas mais precisas de regiões e estruturas do Sistema Nervoso Central (SNC). Recentemente, as técnicas de neuroimagem estrutural passaram a ser complementadas pelas técnicas funcionais, como Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT), Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (Positron Emission Tomography - PET) e Ressonância Magnética Funcional (RMf).

O primeiro estudo de neuroimagem em transtornos afetivos foi realizado em 1980, quando indivíduos deprimidos foram submetidos à TC de crânio, evidenciando aumento dos ventrículos laterais quando comparados com indivíduos normais (Jacoby and Levy 1980). Posteriormente este achado foi confirmado por mais 8 estudos (Alexopoulos et al

1992; Dolan et al 1985; Rossi et al 1987; Shima et al 1984; Shiraishi et al 1992; Targum et al 1983; Vita et al 1988; Wurthmann et al 1995). Quando comparados indivíduos com TAB com controles normais, os achados foram aumento da razão ventrículo-cérebro em alguns estudos (Andreasen et al 1990; Nasrallah 1982; Pearlson and Veroff 1981), e aumento do terceiro ventrículo em outros (Dewan et al 1988; Schlegel and Kretzschmar 1987). Elkis et al. (1995), realizaram meta-análise com estudos de TC de pacientes deprimidos, e evidenciaram que estudos encontraram alargamento ventricular e atrofia de sulcos corticais de indivíduos deprimidos comparados a controles normais. Este mesmo grupo, em estudo posterior evidenciou alargamento ventricular em pacientes deprimidos comparados a controles normais. (Elkis et al 1996; Elkis et al 1995)

Com o desenvolvimento da RM, pode-se fazer a diferenciação entre substância branca e cinzenta, e os estudos passaram a focalizar as estruturas que estariam envolvidas na regulação do humor. Estas estruturas incluiriam lobo frontal (mais especificamente córtex pré-frontal), lobo temporal (particularmente complexo amígdala-hipocampo), e gânglios da base.

Alguns estudos acharam diminuição do lobo frontal total e do córtex pré-frontal subgenual em indivíduos com DMU quando comparados com controles normais e esquizofrênicos (Coffey et al 1993; Coffman et al 1990; Drevets et al 1997; Hirayasu et al 1999; Krishnan et al 1992; Kumar et al 2000; Kumar and Miller 1997; Lai et al 2000). Lai et al. (2000) (Lai et al 2000) encontraram redução do córtex órbito-frontal bilateral em pacientes deprimidos, e estudos subseqüentes confirmaram tal achado (Ballmaier et al 2004; Lacerda et al 2004)

Em pacientes com TAB, o envolvimento do lobo frontal é menos evidente. Estudos encontraram diminuição do córtex pré-frontal subgenual em portadores de TAB (Coffman et al 1990; Drevets et al 1997; Hirayasu et al 1999). Entretanto, Strakowski et al. não encontraram alterações no lobo frontal em pacientes com TAB comparados a controles normais, talvez porque a amostra incluía pacientes em primeiro episódio maníaco (Strakowski et al 1999).

O lobo temporal medial, com suas principais estruturas, amígdala, hipocampo e giro-parahipocampal, constitui elemento importante na fisiopatologia dos transtornos do humor. Alguns estudos demonstram diminuição do volume do lobo temporal em pacientes deprimidos comparados com indivíduos com TAB e controles normais (Altshuler et al 1991; Hauser et al 1989) Porém, outros estudos identificaram aumento do lobo temporal esquerdo (Harvey et al 1994). Pearlson et al. (1997) (Pearlson et al 1997) encontraram diminuição do volume da amígdala em indivíduos com TAB comparados com esquizofrênicos e controles normais.

Estruturas cerebrais como núcleo caudado, globo pálido e putamen estão também relacionadas com a modulação do afeto. Em estudos utilizando-se a RM, diversos autores encontraram diminuição do volume do putamen e núcleo caudado de pacientes com DMU quando comparados com indivíduos normais (Husain et al 1991; Krishnan et al 1992; Parashos et al 1998) . Um estudo com pacientes com TAB encontrou aumento do volume do núcleo caudado bilateralmente, apenas em homens (Aylward et al 1994).

Acredita-se que o cerebelo pode também estar envolvido em conexões com estruturas do sistema límbico e tronco cerebral relacionadas a modulação do humor. Usando RM, DelBello et al. (1999) (DelBello et al 1999) relataram diminuição da região

do vermis cerebelar em pacientes com mania recorrente comparados com pacientes com o primeiro episódio maníaco. Em pacientes com DMU, foi encontrada diminuição do volume do tronco cerebral e cerebelo quando comparados a controles normais.

Ultimamente, uma região que vem sendo muito estudada é o tálamo. Acredita-se que esta estrutura esteja relacionada a fisiopatologia de transtornos mentais, como a esquizofrenia e transtornos afetivos, uma vez que está envolvida em processos cognitivos, como a atenção (Soares and Mann 1997a). Em um estudo de RM realizado em 1999, o volume talâmico estava maior em pacientes com TAB comparados com controles (Strakowski et al 1999). Já, Drevets et al (1992)(Drevets et al 1992) e Buchsbaum et al. (1997)(Buchsbaum et al 1997) observaram em estudo de PET e SPECT alteração do metabolismo de glicose e fluxo sanguíneo cerebral no tálamo medial de pacientes com DMU.

Outra abordagem que tem sido usada em estudos de neuroimagem dos transtornos do humor é o agrupamento de sintomas depressivos em fatores e correlacionando a gravidade dos mesmos com índices de atividade funcional em regiões cerebrais específicas(Graff-Guerrero et al 2004; Segawa et al 2006). Em estudo de SPECT, recentemente realizado pelo nosso grupo de pesquisa, utilizamos a estratégia de agrupar os principais itens HRSD em fatores, baseados em estudo prévio (Fleck et al 2004), que representavam a intensidade dos diferentes sintomas da Síndrome Depressiva Maior. A amostra deste estudo foi selecionada a partir de indivíduos que preenchiam critérios para DMU com sintomas graves (score da HRSD >20), e tiveram seus sintomas divididos em fatores, como humor deprimido, insônia, ansiedade e cognição, sendo este último fator proveniente de score do Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) (Tombaugh and

McIntyre 1992). A intensidade do humor deprimido e insônia foram inversamente correlacionados com o fluxo sanguíneo cerebral em: amígdala, núcleo lentiforme e giro parahipocampal; e cíngulo anterior, claustrum e ínsula, respectivamente. Enquanto, intensidade do humor deprimido, ansiedade e déficits cognitivos estiveram diretamente correlacionados com o fluxo sanguíneo cerebral em: córtex parietal; giro pré-central e córtex orbitofrontal; e córtex orbitofrontal e núcleo lentiforme, respectivamente(Perico et al 2005).

Em síntese, nos últimos anos, os estudos de neuroimagem têm mostrado diferenças significativas entre estruturas cerebrais de voluntários normais comparados com indivíduos que apresentam transtornos afetivos, possibilitando postular a existência de circuitos neuroanatômicos envolvidos na modulação do humor. Nestes circuitos estariam envolvidas estruturas cerebrais como córtex pré-frontal, tálamo, complexo amígdala-hipocampo, gânglios da base e cerebelo. Assim, anormalidades que envolvam estas regiões cerebrais podem estar relacionadas à fisiopatologia dos transtornos afetivos.

Por outro lado, a literatura de RM existente no assunto e os estudos são relativamente contraditórios. Os achados conflitantes podem ser explicados pela utilização de protocolos variáveis de aquisição de imagens de RM e uso de amostras com tamanho reduzido. Além disso, são heterogêneas as técnicas usadas para quantificação de volume de estruturas cerebrais e para análise estatística das imagens, variando desde a utilização de métodos de delineamento manual das regiões de interesse (*regions of interest*; ROI) até, mais recentemente, o uso de métodos automatizados de morfometria baseada no voxel (MBV) (“*voxel based morphometry*”)(Good et al 2001). A utilização cada vez mais frequente de métodos automatizados para análise das imagens de RM

favorece uma melhor comparação entre os estudos existentes na área que empregam este tipo de técnica.

1.4. Neuroimagem dos transtornos afetivos com características psicóticas

Há poucos estudos de neuroimagem até a presente data que tenham procurado investigar correlatos cerebrais de sintomas psicóticos nos transtornos do humor.

Recentemente, um estudo utilizando SPECT evidenciou que o fluxo sanguíneo cerebral estava diminuído no córtex da ínsula bilateral e córtex sub-genua em pacientes deprimidos psicóticos com longa história de doença quando comparados com pacientes deprimidos não psicóticos e controles normais (Skaf et al 2002).

Em estudo de RM, O'Brien et al.(O'Brien et al 1997) comparou 39 pacientes com DMU com sintomas psicóticos e 22 pacientes com DMU sem sintomas psicóticos, e encontrou que pacientes deprimidos com sintomas psicóticos apresentaram maiores fatores de risco vascular quando comparados aos não psicóticos, bem como menor tempo de história de doença e melhor resposta ao tratamento com ECT, porém não houve diferença estatisticamente significativa no volume do lobo temporal destes indivíduos.

Postula-se que disfunções nos gânglios da base e suas conexões com o córtex estariam relacionados com a fisiopatologia de sintomas psicóticos, que podem existir tanto nos transtornos afetivos (mania e depressão), quanto na esquizofrenia e outras psicoses funcionais. Pearlson et al. (1993) realizou um estudo de mapeamento de receptores dopaminérgicos com PET em indivíduos com TAB psicóticos e não-

psicóticos, evidenciando um aumento significativo de receptores D2 dopaminérgicos no corpo estriado(Pearlson et al 1993).

Apesar de pouco numerosos, os estudos acima sugerem que pode haver diferenças na estrutura e/ou funcionamento de regiões cerebrais específicas como córtex pré-frontal, giro do cíngulo e região dorso-estriatal em grupos de pacientes com diagnóstico de transtorno afetivo psicótico comparados com não-psicóticos. Estes achados reforçam a noção que os transtornos do humor com sintomas psicóticos podem configurar um subgrupo distinto (Lattuada et al 1999; Liddle 1992).

1.5. Diferenças volumétricas entre grupos de pacientes portadores de esquizofrenia e afetivos psicóticos.

Estudos em primeiro episódio psicótico, que diferenciem pacientes com psicose afetiva de pacientes com psicose esquizofreniforme, favorecem uma melhor elucidação da fisiopatologia dos sintomas psicóticos, e ajudam a entender se pacientes com psicose afetiva possuem características fisiopatológicas distintas dentro dos transtornos do humor.

Com relação a pesquisas usando RM, há um número pequeno de estudos que avaliaram pacientes em primeiro episódio psicótico. Um achado positivo foi a diminuição de substância cinzenta em 2 estudos de RM em pacientes no primeiro episódio psicótico comparados a controles normais (Lim et al 1996; Zipursky et al 1997). Estes estudos

utilizaram-se de indivíduos com diagnósticos de TAB, DMU e esquizofrenia, agrupados, o que impediu a diferenciação entre alterações cerebrais apresentadas por cada subgrupo.

Num dos poucos estudos de RM que fizeram a diferenciação diagnóstica entre esquizofrênicos, transtorno afetivo e controles normais, utilizando-se de indivíduos em primeiro episódio psicótico, foi encontrada diminuição do volume do córtex do cíngulo subgenuar somente em indivíduos com transtorno do humor com características psicóticas (Hirayasu et al 1999). No entanto, este estudo não incluiu um subgrupo de pacientes com transtorno afetivo não psicótico.

Estudos que comparam pacientes com psicose afetiva e esquizofrênicos entre si, evidenciam maiores alterações estruturais cerebrais em indivíduos com esquizofrenia em relação aos pacientes com transtorno afetivo.

Em estudo realizado por Hirayasu et al.(2001) utilizou-se uma amostra de 16 pacientes em primeiro episódio de esquizofrenia, 18 controles normais e 16 pacientes em primeiro episódio de psicose afetiva (Hirayasu et al 2001). Os autores encontraram redução significativa na substância cinzenta do lobo temporal medial de pacientes esquizofrênicos quando comparados com psicóticos afetivos. Porém, não foi realizada comparação entre cada um destes 2 grupos e controles normais.

Com achados semelhantes de alterações estruturais de substância cinzenta em pacientes portadores esquizofrenia, comparados a controles normais e pacientes com psicose afetiva, Kubicki et al.(2002) compararam 16 pacientes em primeiro episódio de esquizofrenia, 18 controles normais e 16 pacientes em primeiro episódio de psicose afetiva(Kubicki et al 2002). Foi identificada redução de substância cinzenta em giro temporal superior esquerdo e hipocampo esquerdo de psicóticos esquizofreniformes

comparados aos pacientes com psicose afetiva, já a comparação entre pacientes com psicose afetiva e controles normais não evidenciou alterações estruturais estatisticamente significativas.

Já Velakoulis et al. (2006) encontraram um aumento de substância cinzenta em amígdala direita de pacientes com primeiro episódio de psicose afetiva quando comparados com pacientes em primeiro episódio de outras psicoses. Em pacientes portadores de esquizofrenia crônica e primeiro episódio de esquizofrenia, estes mesmos autores encontraram de redução de substância cinzenta em hipocampo (Velakoulis et al 2006).

Estes achados reforçam a hipótese que as estruturas cerebrais envolvidas na fisiopatologia dos sintomas psicóticos afetivos e esquizofreniformes são distintas.

1.6. Diferenças volumétricas entre grupos com TAB e DMU.

Achados positivos de estudos de neuroimagem em transtornos afetivos sugerem que anormalidades morfométricas de estruturas cerebrais envolvidas na regulação do humor sejam diferentes para indivíduos com TAB e DMU (Brambilla et al 2004; Brambilla et al 2002; Caetano et al 2001; Dupont et al 1995; Holsboer 2005; Sassi et al 2003; Silverstone et al 2003; Strakowski et al 2002).

Nos transtornos do humor, postula-se que o circuito fronto-límbico-estriado-talâmico esteja envolvido na fisiopatologia dos sintomas afetivos, e disfunções neste circuito levariam a expressão de transtornos do humor (Baxter and Murray 2002; Beyer

and Krishnan 2002; Cardinal et al 2002; Phillips 2006; Seminowicz et al 2004; Soares and Mann 1997b; Strakowski et al 2000).

Estudos comparando pacientes com TAB e DMU diretamente entre si são escassos, e os já realizados até o momento não apresentam achados significativos na avaliação do córtex pré-frontal, sistema límbico e gânglios da base (Brambilla et al 2004; Caetano et al 2001; Sassi et al 2003; Sassi et al 2001; Silverstone et al 2003). As alterações estruturais, quando presentes, relacionam-se a alterações de substância branca, principalmente em pacientes com TAB. Já estudos que fizeram a comparação entre pacientes com TAB e DMU, a controles normais separadamente encontram alterações volumétricas tanto corticais quanto subcorticais (Strakowski et al 2002).

O córtex pré-frontal integrado ao complexo amígdala –hipocampo faz parte de um sistema neural que atua nos processo de funções emocionais e de decisão-ação (Baxter and Murray 2002; Cardinal et al 2002; Elliott et al 2000a; Elliott et al 2000b). O TAB e a DMU estão associados a alterações estruturais cerebrais, sendo as mais importantes localizadas no córtex pré-frontal. Para a DMU, os achados positivos na maioria dos estudos, de redução do volume do córtex pré-frontal, fortalece a hipótese do envolvimento desta estrutura na fisiopatologia deste transtorno (Bremner et al 2002; Coffey et al 1993; Drevets et al 1997; Hirayasu et al 1999; Krishnan et al 1992; Kumar et al 2000; Lai et al 2000). Já no TAB o envolvimento do córtex pré-frontal não é tão claro: um estudo recente de meta-análise, não encontrou alterações estruturais cerebrais regionais em pacientes com TAB comparados a controles normais (McDonald et al 2004).

Estruturas temporais mediais, como amígdala e hipocampo, bem como gânglios da base, apresentaram-se aumentadas em pacientes com TAB quando comparados a controles normais (Harvey et al 1994; Hauser et al 1989; Strakowski et al 2000; Swayze et al 1992). Já estas mesmas estruturas estavam diminuídas em indivíduos com DMU comparados a controles normais em alguns estudos (Bremner et al 2000; Greenwald et al 1997; Mervaala et al 2000; Sheline et al 1998; Sheline et al 1996; Steffens et al 2000). Achados de aumento dos volumes destas estruturas em pacientes com TAB e redução nos pacientes com DMU, estiveram associados com efeito medicamentoso, tempo e gravidade de doença (Pillay et al 1998; Vakili et al 2000).

O tálamo é outra estrutura do circuito anatômico cerebral potencialmente envolvida na fisiopatologia dos transtornos do humor, e estudos estruturais que avaliaram esta estrutura encontraram-na diminuída em pacientes esquizofrênicos em primeiro episódio psicótico (Crespo-Facorro et al 2007). Porém, outro estudo que comparou pacientes com DMU e TAB não observou alteração do volume talâmico (Caetano et al 2001)

Apesar do crescente interesse neste tipo de investigação, os estudos realizados nesta área apontam importantes limitações. Primeiramente, apenas 2 estudos realizados até o momento fizeram a comparação direta entre unipolares e bipolares avaliando o volume de substância cinzenta (Brambilla et al 2002; Caetano et al 2001). Além disto, estes estudos dedicaram-se especificamente a estruturas cerebrais como córtex pré-frontal e tálamo, respectivamente, sem observar se outras estruturas envolvidas na modulação do humor estariam alteradas. Por fim, as amostras dos respectivos estudos são pequenas e com pacientes com longo período de duração da doença. Não foi realizado, até hoje, nenhum estudo em primeiro contato de pacientes com transtornos afetivos, que fizesse a

comparação entre unipolares e bipolares, avaliando volume de substância cinzenta das estruturas cerebrais envolvidas na modulação do humor.

1.7. Mecanismos neuroquímicos subjacentes às alterações estruturais cerebrais de pacientes com Transtornos do Humor

A redução de estruturas anatômicas, bem como alterações nos seus padrões de atividade funcional, pode estar associada a processos destrutivos causados pelo transtorno afetivo. A associação de sintomas afetivos e a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal resultando em hipercortisolemia tem sido estudada há anos (Axelson et al 1993; Bremner et al 2007; Carroll et al 2007; Dubrovsky 1993; Maines et al 1999; Martignoni et al 1992; O'Brien et al 2004; Rupprecht et al 1989; Sheline 2000; Webster et al 2002). Tanto receptores esteróides de mineralocorticóides como de glicocorticóides estão presentes em alta concentração no hipocampo e no córtex frontal. Exposição prolongada a altas taxas de cortisol podem produzir disfunções neuronais com diminuição no metabolismo de glicose, diminuição da arborização dendrítica, e perda neuronal com morte celular no hipocampo de animais (Sapolsky 2000).

Vakili et al. (2000) avaliaram em estudo de neuroimagem 38 pacientes com DMU primária, comparados a 20 controles normais, e não encontraram diferença no volume do hipocampo destes indivíduos. Porém quando subdividiu-se o grupo de pacientes em respondedores e não respondedores ao tratamento com fluoxetina por 8 semanas, observou-se aumento no volume do hipocampo das mulheres que responderam ao

tratamento comparadas às que não responderam. Além disto, o volume do hipocampo em homens esteve relacionado com a intensidade basal de sintomas depressivos mensurados pela *Hamilton Rating Scale for Depression*(HRSD)(Hamilton 1960) (Vakili et al 2000). Este achado indica que fatores como gravidade da doença, sexo e resposta ao tratamento podem influenciar no volume hipocampal.

Reforçando o entendimento da fisiopatologia dos transtornos do humor, estudos de neuroimagem demonstram uma ação neurotrófica e neuroprotetora das medicações psicotrópicas. Atmaca et al. (2007)(Atmaca et al 2007) encontraram que pacientes bipolares não medicados apresentavam diminuição de cíngulo anterior e posterior, comparados com pacientes bipolares tratados com valproato e quetiapina, e controles normais. A ação de antidepressivos sobre o hipocampo foi demonstrada em estudo que avaliou a relação entre o volume do hipocampo de 38 indivíduos com depressão recorrente e o tempo de exposição ao tratamento com antidepressivos e controles, e evidenciou uma diminuição do volume hipocampal de indivíduos não tratados (Sheline et al 2003).

O conhecimento do mecanismo de ação de psicotrópicos favorece a compreensão dos circuitos cerebrais envolvidos no desenvolvimento dos sintomas afetivos, bem como o efeito dos medicamentos nas estruturas cerebrais. Para o melhor entendimento destes mecanismos, é necessário que novos estudos de neuroimagem estrutural sejam realizados, para avaliar o efeito dos medicamentos sobre as estruturas cerebrais, principalmente em pacientes com transtorno do humor.

1.8. Estudos de neuroimagem de base epidemiológica

Atualmente, os estudos de neuroimagem são numerosos, porém bastante heterogêneos, e a literatura existente conta com poucos estudos que tenham usado desenhos epidemiológicos. Os estudos com desenho epidemiológico permitem coletar dados de amostras grandes de indivíduos em primeiro episódio de doença, recrutar casos de área geográfica circunscrita e randomização de controles normais de mesma área de onde são provenientes os pacientes.

Salokangas et al. (2002), em estudo de base epidemiológica, encontraram redução do lobo frontal esquerdo em pacientes portadores de esquizofrenia comparados a controles normais, pacientes com depressão maior psicótica e não psicótica. Este estudo utilizou técnica de delineamento manual de regiões de interesse na análise de estruturas cerebrais em imagens de RM(Salokangas et al 2002).

Outro estudo com desenho epidemiológico, realizado em Londres, foi o *Aetiology and Ethnicity in Schizophrenia and Other Psychoses* (AESOP)(Dazzan et al 2005; Lappin et al 2006). Este estudo avaliou com a RM 81 indivíduos em primeiro episódio psicótico (esquizofrenia, afetiva e outras psicoses), e encontrou que pacientes com maior duração dos sintomas psicóticos apresentaram diminuição de substância cinzenta em lobo temporal inferior e medial esquerdo, lobo occipital esquerdo, córtex fusiforme esquerdo e aumento de substância cinzenta em gânglios da base.

Em estudo comparativo, que utilizou o mesmo desenho epidemiológico do projeto acima, Schaufelberger et al. (2007), quando compararam pacientes em primeiro episódio psicótico com controles normais, encontraram uma diminuição de substância cinzenta em

córtex pré-frontal inferior e superior esquerdo, ínsula bilateralmente e giro parahipocampal direito.

2. Objetivos do projeto

Esta tese descreve um estudo de RM morfométrica de base epidemiológica no qual foram comparados pacientes com DMU ou TAB com características psicóticas e controles assintomáticos. Foi utilizado desenho epidemiológico numa região circunscrita da cidade de São Paulo, permitindo a captação de sujeitos acometidos por transtornos mentais graves que procuraram os serviços de saúde mental locais pela primeira vez, bem como controles normais provenientes da mesma área geográfica que os pacientes.

A literatura revisada na introdução acima permite concluir que estruturas cerebrais como córtex pré-frontal, giro do cíngulo, complexo amídala-hipocampo-giro parahipocampal e gânglios da base estejam envolvidos na fisiopatologia dos transtornos afetivos. Dentre estas estruturas, o córtex pré-frontal, o giro do cíngulo e a região dorso-estriatal poderiam estar particularmente envolvidos na fisiopatologia dos sintomas psicóticos. Além disto, alterações estruturais em pacientes com DMU, principalmente de córtex pré-frontal, parecem ser mais consistentes que as apresentadas por pacientes com TAB.

Com base nestes dados, este estudo direcionou suas análises para evidenciar se:

1. o grupo de indivíduos com transtorno do humor como um todo apresentaria alterações volumétricas de substância cinzenta em uma ou mais regiões que compõe o circuito límbico-talâmico-estriado-palido-cortical;
2. o subgrupo de pacientes com DMU teria alterações volumétricas de córtex pré-frontal mais acentuadas quando comparados com indivíduos com TAB.

3. o subgrupo de pacientes com TAB teria aumento de substância cinzenta em gânglios da base comparados a controles normais e pacientes com DMU.

4. os subgrupos dos pacientes medicados apresentariam alteração volumétrica de estruturas temporais mediais comparados aos não medicados.

3. Materiais e Métodos

3.1. Desenho do estudo

O estudo aqui descrito é parte de uma investigação epidemiológica extensa que avaliou a incidência de transtornos psicóticos em São Paulo (Gulinelli et al 2005). Os sujeitos foram selecionados, entre 2002 e 2005, a partir de uma população de indivíduos que estavam vivendo por um período de 6 meses ou mais em uma região geográfica de São Paulo que corresponde a aproximadamente 900.000 habitantes, através de um rastreamento em serviços que podem ser procurados por pacientes em crise psicótica aguda, como leitos de psiquiatria, emergências psiquiátricas e ambulatórios de saúde mental, nos distritos de Alto de Pinheiros, Lapa, Pinheiros, Casa Verde, Mandaqui, Santana, Bela Vista, Consolação e Santa Cecília. Todos os sujeitos recrutados foram avaliados por instrumentos padronizados, após assinatura de termo de consentimento esclarecido.

3.2. Seleção do grupo de pacientes

Foram selecionados 49 sujeitos que fizeram o primeiro contato com serviço de saúde mental nas regiões descritas acima, e que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- ✓ Idade entre 18 e 50 anos;
- ✓ Diagnóstico de transtorno afetivo funcional com características psicóticas (códigos da CID-10 correspondendo a F30-32), segundo o DSM-IV (American Psychiatry Association, 1994), confirmado através de entrevista clínica estruturada, *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID) (First *et al*, 1995).

Os critérios de exclusão foram:

- ✓ Transtorno afetivo devido à condição médica geral
- ✓ Psicose induzida por uso de substâncias psicoativas
- ✓ História de Traumatismo Crânio Encefálico (TCE) com amnésia pós-traumática
- ✓ História de doença sistêmica e/ou neurológica que possam afetar o Sistema Nervoso Central
- ✓ Contra-indicações para realização da RM, como cliques de aneurisma, marca-passo cardíaco, fragmentos metálicos intra-oculares, claustrofobia, próteses articulares metálicas, gravidez.

- ✓ História de atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor com evidente Retardo Mental.
- ✓ História prévia de psicose ou de outros diagnósticos de eixo I (DSM-IV), exceto transtorno mental devido ao uso de nicotina ou transtorno de ansiedade leve.

3.3. Exclusão de pacientes após seguimento de um ano

Os pacientes selecionados foram rastreados após 1 ano da realização da RM com o objetivo de re-avaliação diagnóstica através da SCID. Quatro dos sujeitos que tinham preenchido critérios, inicialmente, para psicose afetiva, foram excluídos por terem sido re-classificados como outras psicoses. Por outro lado, 1 sujeito foi incluído por ter seu diagnóstico em primeiro contato de Esquizofrenia, e diagnóstico de seguimento de TAB, enquanto 2 pacientes que tiveram diagnóstico inicial de DMU foram re-classificados no seguimento de 1 ano como TAB. Assim sendo, a amostra total de pacientes com transtorno do humor para o presente estudo foi de 46 sujeitos.

3.4. Subdivisão do grupo de pacientes

O grupo de pacientes com transtornos afetivos com características psicóticas foi subdividido em 2 subgrupos: unipolar e bipolar. O grupo de unipolares (DMU) é caracterizado por 20 indivíduos que haviam apresentado um único episódio depressivo

com sintomas psicóticos; já o subgrupo de bipolares (TAB) é caracterizado por 26 indivíduos que haviam apresentado pelo menos 1 episódio depressivo e 1 episódio maníaco prévio ao primeiro contato com o serviço de saúde mental.

3.5. Seleção do grupo controle

O grupo controle incluiu 62 voluntários saudáveis. Tal grupo foi construído, a partir de uma amostra total de 94 voluntários vizinhos dos pacientes (Schaufelberger et al 2007), de forma a haver um pareamento com os subgrupos unipolar e bipolar por idade (faixa de 5 anos) e sexo. A seleção inicial destes voluntários foi feita através do Questionário de Rastreamento para Sintomas Psicóticos (*Psychosis Screening Questionnaire*; Bebbington & Nayani, 1995).

Foram excluídos do grupo controle os sujeitos que apresentaram:

- ✓ História pregressa ou atual de transtorno mental grave, exceto dependência/abuso de álcool e/ou drogas.
- ✓ História pregressa ou atual de patologias clínicas sistêmicas e/ou neurológicas.
- ✓ Antecedente familiar positivo para doença mental maior, incluindo transtornos do humor e psicóticos em familiares de primeiro grau.
- ✓ Outros critérios gerais iguais aos usados para o grupo de pacientes, incluindo: contra-indicações para realização de RM e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

3.6. Avaliação das características clínicas dos grupos de pacientes e dos controles assintomáticos

Os sintomas afetivos foram avaliados no dia da realização da RM utilizando-se a HRSD (Hamilton 1960) e a Escala de Young para Mania (*Young Mania Rating Scale; YMRS*) (Young et al 1978). Para avaliarmos a gravidade de sintomas psicóticos foi utilizada a Escala de Sintomas Positivos e Negativos (*Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS*) (Kay et al 1987).

Tanto o grupo de pacientes quanto o grupo de controles foram submetidos a teste para identificação de transtorno mental induzido pelo álcool (*Alcohol Use Disorders Identification Test; AUDIT*)(Saunders et al 1993). A lateralidade cerebral foi avaliada pelo *Annett's Hand Preference Questionnaire* (Annett 1970).

4. Aquisição e Análise de imagens de RM estrutural

4.1. Aquisição das imagens de RM

As imagens de RM estrutural foram adquiridas em 2 aparelhos de RM com as mesmas características técnicas (1.5T GE Signa General Electric, Milwaukee WI, USA), no Hospital das Clínicas na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Um total de 27 pacientes com psicose afetiva e 57 controles foram submetidos a exame no primeiro aparelho, e 22 pacientes com psicose afetiva e 5 controles foram submetidos ao exame no segundo aparelho. Para a aquisição das imagens foi utilizado exatamente o mesmo protocolo.

Foram adquiridas imagens estruturais orientadas de acordo com a linha AC-PC (comissura anterior-comissura posterior). O protocolo apresenta tempo total de aquisição de 22 minutos, e consistiu das seguintes sequências:

- ✓ Axial PD/T2 com 120 imagens (tamanho do voxel 0,93 X 0,93 X 2,5mm), TR 4000, TE 20-85ms 2,5mm de espessura, sem intervalo, FOV 24 cm e matriz 256 X 192.
- ✓ Axial T2 FSE-XL com 88 imagens (tamanho do voxel 0,93 X 0,93 X 3,0mm), TR 4000, TE 20-100ms 3 mm de espessura, com 0,3mm de intervalo, FOV 24 cm e matriz 256 X 256.

- ✓ Axial SPGR (Spoiled Gradient Recalled Acquisition in steady state) volume com 124 imagens (tamanho do voxel 0,86 X 0,86 X 1,5mm), TE min. com 1,5mm de espessura, sem intervalo, flip angle 20°, FOV 22 cm e matriz 256 X 192.

4.2. Avaliação qualitativa das imagens

Todas as imagens foram avaliadas qualitativamente por radiologista experiente cego para diagnóstico psiquiátrico, com o objetivo de identificar artefatos de movimentação do indivíduo e presença de lesões grosseiras (p ex., infartos, cistos, tumor), que demandassem exclusão do sujeito para o estudo.

4.3. Avaliação Quantitativa das imagens

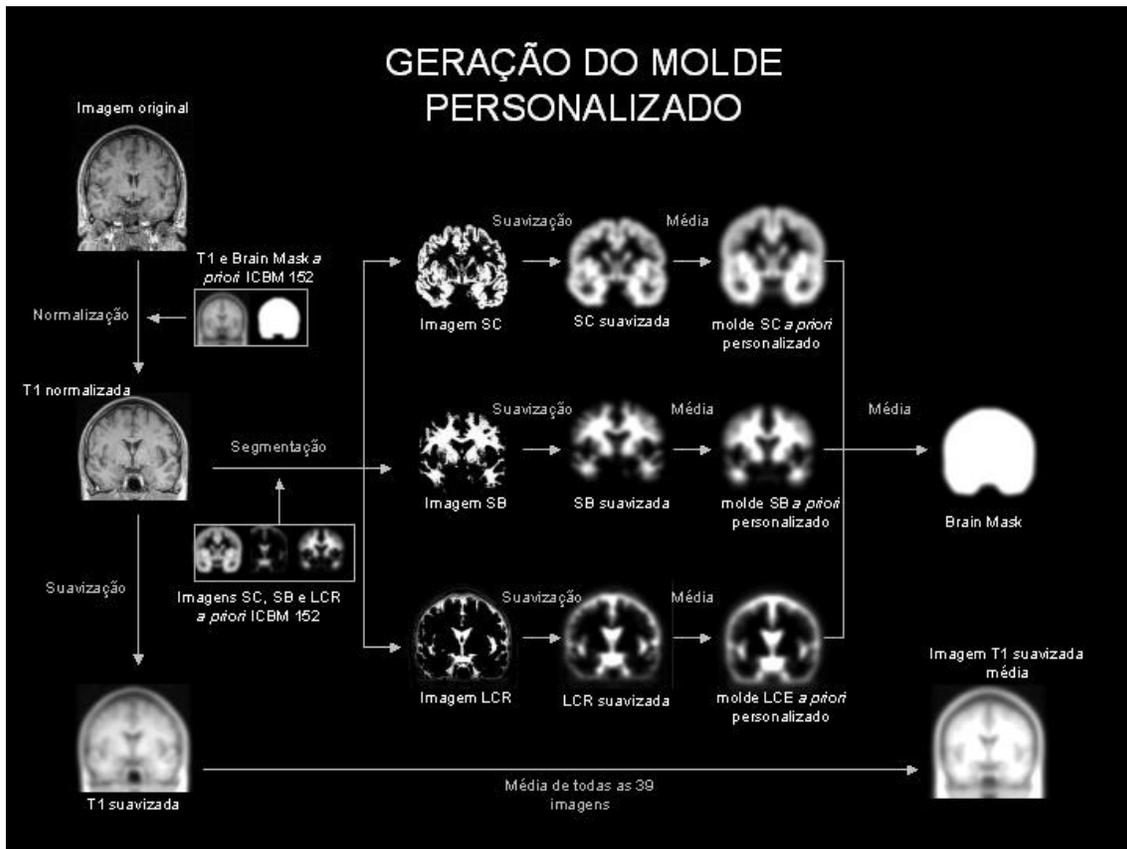
Para a análise quantitativa das imagens foi utilizada a sequência T1-SPGR (Spoiled Gradient Recalled Acquisition in steady state), que apresenta contraste superior entre substância branca e cinzenta, com imagens coletadas em cortes finos ao longo de todo o cérebro.

Para realizar o processamento de neuroimagens e a análise estatística dos dados foi utilizado o programa “*Statistical Parametric Mapping*” (SPM2; *Wellcome Department of Imaging Neuroscience* no Reino Unido) (Friston 1995), rodando em plataforma MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). O SPM2 permite realizar uma análise volumétrica voxel-a-voxel automática dos diferentes compartimentos cerebrais, no método conhecido como MBV(Good et al 2001).

Em primeiro passo, foi realizado o processamento das imagens para criação de um molde (*template*) anatômico específico com compartimentos separados para o estudo de substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano. Para a construção dos moldes, as imagens originais foram normalizadas espacialmente de acordo com um molde internacional, baseado em 152 sujeitos normais do Instituto Neurológico de Montreal (INM). Cada passo da normalização espacial foi limitado a 12 (doze) parâmetros lineares (3 translações, 3 rotações, 3 de zoom e 3 serrilhamentos), com o objetivo de minimizar deformações em nossas imagens originais. Após a normalização espacial, as imagens foram segmentadas em substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano, usando os moldes probabilísticos do INM das respectivas substâncias, provenientes do programa SPM2, classificando as imagens na probabilidade de pertencerem a determinado compartimento de tecido cerebral.

Em seguida, as imagens foram suavizadas com um filtro Gaussiano Isotrópico de 8 mm. Este processo provoca um “efeito de volume parcial”, removendo variações anatômicas individuais sutis de giros e sulcos, diminuindo a resolução espacial da imagem e “espalhando” a intensidade do sinal de forma uniforme, dentro do espaço padronizado do Atlas anatômico de Talairach&Tornoux (Lancaster et al 2000). Através deste procedimento, diferenças de volume regional entre os grupos de sujeitos estudados, são convertidas em diferenças de intensidade de substância cinzenta em cada voxel da imagem matriz. E por fim, foram criadas as imagens médias de cada compartimento cerebral e de modalidade T1, gerando assim moldes customizados para o estudo, conforme fluxograma na figura 1.

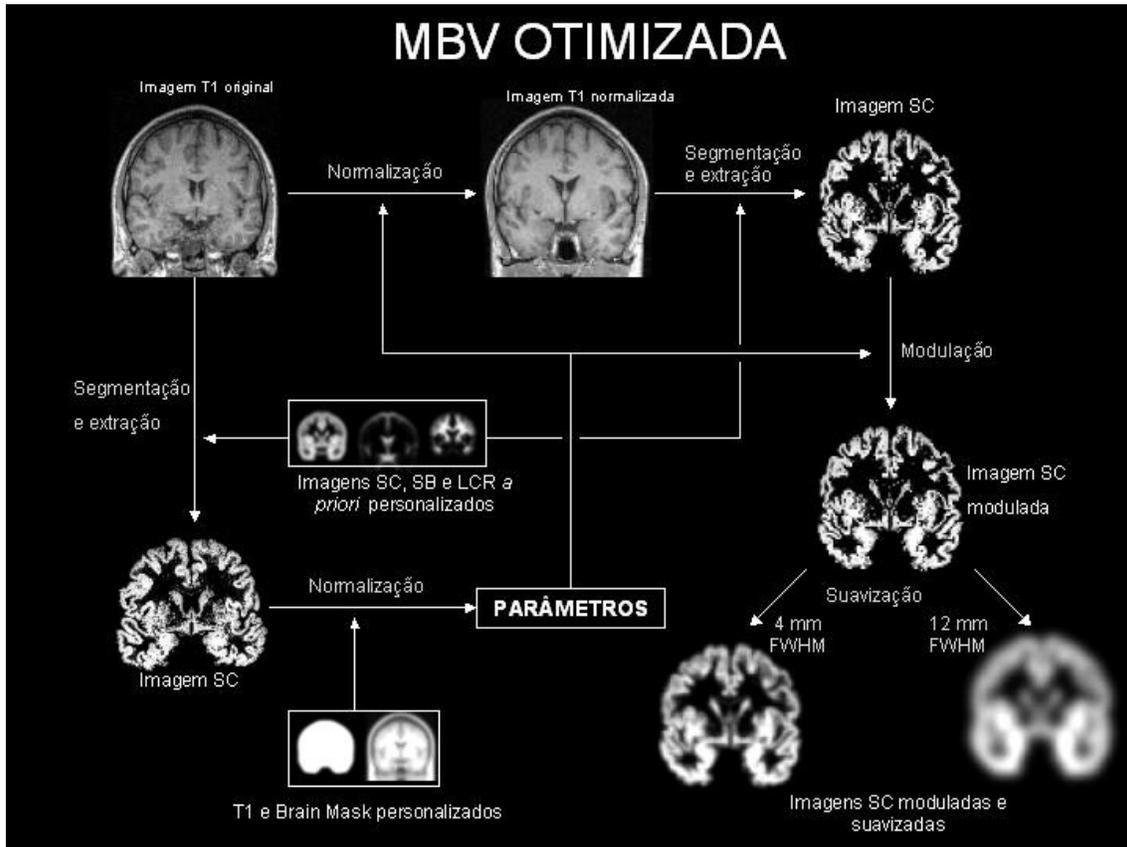
Figura 1: Fluxograma de processamento das imagens de RM para geração dos moldes probabilísticos.



Abreviações: SC=substância cinzenta; SB=substância branca; LCR=líquido céfalo-raquidiano

Subsequentemente, utilizando os moldes criados, as imagens foram processadas de acordo com o protocolo de morfometria baseada no voxel otimizado (Good et al 2001). As imagens originais foram primeiramente segmentadas em substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano. As imagens de substância cinzenta foram normalizadas para o molde de substância cinzenta customizado. Os parâmetros que resultaram desta normalização foram utilizados para fazer a normalização das imagens originais utilizando parâmetros não lineares, função base $7 \times 9 \times 7$ e uma interpolação trilinear para um voxel de tamanho $2 \times 2 \times 2$ mm³. Estas imagens normalizadas foram segmentadas em substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano. As imagens de substância cinzenta foram moduladas a partir de um determinante Jacobiano proveniente da normalização espacial, permitindo que estruturas cerebrais que tinham seus volumes reduzidos após normalização espacial tivessem uma soma proporcional para um grau de contração de volume (Good et al 2001). Por fim, as imagens foram suavizadas com filtro Gaussiano de 12mm.

Figura 2: Fluxograma de processamento das imagens de RM utilizando o protocolo da morfometria baseada no voxel otimizado.



Abreviações: SC=substância cinzenta; SB=substância branca; LCR=líquido céfalo-raquidiano

4.4. Confiabilidade das imagens adquiridas em aparelhos de RM diferentes

Para se ter segurança sobre a validade de compilarmos dados de RM adquiridos em aparelhos de RM diferentes, procedeu-se a uma análise de confiabilidade dos volumes cerebrais regionais obtidos nos dois equipamentos. Para isto, 6 voluntários normais foram submetidos a exames de RM nos dois aparelhos em um mesmo dia, exatamente com o mesmo protocolo de aquisição. As imagens adquiridas foram normalizadas espacialmente e segmentadas, utilizando a mesma rotina já descrita para o MBV acima. Foram calculados coeficientes de correlação intra-classe (*intraclass correlation coefficients*; ICCs) baseados nas medidas de concentração de substância cinzenta da região de cada indivíduo para: lobos occipital, frontal e temporal; estruturas temporais mediais (hipocampo, amígdala e giro parahipocampal); e núcleos subcorticais (caudado, putamen e tálamo). Estas regiões foram circunscritas em cada imagem, usando volumes de interesse normalizados espacialmente que haviam sido avaliados usando o programa AAL SPM (*Automatic Anatomical Labeling*) (Tzourio-Mazoyer et al 2002). A concentração de substância cinzenta foi estimada pela média do valor de intensidade de cada voxel obtida dentro de cada volume de interesse, através do programa MRICro, versão 1.36 *Build 6* (www.mricro.com).

4.5. Análise Estatística das imagens

As diferenças regionais de substância cinzenta entre os sujeitos com transtornos afetivos e controles normais foram investigadas em uma análise voxel-a-voxel usando o modelo linear geral. Inicialmente foram feitas comparações entre os 3 grupos (bipolares,

unipolares e controles) usando análise de variância (ANOVA). Quando resultados significativos foram identificados na ANOVA, foram realizados t-testes *post hoc* a fim de comparar os volumes de substância cinzenta entre pares de grupos (bipolares versus unipolares; bipolares versus controles; unipolares versus controles). Em cada comparação, resultados estatísticos de cada voxel foram transformados em escores *Z*, e apresentados em mapas paramétricos estatísticos (*statistical parametric maps*; SPMs) em um espaço anatômico padronizado, em um nível de significância uni-caudal de $p < 0,001$ (que corresponde a $Z > 3,09$ de limiar). Em cada análise, a medida de substância cinzenta total entrou como fator confundidor, dado pela somatória dos voxels que correspondem ao compartimento de substância cinzenta de cada indivíduo. Apenas os voxels com valores acima de um limiar de 0,05 entraram na análise, resultando em um volume total de aproximadamente 250.000 voxels.

Primeiramente, com o objetivo de investigar se existiam diferenças significantes entre os grupos em áreas de substância cinzenta definidas *a priori* como relevantes para os transtornos do humor, nós restringimos as comparações para voxels específicos localizados em: córtex frontal, cíngulo anterior, amígdala, hipocampo, giro parahipocampal, insula e gânglios da base, utilizando a função de correção para volumes restritos (*Small Volume Correction*, SVC) implementada no SPM2. Estas regiões foram extraídas a partir da caixa de ferramentas AAL mencionada no item anterior.

Agrupamentos de voxels que mostraram achados significantes dentro de cada volume de interesse foram reportados apenas quando sobreviveram à correção para comparações múltiplas do tipo *Family-Wise Error* (FWE), no limiar de $p < 0,05$ para cada região. O SVC permite dirigir a análise para a hipótese definida, com correção para

comparações múltiplas apenas de região de interesse pré-estabelecida, ao invés de realizar correções para o volume total do cérebro. Em todas as análises, nós convertemos as coordenadas dos voxels com valores estatísticos significativos do padrão INM para o sistema de coordenadas de Talairach&Tornoux (Brett et al 2002).

Com o objetivo de avaliarmos uma ação neurotrófica e neuroprotetora das medicações psicotrópicas, tanto o subgrupo dos unipolares quanto dos bipolares foram avaliados quanto ao status medicamentoso, comparando unipolares medicados com não medicados, e bipolares medicados com não medicados. Além disso, procurou-se investigar se haveria um efeito confundidor do uso de substâncias psicoativas sobre os achados de diferenças entre os grupos nas estruturas cerebrais estudadas, através da repetição das comparações estatísticas excluindo-se os usuários de substâncias psicoativas.

5. Resultados

5.1. Características clínicas e sócio-demográficas da população estudada

Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de pacientes com DMU, o grupo de pacientes com TAB e o grupo de voluntários normais com relação a idade média ($29,9 \pm 8,9$ anos vs. $27,1 \pm 8,5$ anos vs. $30,9 \pm 8,5$ anos, $t=1,75$, $p=0,18$), distribuição por sexo (5 homens/15 mulheres vs. 10 homens/16 mulheres vs. 21 homens/41 mulheres ($\chi^2 = 0,94$, $p=0,63$), anos de escolaridade ($9,4 \pm 4,7$ anos vs. $8,2 \pm 4,1$ anos vs. $9,6 \pm 4,0$ anos, $t=1,01$, $p=0,37$) ou classe sócio-econômica ($\chi^2 = 12,85$, $p=0,12$) (ver Tabela 1)

Tabela 1. Dados sócio-demográficos e clínicos no grupo de pacientes com transtorno afetivo (unipolares e bipolares) e no grupo controle.

<i>Variáveis¹</i>	<i>Unipolares</i> <i>n=20</i>	<i>Bipolares</i> <i>n=26</i>	<i>Controles</i> <i>n=62</i>	<i>Diferença entre</i> <i>grupos</i>
<i>Idade, média (DP)</i>	29,9(8,9)	27,1(8,5)	30,9(8,5)	$t = 1,75, p = 0,18$
<i>Anos de escolaridade</i> <i>(DP)</i>	9,4(4,7)	8,2(4,1)	9,6(4,0)	$t = 1,01, p = 0,37$
<i>Lateralidade, n (%)</i> <i>destro</i>	17(91,3)	26(96,2)	59(95,2)	$\chi^2 = 7,13, p = 0,13$
<i>Pacientes sem abuso ou</i> <i>dependência de</i> <i>substâncias, n (%)</i>	17(87,0)	19(76,9)	54(91,9)	$\chi^2 = 2,64, p = 0,27$
<i>Sexo, n (%) feminino</i>	15(69,6)	16(65,4)	41(66,1)	$\chi^2 = 0,94, p = 0,63$

¹ Variáveis contínuas são expressadas em médias (DP) e variáveis categoriais são expressadas em porcentagem (%).

Abreviações: DP = desvio padrão; n = número de pacientes ou controles.

Os pacientes apresentaram média de duração da doença de $206,67 \pm 164,56$ dias. O escore médio da HRSD foi $19,62 \pm 9,21$ e o escore médio da YMRS foi $7,4 \pm 10,42$, e para a PANSS, em seu item para sintomas positivos, foi de $9,37 \pm 4,21$.

Os subgrupos de pacientes com transtornos afetivos psicóticos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto ao tempo de história de doença mental, tempo de contato com serviço de saúde mental e intensidade de sintomas psicóticos medidos pela PANSS-P (Tabela 2). Com relação às escalas HRSD E YMRS houve diferença estatística entre os subgrupos, pois os pacientes com TAB estavam em episódio maníaco psicótico, enquanto a amostra dos pacientes com DMU contava com pacientes deprimidos psicóticos (vide Tabela 2).

Tabela 2. Características clínicas do grupo de pacientes.

<i>Variáveis¹</i>	<i>Unipolares</i> <i>n=20</i>	<i>Bipolares</i> <i>n=26</i>	<i>Diferença entre</i> <i>grupos</i>
<i>Duração da doença em dias</i> <i>(DP)</i>			
<i>Sintomas psicóticos</i>	41,1 (47,8)	50,1 (59,0)	<i>t</i> = -0,55, <i>p</i> = 0,58
<i>Sintomas afetivos</i>	245,9(201,4)	176,5(125,4)	<i>t</i> = 1,44, <i>p</i> = 0,16
<i>Intervalo de tempo em dias</i> <i>entre primeiro contato e</i> <i>realização da RM (DP)</i>	38,7(48,1)	27,5(23,6)	<i>t</i> = 1,03, <i>p</i> = 0,31
<i>PANSS-P (DP)</i>	9,1 (2,8)	9,9 (5,3)	<i>t</i> = -0,64, <i>p</i> = 0,53
<i>YMRS (DP)</i>	0,6 (1,8)	6,4 (10,2)	<i>t</i> = -2,52, <i>p</i> = 0,02
<i>HRSD (DP)</i>	16,2(9,7)	7,8(9,5)	<i>t</i> = 2,79, <i>p</i> = 0,01

¹ Variáveis contínuas são expressadas em médias (DP) e variáveis categoriais são expressadas em porcentagem (%).

Abreviações: DP = desvio padrão; n = número de pacientes ou controles; PANSS-P =Positive and Negative Syndrome Scale, sub-escala de sintomas positivos; HRSD= Hamilton Rating Scale for Depression; YMRS= Young Mania Rating Scale.

Os subgrupos de pacientes não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto à porcentagem de sujeitos que estavam ingerindo medicação psicotrópica no dia da realização da RM, bem como com relação ao tipo de medicação usada (ver Tabela 3).

Tabela 3. Estado medicamentoso do grupo de pacientes.

<i>Variáveis</i>	<i>Unipolares</i> <i>n=20</i>	<i>Bipolares</i> <i>n=26</i>	<i>Diferença entre</i> <i>grupos</i>
<i>Medicação, n (%) em uso</i>	15(75,0)	15(57,7)	$\chi^2=1,49, p = 0,22$
<i>Tipo de medicação, n (%)</i>			
<i>Antipsicótico Típico</i>			
<i>Antipsicótico Atípico</i>	10(50,0)	21(80,7)	$\chi^2 =4,87, p =0,03$
<i>Antidepressivo</i>	10(50,0)	5(19,3)	$\chi^2 =4,87, p =0,03$
<i>Estabilizador do humor</i>	11(55,0)	2(7,7)	$\chi^2 =12,59, p =0,002$
<i>Benzodiazepínico</i>	4(20,0)	12(46,2)	$\chi^2 =7,27, p =0,03$
	5(25,0)	5(19,2)	$\chi^2 =1,33, p =0,51$

¹ Variáveis contínuas são expressadas em médias (DP) e variáveis categoriais são expressadas em porcentagem (%).

Abreviações: n = número de pacientes ou controles

5.2. Achados da investigação de confiabilidade

Os ICCs obtidos foram: valores maiores que 0.90 para todo o neocórtex e regiões temporais mediais; para os núcleos sub-corticais, os valores de ICC no hemisfério esquerdo e direito foram, respectivamente, 0,79 e 0,83 para o tálamo; 0,65 e 0,78 para o núcleo caudado; e 0,23 e 0,35 para o putamen.

Baseados nos ICCs obtidos na padronização de confiabilidade, confirmamos que as análises de VBM para investigação de diferenças entre os grupos poderiam ser feitas combinando os dados dos 2 equipamentos, para as áreas corticais. Porém, optamos por não avaliar as estruturas sub-corticais devido aos valores de ICCs menores que 0,90.

5.3. Achados de neuroimagem

Nos itens subseqüentes serão apresentados os mapas estatísticos paramétricos que demonstraram voxels com diferenças estatisticamente significativas em volumes de substância cinzenta nas regiões definidas *a priori*, como relevantes para os transtornos do humor, no limiar de significância estatística de $p < 0,05$, corrigido para comparações múltiplas.

Os dados sobre a localização cerebral de achados significativos, os valores dos respectivos testes e a significância estatística de cada um deles são fornecidos nas Tabelas de 4 a 9. Além disso, são apresentadas figuras em “*overlay*”, que demonstram a localização e a extensão dos achados estatisticamente significativos dos mapas sobre

cortes de RM em T1 do cérebro de um sujeito, delimitados de acordo com os padrões anatômicos do Atlas de Talairach & Tournoux (1988) (Figuras 4 a 8).

5.3.1. Comparações volumétricas entre o grupo total de pacientes com transtorno do humor e controles normais.

A comparação entre os 2 grupos, de pacientes com transtorno afetivo psicótico versus controles normais, evidenciou alterações volumétricas de substância cinzenta em duas regiões definidas *a priori* como possíveis focos de anormalidades nos pacientes, com limiar estatístico corrigido para comparações múltiplas de $p < 0,05$. As regiões encontradas foram córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (BA 9/46) e giro parahipocampal esquerdo (BA 36), que apresentaram diminuição volumétrica nos pacientes comparados aos controles normais (Tabela 4 e Figura 3). Não houve nenhuma área de aumento de volume de substância cinzenta que fosse significativo estatisticamente em pacientes comparados a controles normais.

Tabela 4. Localização dos focos de diminuições volumétricas de substância cinzenta nos pacientes com transtorno afetivo (n=46) versus controles normais (n=62).

<i>Região cerebral</i>	<i>Número de voxels ⁽¹⁾</i>	<i>Coordenadas x,y,z ⁽²⁾</i>	<i>Escore de Z máximo⁽³⁾</i>	<i>p corrigido para comparações múltiplas ⁽⁴⁾</i>
Córtex Pré-frontal Dorsolateral E (BA9/46)	179	-48, 17,23	4.53	0,01
Giro Parahipocampal E	56	-26, -35, -2	3.53	0,03

BA – área de Brodmann; D – direito; E – esquerdo.

⁽¹⁾ Número total de voxel para cada cluster que ultrapassou o limiar de $Z=3.09$, correspondente a $p < 0,001$, não corrigido para comparações múltiplas (volume de cada voxel = 8 mm^3).

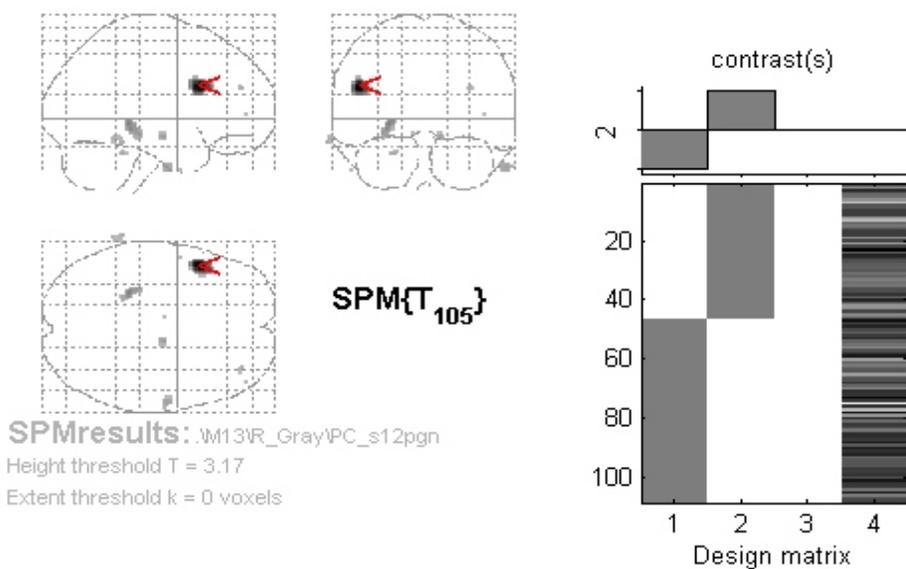
⁽²⁾ Coordenadas do voxel de máxima significância estatística de acordo com as localizações do Atlas de Talairach&Tournoux(Brett et al 2002).

⁽³⁾ Valor máximo do escore Z para a região cerebral.

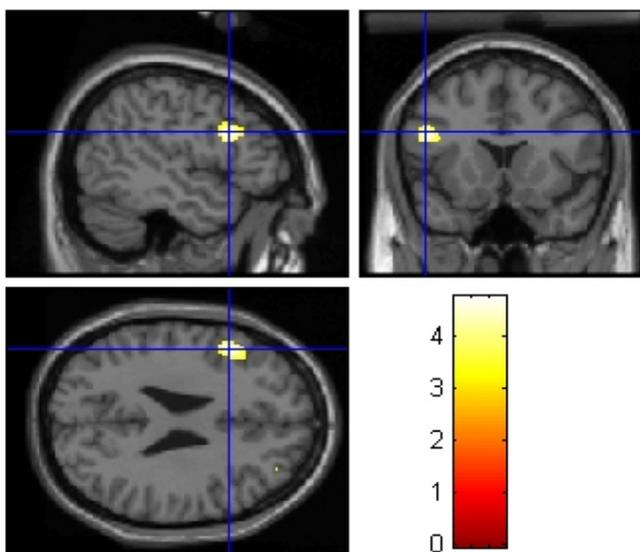
⁽⁴⁾ Valor p corrigido para comparações múltiplas.

Figura 3. Mapas estatísticos e representação anatômica dos focos onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com transtornos do humor versus controles normais.

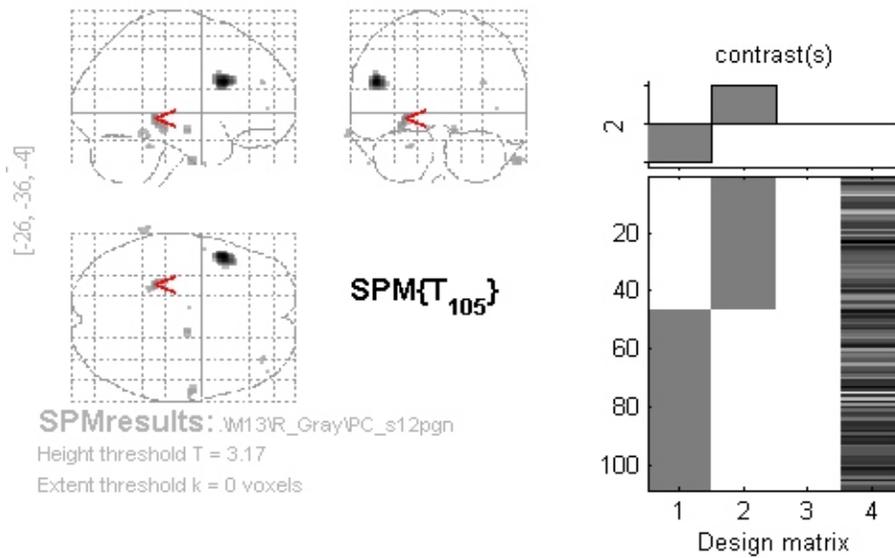
A1



B1



A2



B2

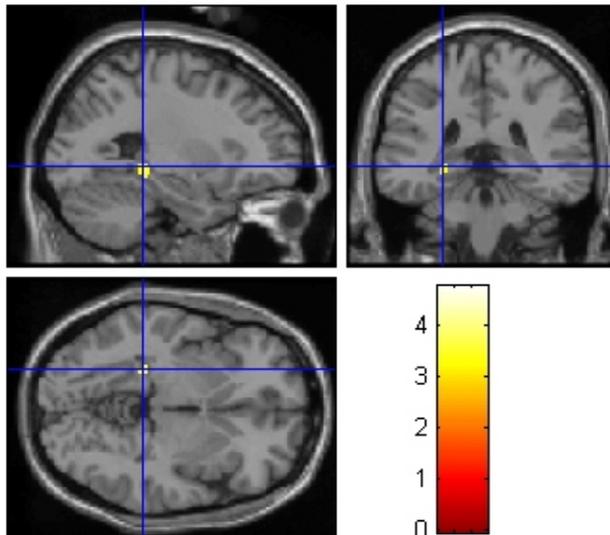


Fig. 3A - Os mapas estatísticos paramétricos mostram os voxels nos quais o valor de Z para a diminuição do volume de substância cinzenta nos pacientes com transtorno afetivo (n=46) comparados aos controles normais (n=62) alcançaram significância no nível de $p < 0,001$ ($z > 3,09$). No mapa A1, a seta vermelha aponta para um foco extenso de diminuição de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. No mapa A2, a seta vermelha aponta para um conjunto de voxels com diminuição de volume de substância cinzenta no giro parahipocampal esquerdo.

Fig. 3B. Imagem de Ressonância Magnética em T1 do cérebro de um sujeito, delimitado de acordo com os padrões anatômicos do Atlas de Talairach&Tornoux(1988) onde é possível visualizar focos de diminuição significativa de substância cinzenta no grupo de pacientes transtorno afetivo (n=46) comparados aos controles normais (n=62). Na imagem B1, o hachurado em amarelo representa um foco extenso de diminuição de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Na imagem B2, o hachurado em amarelo representa um conjunto de voxels com diminuição de volume de substância cinzenta no giro parahipocampal esquerdo.

5.3.2. Comparações volumétricas entre os subgrupos de pacientes com transtorno do humor (unipolares e bipolares) com controles normais.

A comparação realizada com ANOVA entre os 3 grupos (bipolares, unipolares e controles normais) evidenciou diferenças volumétricas de substância cinzenta em 2 regiões definidas *a priori* que poderiam estar envolvidas nos transtornos afetivos, envolvendo respectivamente, córtex pré-frontal e giro parahipocampal. Através do uso de t-testes *post-hoc*, observou-se que houve diminuição de substância cinzenta em córtex pré-frontal dorsolateral direito e esquerdo, e em giro parahipocampal esquerdo nos unipolares quando comparados a controles normais (Tabela 5 e Figura 4). Não houve nenhuma área de aumento de volume de substância cinzenta que fosse significativo estatisticamente em pacientes com TAB e DMU comparados a controles normais.

Na comparação direta entre pacientes com TAB e DMU, houve um achado de diminuição de substância cinzenta com tendência à significância estatística em pacientes com DMU localizado em córtex pré-frontal dorsolateral direito ($p < 0,10$, corrigido para comparações múltiplas)(Tabela 6 e Figura 5).

Não foram encontradas áreas de diminuição ou aumento de substância cinzenta em regiões definidas *a priori* que fossem significantes estatisticamente entre pacientes com TAB e controles.

Tabela 5. Localização dos focos de diminuições volumétricas de substância cinzenta nos pacientes com DMU (n=20) versus controles normais (n=62).

<i>Região cerebral</i>	<i>Número de voxels ⁽¹⁾</i>	<i>Coordenadas x,y,z ⁽²⁾</i>	<i>Escore de Z máximo⁽³⁾</i>	<i>p corrigido para comparações múltiplas ⁽⁴⁾</i>
Córtex Pré-frontal Dorsolateral D (BA10/46)	577	44,49,1	4.93	0,002
Córtex Pré-frontal medial e inferior E (BA 6/8/9/46)	68	-50,17,38	4.61	0,009
Giro Parahipocampal E	35	-24,-35,0	3.54	0,027

BA – área de Brodmann; D – direito; E – esquerdo.

⁽¹⁾ Número total de voxel para cada cluster que ultrapassou o limiar de $Z=3.09$, correspondente a $p < 0,001$, não corrigido para comparações múltiplas (volume de cada voxel = 8 mm^3).

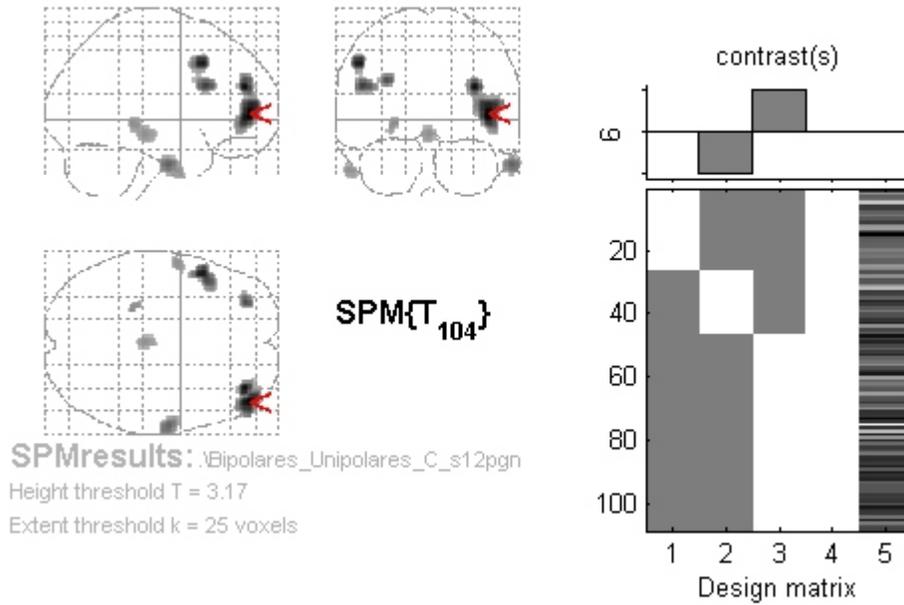
⁽²⁾ Coordenadas do voxel de máxima significância estatística de acordo com as localizações do Atlas de Talairach&Tournoux(Brett et al 2002).

⁽³⁾ Valor máximo do escore Z para a região cerebral.

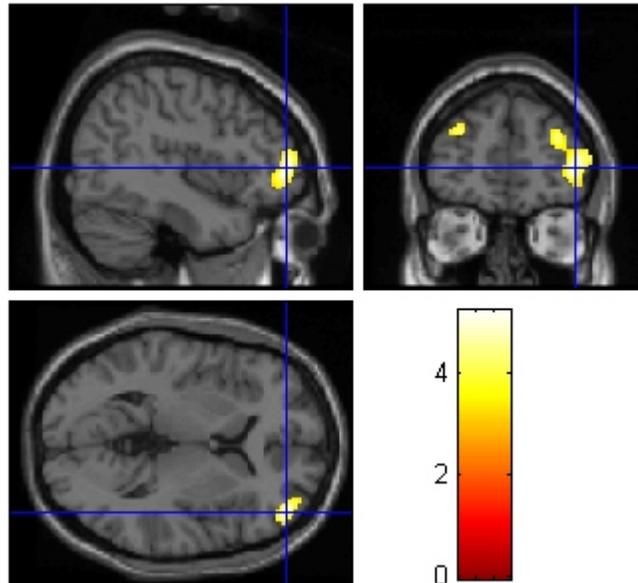
⁽⁴⁾ Valor p corrigido para comparações múltiplas.

Figura 4: Mapas estatísticos e representação anatômica dos focos onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com DMU versus controles normais.

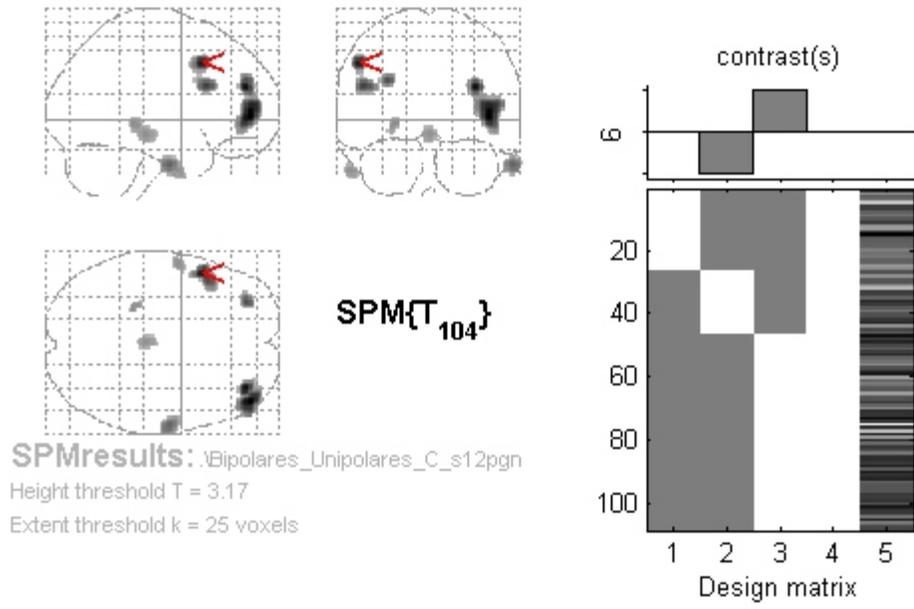
A1



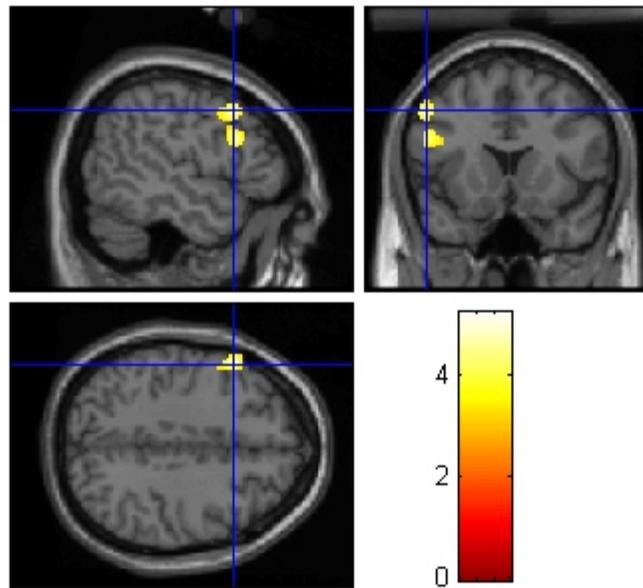
B1



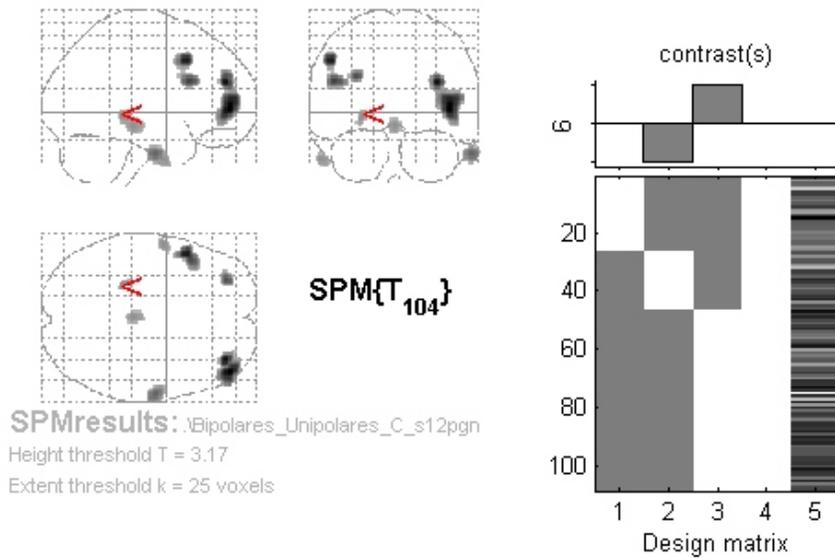
A2



B2



A3



B3

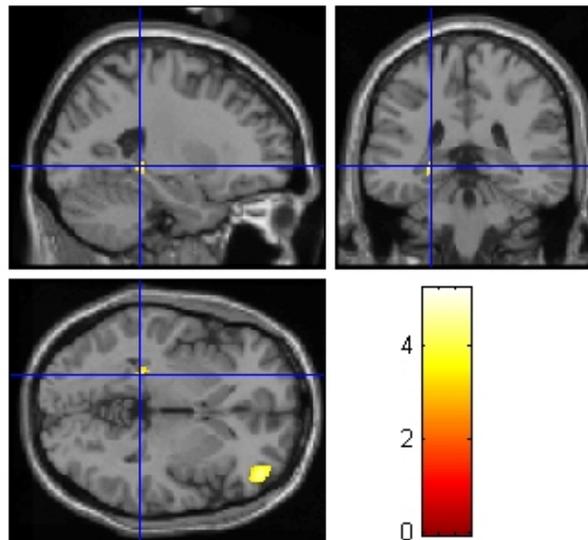


Fig. 4A - Os mapas estatísticos paramétricos mostram os voxels nos quais o valor de Z para a diminuição do volume de substância cinzenta nos pacientes com DMU (n=20) comparados aos controles normais (n=62) alcançaram significância no nível de $p < 0,001$ ($z > 3,09$). No mapa A1 e A2, a seta vermelha aponta para um foco extenso de diminuição de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral direito e esquerdo, respectivamente. No mapa A3, a seta aponta para um conjunto de voxels com diminuição de volume de substância cinzenta no giro parahipocampal esquerdo.

Fig. 4B. Imagem de Ressonância Magnética em T1 do cérebro de um sujeito, delimitado de acordo com os padrões anatômicos do Atlas de Talairach&Tornoux (1988) onde é possível visualizar focos de diminuição significativa de substância cinzenta no grupo de pacientes com DMU (n=20) comparados aos controles normais (n=62). Na imagem B1 e B2, o hachurado em amarelo representa um foco extenso de diminuição de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral direito e esquerdo, respectivamente. Na imagem B3, o hachurado em amarelo representa um conjunto de voxels com diminuição de volume de substância cinzenta no giro parahipocampal esquerdo.

Tabela 6. Localização do foco de diminuição volumétrica de substância cinzenta nos pacientes com DMU (n=20) versus pacientes com TAB (n=26).

<i>Região cerebral</i>	<i>Número de voxels ⁽¹⁾</i>	<i>Coordenadas x,y,z ⁽²⁾</i>	<i>Escore de Z máximo ⁽³⁾</i>	<i>p corrigido para comparações múltiplas ⁽⁴⁾</i>
Córtex Pré-frontal dorsolateral D (BA10/46/47)	1331	42,44,-4	4.12	0,057

BA – área de Brodmann; D – direito; E – esquerdo.

⁽¹⁾ Número total de voxel para cada cluster que ultrapassou o limiar de $Z=3.09$, correspondente a $p < 0,001$, não corrigido para comparações múltiplas (volume de cada voxel = 8 mm^3).

⁽²⁾ Coordenadas do voxel de máxima significância estatística de acordo com as localizações do Atlas de Talairach&Tournoux(Brett et al 2002).

⁽³⁾ Valor máximo do escore Z para a região cerebral.

⁽⁴⁾ Valor p corrigido para comparações múltiplas.

Figura 5: Mapas estatísticos e representação anatômica do foco onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com DMU versus pacientes com TAB.

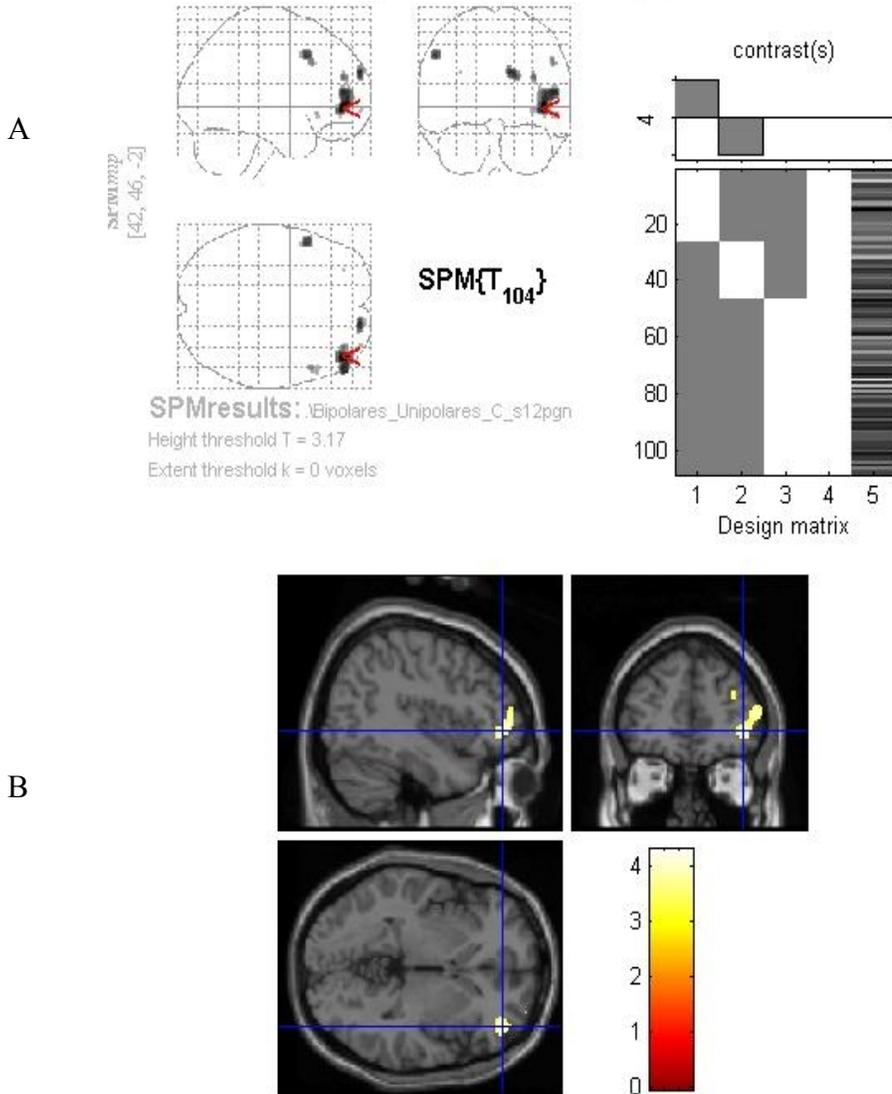


Fig. 5A - Os mapas estatísticos paramétricos mostram os voxels nos quais o valor de Z para a diminuição do volume de substância cinzenta nos pacientes com DMU (n=20) comparados aos pacientes com TAB (n=26) com tendência à significância no nível de $p < 0,10$ (corrigido para comparações múltiplas). A seta aponta para foco extenso de diminuição de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral direito.

Fig. 5B. Imagem de Ressonância Magnética em T1 do cérebro de um sujeito, delimitado de acordo com os padrões anatômicos do Atlas de Talairach&Tornoux (1988) onde é possível visualizar focos de diminuição significativa de substância cinzenta no grupo de pacientes com DMU (n=20) comparados aos pacientes com TAB (n=26). Na imagem, o hachurado em amarelo representa um foco extenso de diminuição de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral direito.

5.3.3. Comparações volumétricas entre os subgrupos de pacientes com transtorno do humor (unipolares e bipolares) com controles normais que não faziam uso de substâncias psicoativas.

Para que o uso de substância psicoativa não entrasse como fator confundidor na análise estatística das imagens, tanto no subgrupo de unipolares quanto no de bipolares, foi repetida a comparação entre os grupos depois da exclusão dos pacientes que preenchiam critérios diagnósticos para abuso ou dependência de substâncias psicoativas, criando-se subgrupos menores, sendo 17 pacientes no subgrupo dos unipolares, 19 pacientes no subgrupo de bipolares e 54 controles normais.

Os achados da análise anterior mantiveram-se, com diminuição de substância cinzenta em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, e giro parahipocampal esquerdo nos pacientes com DMU comparados com controles normais. (Tabela 7 e Figura 6).

Tabela 7. Localização dos focos de diminuição volumétrica de substância cinzenta nos pacientes com DMU (n=17) versus controles normais (n=54) que não faziam uso de substância psicoativa.

<i>Região cerebral</i>	<i>Número de voxels ⁽¹⁾</i>	<i>Coordenadas x,y,z ⁽²⁾</i>	<i>Escore de Z máximo ⁽³⁾</i>	<i>p corrigido para comparações múltiplas ⁽⁴⁾</i>
Córtex Pré-Frontal Dorsolateral E (BA8/9/46)	320	-51,17,38	4.65	0,04
Giro Parahipocampal E	35	-26,-35,-2	3.53	0,02

BA – área de Brodmann; D – direito; E – esquerdo.

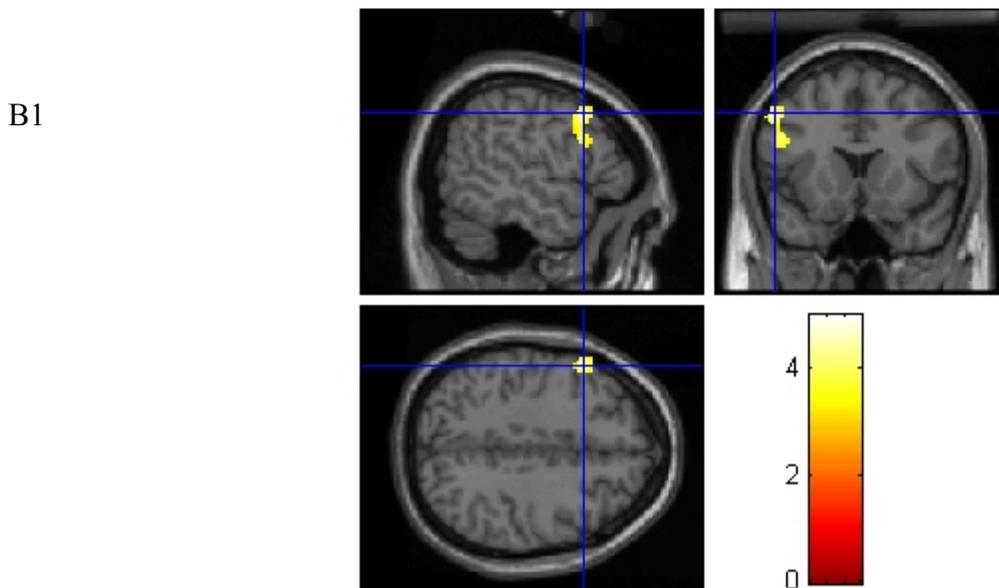
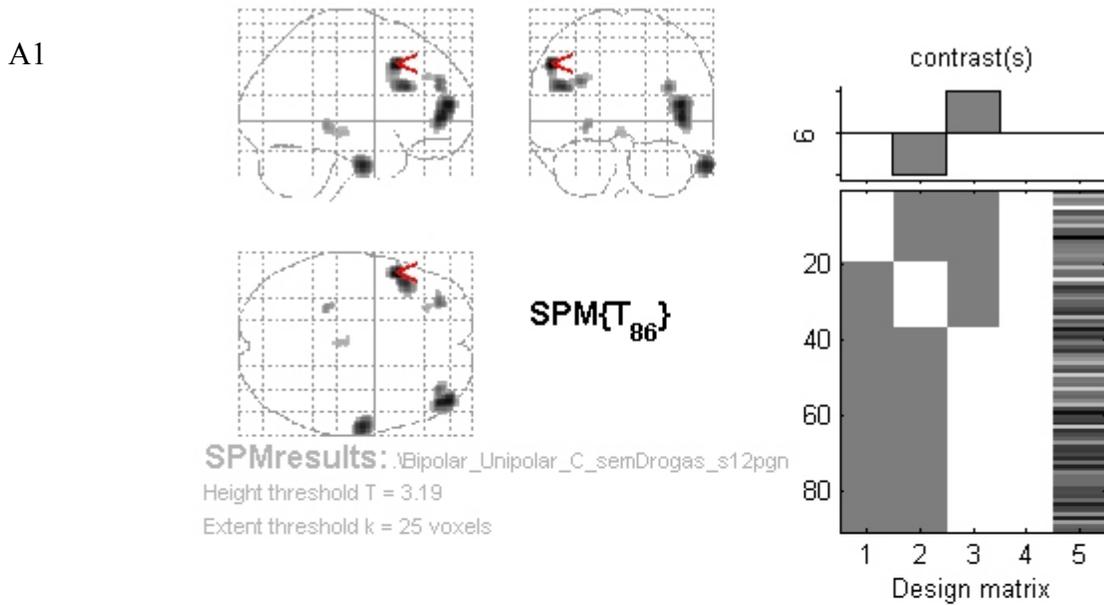
⁽¹⁾ Número total de voxel para cada cluster que ultrapassou o limiar de $Z=3.09$, correspondente a $p < 0,001$, não corrigido para comparações múltiplas (volume de cada voxel = 8 mm^3).

⁽²⁾ Coordenadas do voxel de máxima significância estatística de acordo com as localizações do Atlas de Talairach&Tournoux(Brett et al 2002).

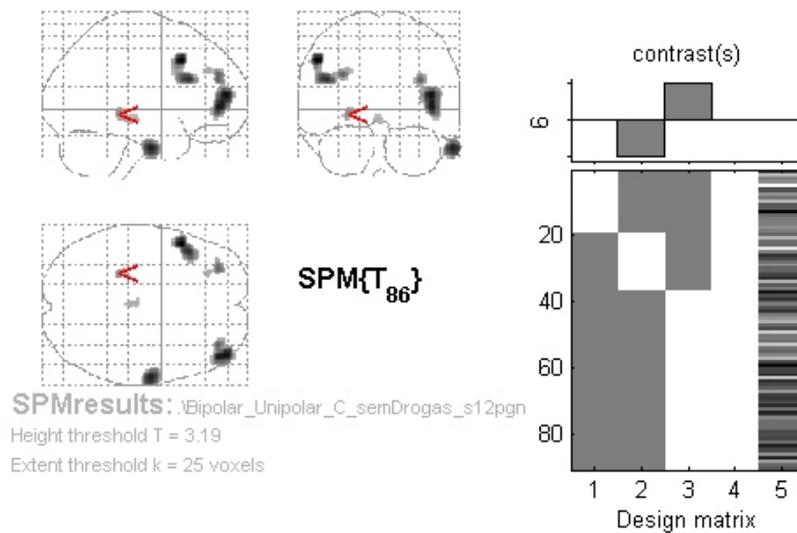
⁽³⁾ Valor máximo do escore Z para a região cerebral.

⁽⁴⁾ Valor p corrigido para comparações múltiplas.

Figura 6. Mapas estatísticos e representação anatômica dos focos onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com DMU versus controles normais que não faziam uso de substância psicoativa.



A2



B2

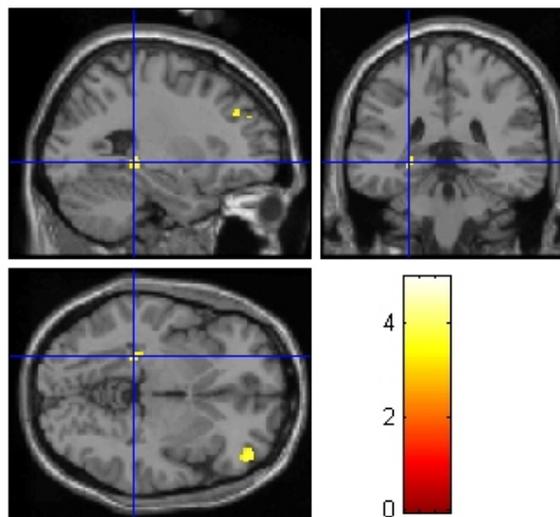


Fig. 6A - Os mapas estatísticos paramétricos mostram os voxels nos quais o valor de Z para a diminuição do volume de substância cinzenta nos pacientes com DMU (n=17) comparados aos controles normais (n=54) sem uso de substância psicoativa que alcançaram significância no nível de $p < 0,001$ ($z > 3,09$). No mapa A1, a seta vermelha aponta para um foco de diminuição de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. No mapa A2, a seta aponta para um conjunto de voxels com diminuição de volume de substância cinzenta no giro parahipocampal esquerdo.

Fig. 6B. Imagem de Ressonância Magnética em T1 do cérebro de um sujeito, delimitado de acordo com os padrões anatômicos do Atlas de Talairach&Tournoux (1988) onde é possível visualizar focos de diminuição significativa de substância cinzenta no grupo de pacientes com DMU (n=17) comparados aos controles normais (n=54) sem uso de substância psicoativa. Na imagem B1, o hachurado em amarelo representa um foco de diminuição de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Na imagem B2, o hachurado em amarelo representa um conjunto de voxels com diminuição de volume de substância cinzenta no giro parahipocampal esquerdo.

5.3.4. Comparações volumétricas entre os pacientes com transtornos afetivos que estavam em uso de medicação

Com o objetivo de avaliarmos efeito de medicação psicotrópica em estruturas cerebrais, dentro de cada subgrupo de pacientes com transtorno afetivo, foram separados os indivíduos que estavam em uso de medicação daqueles que não estavam em uso de medicação no dia da realização da RM, criando 4 novos subgrupos: bipolares medicados (n=15), bipolares não medicados (n=11), unipolares medicados(n=15) e unipolares não medicados(n=5).

No subgrupo dos bipolares medicados (n=15) houve uma diminuição significativa da amígdala direita quando comparado com os bipolares não medicados (n=11), ($p < 0.05$, corrigido para comparações múltiplas) (Tabela 8 e Figura 7). Não foi encontrada alteração volumétrica de substância cinzenta que fosse significativa estatisticamente entre os subgrupos de unipolares medicados quando comparados aos unipolares não medicados

Tabela 8. Localização do foco de diminuição volumétrica de substância cinzenta nos pacientes com TAB medicados (n=15) versus pacientes com TAB não medicados (n=11).

<i>Região cerebral</i>	<i>Número de voxels ⁽¹⁾</i>	<i>Coordenadas x,y,z ⁽²⁾</i>	<i>Escore de Z máximo ⁽³⁾</i>	<i>p corrigido para comparações múltiplas ⁽⁴⁾</i>
Amígdala D(BA28/34)	46	20,3,-20	3.41	0,02

BA – área de Brodmann; D – direito; E – esquerdo.

⁽¹⁾ Número total de voxel para cada cluster que ultrapassou o limiar de $Z=3.09$, correspondente a $p < 0,001$, não corrigido para comparações múltiplas (volume de cada voxel = 8 mm^3).

⁽²⁾ Coordenadas do voxel de máxima significância estatística de acordo com as localizações do Atlas de Talairach&Tournoux(Brett et al 2002).

⁽³⁾ Valor máximo do escore Z para a região cerebral.

⁽⁴⁾ Valor p corrigido para comparações múltiplas.

Figura 7. Mapas estatísticos e representação anatômica do foco onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com TAB medicados versus pacientes com TAB não medicados.

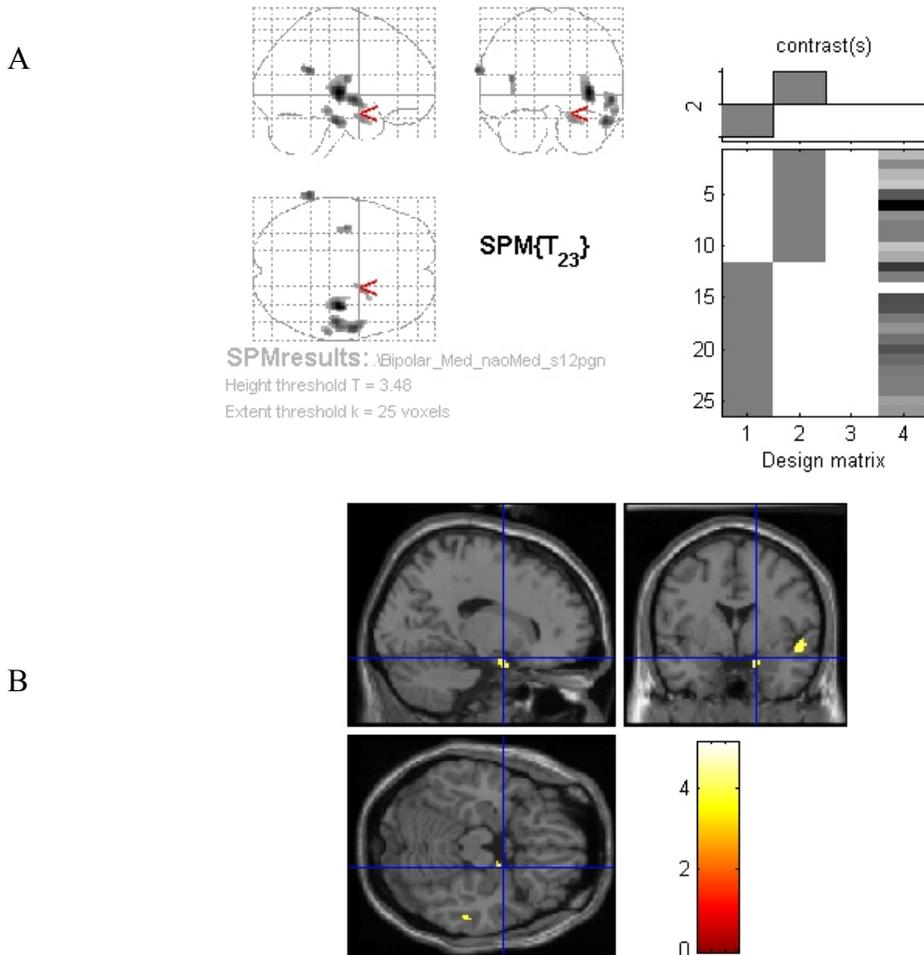


Fig. 7A - Os mapas estatísticos paramétricos mostram os voxels nos quais o valor de Z para a diminuição do volume de substância cinzenta nos pacientes com TAB medicados (n=15) comparados aos pacientes com TAB não medicados (n=11) que alcançaram significância no nível de $p < 0,001$ ($z > 3,09$). A seta vermelha aponta para um foco de diminuição de substância cinzenta na amígdala direita.

Fig. 7B. Imagem de Ressonância Magnética em T1 do cérebro de um sujeito, delimitado de acordo com os padrões anatômicos do Atlas de Talairach&Tornoux(1988) onde é possível visualizar focos de diminuição significativa de substância cinzenta no subgrupo de pacientes com TAB medicados (n=15) comparados aos pacientes com TAB não medicados (n=11). Na imagem, o hachurado em amarelo representa um foco de diminuição de substância cinzenta na amígdala direita.

5.3.5. Correlação entre volume de substância cinzenta e características clínicas no grupo de pacientes.

Para avaliar a correlação entre a intensidade de sintomas psicóticos (PANSS-P) e afetivos (HRSD e YMRS) e volumes de substância cinzenta cerebral, inicialmente calculamos os índices de correlação linear no grupo total de pacientes e os valores da escala de PANSS, sub-item positiva. Foi identificada correlação positiva entre PANSS-P e volume do cíngulo posterior direito e esquerdo (BA 17/18/19) (966 voxels, Z-score máximo=5.25, coordenadas_{x,y,z}= -18,-55,36; 440 voxels, Z-score máximo=4.72, coordenadas_{x,y,z}=22,-73,11, respectivamente, $p < 0.05$ corrigido para comparações múltiplas). No subgrupo de pacientes unipolares, encontramos uma correlação positiva entre os escores na escala HRSD e o volume da amígdala direita (BA 36) (52 voxels, Z-score=3.80, coordenadas_{x,y,z}= 18,-7, -23, $p < 0.05$ corrigido para comparações múltiplas).

Não existiram regiões cerebrais que apresentassem correlação negativa entre escores de PANSS-P e HRSD, e substância cinzenta no grupo de pacientes.

Tabela 9. Localização dos focos de correlação entre volume de substância cinzenta e características clínicas dos pacientes com transtornos do humor.

<i>Correlação</i>	<i>Região cerebral</i>	<i>Número de voxels ⁽¹⁾</i>	<i>Coordenadas x,y,z ⁽²⁾</i>	<i>Escore de Z máximo ⁽³⁾</i>	<i>p corrigido para comparações múltiplas ⁽⁴⁾</i>
<i>Pacientes vs. PANSS-P</i>					
<i>positiva</i>	Cíngulo Posterior D	966	-18,-55,36	5.25	0,02
	Cíngulo Posterior E	440	22,-73,11	4.72	0,01
<i>Pacientes com DMU vs. HRSD</i>					
<i>positiva</i>	Amígdala D (BA 36)	52	18,-7, -23	3.80	0,02

BA – área de Brodmann; D – direito; E – esquerdo.

⁽¹⁾ Número total de voxel para cada cluster que ultrapassou o limiar de $Z=3.09$, correspondente a $p < 0,001$, não corrigido para comparações múltiplas (volume de cada voxel = 8 mm^3).

⁽²⁾ Coordenadas do voxel de máxima significância estatística de acordo com as localizações do Atlas de Talairach&Tournoux(Brett et al 2002).

⁽³⁾ Valor máximo do escore Z para a região cerebral.

⁽⁴⁾ Valor p corrigido para comparações múltiplas.

Figura 8. Mapas estatísticos e representação anatômica dos focos onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com transtorno afetivo (n=46) na correlação positiva com PANSS-P.

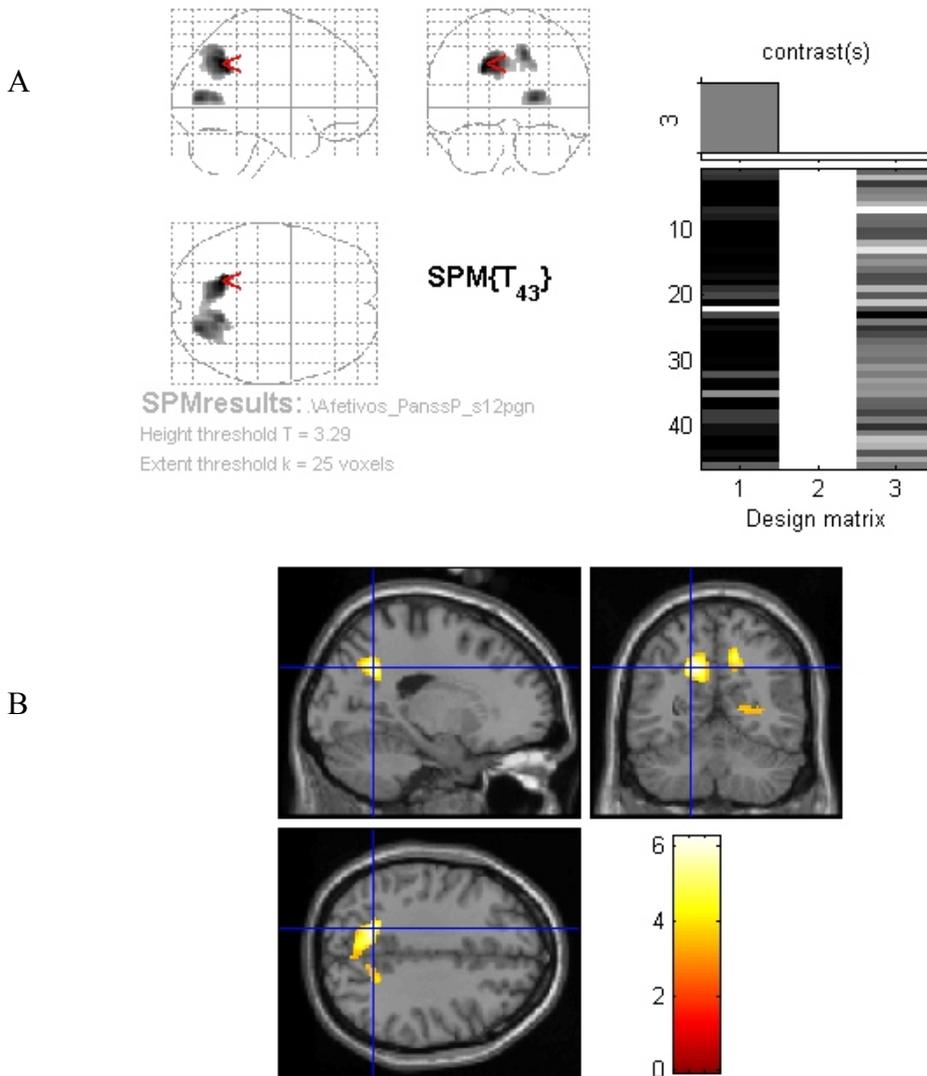


Fig. 8A - Os mapas estatísticos paramétricos mostram os voxels nos quais o valor de Z para a região de substância cinzenta que mostrou correlação positiva entre pacientes com transtorno afetivo (n=46) e PANSS-P, que alcançaram significância no nível de $p < 0,001$. No mapa, a seta aponta para um conjunto de voxels em cíngulo posterior direito e esquerdo com correlação positiva entre pacientes com transtorno do humor e escalas de avaliação clínica.
 Fig. 8B. Imagem de Ressonância Magnética em T1 do cérebro de um sujeito, delimitado de acordo com os padrões anatômicos do Atlas de Talairach&Tornoux(1988). Na imagem, o hachurado em amarelo representa região de substância cinzenta que mostrou correlação positiva entre pacientes com transtorno do humor (n=46) e PANSS-P.

Figura 9: Mapas estatísticos e representação anatômica dos focos onde foi identificada diminuição significativa no volume de substância cinzenta regional em pacientes com DMU (n=20) na correlação positiva com HRSD.

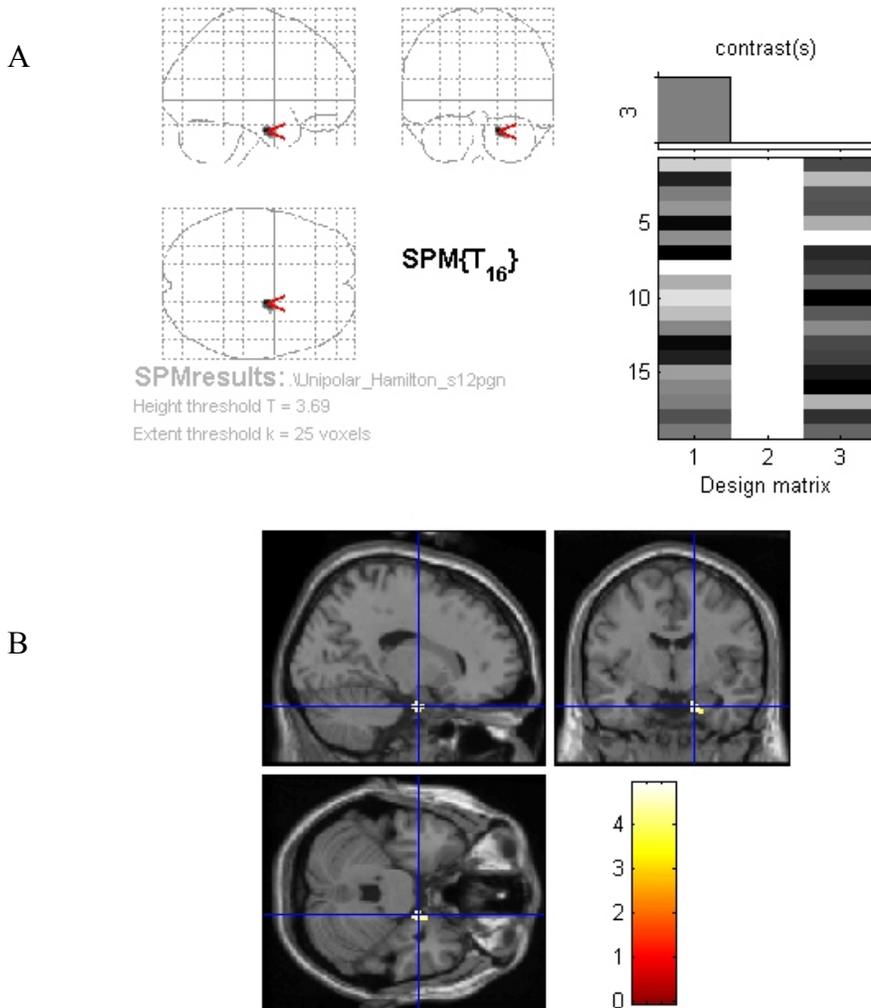


Fig. 9A - Os mapas estatísticos paramétricos mostram os voxels nos quais o valor de Z para a região de substância cinzenta que mostrou correlação positiva entre volume de substância cinzenta em pacientes com DMU (n=20) e escores na escala HRSD, que alcançaram significância no nível de $p < 0,001$. No mapa, a seta aponta para conjunto de voxels em amígdala direita com correlação positiva entre volume e escores na escala HRSD.

Fig. 9B. Imagem de Ressonância Magnética em T1 do cérebro de um sujeito, delimitado de acordo com os padrões anatômicos do Atlas de Talairach&Tornoux(1988). Na imagem, o hachurado em amarelo representa região de substância cinzenta que mostrou correlação positiva entre pacientes com DMU (n=20) e HRSD.

6. Discussão

Até onde vai nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que comparou diretamente grupos de pacientes com DMU e TAB de início recente e controles saudáveis em relação ao volume cerebral de substância cinzenta, através de método automatizado de processamento das imagens de RM, em região de córtex pré-frontal, giro do cíngulo, amígdala, hipocampo, giro parahipocampal e ínsula. A amostra de pacientes portadores de DMU e TAB caracterizou-se pela gravidade dos sintomas, tempo reduzido de história de transtorno mental e pareamento com controles normais selecionados na mesma região geográfica dos pacientes. Além disto, os pacientes com DMU e TAB tiveram seus diagnósticos confirmados pela aplicação de entrevista clínica estruturada (SCID).

O principal achado foi a diminuição de substância cinzenta em córtex pré-frontal dorsolateral em pacientes com DMU quando comparados diretamente a controles normais e pacientes com TAB. Tal resultado não foi confundido pelo uso de substâncias psicoativas, pois o achado permaneceu presente quando excluímos pacientes e controles que fizessem uso destas substâncias.

Além disto, avaliamos o efeito de medicações psicotrópicas sobre estruturas cerebrais relacionadas com o circuito córtico-límbico-talâmico-estriatal envolvidas na regulação do humor, sendo evidenciada diminuição de substância cinzenta em amígdala em pacientes com TAB medicados.

Nos itens subseqüentes, discutimos cada achado em relação às estruturas cerebrais envolvidas na fisiopatologia da DMU e do TAB, assim como ação medicamentosa e

gravidade de sintomas nestas mesmas estruturas, considerando as limitações metodológicas do estudo.

6.1. Achados em córtex frontal

Estudos anteriores de neuroimagem sugerem que o cérebro de indivíduos portadores de transtornos afetivos possui uma discreta diminuição comparada com indivíduos normais. Porém a alteração no volume cerebral fica mais evidente quando são avaliadas especificamente as estruturas cerebrais que participam da regulação das emoções, como córtex frontal, giro do cíngulo, amígdala, hipocampo, giro parahipocampal e gânglios da base (Beyer and Krishnan 2002; Seminowicz et al 2004; Sheline 2003; Soares and Mann 1997a; Strakowski et al 2000).

Em nosso estudo, os pacientes com DMU apresentaram uma diminuição volumétrica do córtex pré-frontal dorsolateral quando comparados a controles normais e pacientes com TAB, reforçando a hipótese que o lobo frontal pode exercer um papel importante na modulação do humor, sendo que alterações nesta estrutura poderiam ocasionar síndromes como depressão e mania (Coffey et al 1993; Kameyama et al 2006). Porém, se existem sub-áreas dentro do córtex pré-frontal diferentemente relacionadas à fisiopatologia da DMU e do TAB, ainda não é claramente estabelecido.

Diversos estudos de RM morfométrica usando métodos de delimitação de regiões de interesse procuraram investigar a presença de alterações volumétricas do córtex pré-frontal em grupos de portadores de DMU. No entanto, estes estudos tiveram como foco específico a busca de diminuições volumétricas especificamente em porções subgenuais e

orbitais do córtex pré-frontal (Ballmaier et al 2004; Hastings et al 2004; Lacerda et al 2004), e nenhum deles investigou o córtex pré-frontal dorsolateral.

O achado do presente estudo, de redução volumétrica do córtex pré-frontal dorsolateral em pacientes com DMU, mas não nos pacientes com TAB, pode estar relacionado ao fato dos pacientes com TAB terem apresentado um último episódio maníaco. Entretanto, estudos de neuroimagem realizados em sujeitos neste episódio do TAB encontraram tanto redução do córtex pré-frontal (Lopez-Larson et al 2002; Sax et al 1999), como achados que não evidenciaram diferença estatisticamente significativa (Strakowski et al 1993).

Diferentemente, o córtex pré-frontal dorsolateral tem sido uma das regiões cerebrais nas quais tem sido mais frequentemente identificadas alterações de atividade funcional em estudos de neuroimagem funcional avaliando pacientes com DMU em em repouso, durante a indução de estados emocionais (Fitzgerald et al 2007) ou em resposta a paradigmas de estimulação cognitiva (Matsuo et al 2007).

Este é o primeiro estudo a demonstrar diminuições significativas de substância cinzenta em porções dorsolaterais do cortex pré-frontal em pacientes com DMU de início recente. Nosso resultado é diferente daquele reportado num estudo recente que investigou pacientes com primeiro episódio de DMU usando métodos similares de MBV; tal estudo não identificou alterações volumétricas no córtex pré-frontal dorsolateral, mas deve-se ressaltar que apenas um número limitado de pacientes com DMU foi recrutado (Tang et al 2007).

É importante ressaltar que as porções do córtex pré-frontal dorsolateral nas quais esta tese identificou diminuições volumétricas em pacientes com DMU são muito

semelhantes às áreas que mostram alterações na atividade do córtex pré-frontal dorsolateral em pacientes com DMU em estudos de neuroimagem funcional, principalmente com relação às BA9 e BA46(Fitzgerald et al 2006; Steele et al 2007). Tomados em conjunto, estes resultados indicam que anormalidades nas áreas BA 9 e BA 46 em pacientes com DMU podem estar presentes tanto nos níveis estrutural e funcional. This suggests that abnormalities in the latter prefrontal portions in patients with MDD may be present both at the functional and structural anatomical levels.

A idéia de que a DMU está associada a alterações estruturais do cortex pré-frontal dorsolateral é também reforçada por achados de estudos *post-mortem* que encontraram redução da densidade de células da glia e diminuição do tamanho neuronal nestas mesmas regiões em pacientes com DMU(Bowley et al 2002; Cotter et al 2002; Cotter et al 2001; Rajkowska et al 1999). Além disto, tanto estudos de neuroimagem estrutural quanto funcional, em pacientes pós acidente vascular cerebral, mostram importante associação entre o desenvolvimento de sintomas depressivos e a localização da lesão cerebral em córtex pré-frontal(Drevets 2000; Vataja et al 2001).

Em modelos neuroanatômicos do controle emocional formulados recentemente, tem sido atribuído ao córtex pré-frontal dorsolateral um papel de grande relevância na regulação das respostas emocionais, incluindo aspectos cognitivos do controle das emoções (Phillips et al 2003). Pressupõe-se que as alterações cerebrais observadas em pacientes com DMU no córtex pré-frontal dorsolateral prejudicariam tais aspectos de regulação emocional, contribuindo de forma importante para o surgimento e perpetuação de sintomas depressivos.

6.2. Achados em áreas límbicas

Em contraste com os poucos estudos de neuroimagem estrutural que identificaram alterações volumétricas do córtex pré-frontal dorsolateral associadas à DMU, muitas investigações têm evidenciado alterações volumétricas estruturais do córtex temporal medial de pacientes com DMU comparados a controles normais, incluindo o giro parahipocampal, que esteve significativamente reduzido em nossa amostra de pacientes com DMU (Frodl et al 2002a; Frodl et al 2002b; Janssen et al 2004).

As alterações volumétricas de estruturas do lobo temporal medial associadas à DMU podem ser consequência de um processo neuropatológico relacionado ao estresse induzido por um aumento dos níveis plasmáticos do cortisol e mudanças na atividade dos receptores de glicocorticóides (Liston et al 2006; Roozendaal et al 1999). Alguns estudos que avaliaram estruturas temporais mediais, em pacientes com DMU, apresentaram correlação inversa entre volume destas estruturas e duração dos sintomas depressivos, sugerindo que a redução de regiões cerebrais como amígdala e hipocampo estariam associadas com a cronicidade de sintomas depressivos não tratados (Sheline 2000). Em outras investigações, a magnitude das alterações volumétricas destas mesmas estruturas cerebrais foram diretamente relacionadas à gravidade dos sintomas depressivos (Steffens and Krishnan 1998). Diferentemente, nossos achados indicam que alterações no volume de estruturas temporais mediais associadas à DMU podem estar presentes desde o início da doença. No entanto, deve-se ressaltar que a nossa amostra foi composta por pacientes com DMU que apresentaram sintomas depressivos graves.

Devido ao envolvimento de estruturas temporais mediais e córtex pré-frontal dorsolateral na expressão e regulação do humor, bem como processos de decisão-ação (Baxter and Murray 2002; Cardinal et al 2002; Elliott et al 2000a; Elliott et al 2000b), postula-se que o hipofuncionamento do córtex pré-frontal levaria a uma diminuição da sua atividade regulatória sobre estruturas subcorticais, ocasionando alterações do humor. Estruturas límbicas, como amígdala e hipocampo, estariam associadas a sintomas afetivos como insônia, inatividade, ataques de pânico e redução da sensibilidade a dor (Coplan and Lydiard 1998). Os principais achados do presente estudo estão na diminuição volumétrica do córtex pré-frontal dorsolateral e giro parahipocampal em pacientes com DMU, que são estruturas altamente relacionadas com a fisiopatologia deste transtorno.

6.3. Interpretação dos achados em função da gravidade de sintomas afetivos ou características psicóticas

O giro do cíngulo, em sua porção posterior, esteve associado a processos visuo-espaciais e sensório-motores em pacientes com DMU, caracterizando alteração da sensopercepção, e consequente gravidade dos sintomas (Mayberg 1997; Mayberg et al 1997). No estudo em questão, o volume do giro do cíngulo posterior bilateralmente nos pacientes com transtorno do humor (TAB e DMU) esteve associado positivamente com o escore da PANSS-P. Não houve o mesmo tipo de correlação entre volume cerebral e a gravidade de sintomas depressivos ou maníacos, denotando que o envolvimento do giro do cíngulo posterior com a gravidade da sintomatologia psicótica foi independente da gravidade dos sintomas afetivos.

Em virtude do estudo em questão não contar com uma amostra de pacientes com DMU sem sintomas psicóticos, é preciso considerar a possibilidade de que a redução do córtex pré-frontal dorsolateral e giro parahipocampal seriam alterações estruturais específicas a pacientes com DMU com sintomas psicóticos (Job et al 2002; Kubicki et al 2002). No entanto, esta possibilidade é pouco provável porque a única região cerebral cujo volume teve correlação significativa com a gravidade dos sintomas psicóticos foi o giro do cíngulo posterior. Além disso, estudos que fizeram a comparação direta entre pacientes com DMU, com e sem sintomas psicóticos, encontraram diferenças entre os grupos em regiões diferentes das encontradas no presente estudo, como córtex órbito-frontal, ínsula, córtex parietal e cerebelo (Gonul et al 2004; Skaf et al 2002). Por fim, anormalidades de volume de córtex pré-frontal dorsolateral e giro parahipocampal foi encontrada em estudos que avaliaram amostra de pacientes com DMU sem sintomas psicóticos (Goethals et al 2005; Matsuo et al 2007; Soares and Mann 1997a; Soares and Mann 1997b). Todas estas evidências sugerem que as alterações volumétricas de córtex pré-frontal dorsolateral e giro parahipocampal encontradas em pacientes com DMU no presente estudo são relacionadas ao transtorno afetivo, e não especificamente aos sintomas psicóticos.

As estruturas límbicas representam função importante na regulação do humor, e alterações nestas estruturas podem estar relacionadas à intensidade de sintomas depressivos. Em estudo de SPECT, recentemente realizado pelo nosso grupo de pesquisa, utilizamos a estratégia de agrupar os principais itens HRSD em fatores, e a intensidade do humor deprimido esteve diretamente correlacionada com o fluxo sanguíneo cerebral em giro parahipocampal e amígdala (Perico et al 2005).

Em reforço a esta noção, o presente estudo identificou um achado de correlação positiva entre o volume da amígdala em pacientes com DMU e a gravidade dos escores da HRSD. Deve-se ressaltar, porém, que os estudos prévios que investigaram este tipo de correlação levaram a resultados controversos; há achados de correlações diretas entre a gravidade de sintomas em amostra de pacientes com DMU e o volume da amígdala, bem como achados de ausência de correlação entre volume da amígdala e gravidade de sintomas.(MacMillan et al 2003; Rosso et al 2005).

6.4. Alterações pré-frontais e temporais mediais e a vulnerabilidade para sintomas psicóticos nos transtornos do humor

A discussão feita no item anterior indica que as alterações pré-frontais e temporais mediais na amostra de pacientes com DMU surgiram como elemento relacionado ao transtorno do humor de forma geral, e não especificamente à presença dos sintomas psicóticos. Por outro lado, é possível levantar a hipótese de que em pacientes com DMU, quanto maior forem as alterações nestas áreas cerebrais, maior é a chance de surgimento de sintomas psicóticos. Esta possibilidade é reforçada pelas evidências de que tanto o córtex pré-frontal dorsolateral quanto o giro parahipocampal estão envolvidos na anatomia funcional dos sintomas psicóticos da esquizofrenia (Fusar-Poli et al 2007; Glahn et al 2005; Hill et al 2004). É também importante ressaltar que numa amostra de pacientes com transtorno esquizofreniforme recrutados a partir da mesma população dos pacientes com DMU que foi selecionada para o presente estudo, identificou-se

diminuição significativa de substância cinzenta regional em região pré-frontal e região temporal medial semelhantes àquelas identificadas no presente estudo. No entanto, houve diferenças na lateralização cerebral destes achados, e os mesmos foram acompanhados de alterações estruturais significativas em outras regiões cerebrais, incluindo ínsula e neocórtex temporal (Schaufelberger et al 2007). Os pacientes com transtorno esquizofreniforme apresentaram significativa redução de substância cinzenta em comparação com controles normais em córtex pré-frontal ventrolateral esquerdo e córtex pré-frontal dorsolateral direito, bem como giro parahipocampal direito (Schaufelberger et al 2007). Em síntese, os achados nos diferentes grupos de pacientes reportados na nossa amostra epidemiológica indicam que alterações morfométricas do córtex pré-frontal dorsolateral e do córtex temporal medial estão presentes tanto em pacientes com psicoses esquizofreniformes e em pacientes com DMU; no último grupo, a presença de tais alterações pode tornar os indivíduos suscetíveis ao aparecimento de sintomas psicóticos.

6.5. Comparação entre DMU e TAB

A ausência de anormalidades estruturais na amostra de pacientes com TAB é relevante. Tal achado é consistente com uma meta-análise recente de estudos de RM prévios, a qual sugeriu que alterações volumétricas cerebrais estão mais associadas a DMU que com o TAB; pacientes com TAB não parecem apresentar alterações volumétricas cerebrais além de alargamento ventricular (McDonald et al 2004). Especificamente em relação ao córtex pré-frontal, estudos prévios também mostram que alterações estruturais estão mais relacionadas com DMU do que com TAB (Bremner et al

2000; Coffey et al 1993; Drevets et al 1997; Friedman et al 1999; Krishnan et al 1992; Kumar et al 1998; Kumar and Miller 1997; Lai et al 2000; Pantel et al 1997).

Uma possível explicação para a ausência de alterações morfométricas na amostra de pacientes com TAB é o fato de que a maioria dos pacientes incluídos no presente estudo estavam no primeiro episódio maníaco do TAB. Estudos prévios de RM em pacientes com TAB associam alterações volumétricas de substância cinzenta com tempo de doença prolongado ou vários episódios de TAB (Brambilla et al 2002; Lopez-Larson et al 2002). Entretanto, é preciso lembrar que há outros estudos recentes de pacientes com TAB no primeiro episódio usando RM que encontraram alterações volumétricas cerebrais em tálamo, cerebelo, giro fusiforme e giro do cíngulo (Adler et al 2007). Assim sendo, não pode ser considerada esclarecida a questão se há ou não alterações morfométricas cerebrais associadas ao TAB de início recente.

È importante também lembrar que, em virtude da limitação do presente estudo em avaliar estruturas subcorticais, a avaliação de estruturas cerebrais potencialmente envolvidas na fisiopatologia do TAB, sobretudo gânglios da base e tálamo, ficou impossibilitada (Monkul et al 2005; Strakowski et al 2002).

6.6. Influência Medicamentosa e do uso de substâncias psicoativas nos achados

Os achados de redução volumétrica de substância cinzenta em córtex pré-frontal dorsolateral e giro parahipocampal se mantiveram quando a análise estatística foi repetida excluindo pacientes que tinham diagnóstico de abuso ou dependência de álcool e drogas

ilícitas. Portanto, pode-se concluir que os resultados aqui reportados não foram confundidos pelos efeitos cerebrais causados pelas substâncias psicoativas.

A ausência de achados extensos de diferenças volumétricas de substância cinzenta entre pacientes com DMU medicados e não medicados pode estar associada ao tempo relativamente curto de exposição aos medicamentos psicotrópicos.

Por outro lado, foi possível identificar um foco de diminuição volumétrica da amígdala em pacientes com TAB medicados comparado aos não medicados. Tal resultado sugere que o uso de medicamentos e seus efeitos nesta estrutura cerebral podem ter atuado como fator de confusão na avaliação do volume da mesma nos pacientes com TAB. Alguns estudos têm reportado aumento do volume e aumento da atividade da amígdala em pacientes com TAB não medicados comparados a controles normais (Altshuler et al 2000; Brambilla et al 2003; Strakowski et al 1999). Os pacientes com TAB aqui estudados tiveram exposição a uma variedade de medicamentos, incluindo antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores do humor, antes da realização da RM. A redução da amígdala no subgrupo de pacientes com TAB medicados poderia estar relacionada ao efeito de quaisquer destes medicamentos, isoladamente ou em conjunto, sobre esta estrutura. Estudos com pacientes com outros transtornos mentais que não afetivos, que fizeram uso tanto de antidepressivos como de antipsicóticos, mostraram redução volumétrica da amígdala em associação com o tratamento medicamentoso (Szeszko et al 2004; Tebartz van Elst et al 2004). No presente estudo, o achado de redução do volume da amígdala em pacientes com TAB tratados poderia representar o efeito de reversibilidade das anormalidades, tanto estruturais quanto funcionais que estariam presentes antes do tratamento.

6.7. Impacto do uso de desenho epidemiológico

Os resultados do presente estudo confirmam a noção de que é vantajoso utilizar desenhos epidemiológicos em estudos de neuroimagem dos transtornos mentais. Foi possível recrutar uma amostra representativa de pacientes com transtornos afetivos proximamente ao momento do primeiro contato dos mesmos com serviços de saúde quando da apresentação de sintomas graves, psicóticos, pela primeira vez. Além disso, foi possível identificar os pacientes na mesma comunidade após um ano, a fim de recheçar diagnósticos e oferecer mais segurança quanto à classificação dos pacientes como portadores de DMU ou TAB.

Por fim, é importante ressaltar que o recrutamento de controles assintomáticos a partir da vizinhança dos locais de moradia dos pacientes forneceu um grupo de comparação mais representativo da população do que os grupos controle que são comumente recrutados para estudos de neuroimagem na literatura. Nestes estudos, é comum o recrutamento de controles a partir do círculo de conhecidos dos próprios pesquisadores ou de estudantes/funcionários dos hospitais onde os estudos são realizados. O fato de que alguns achados do presente estudo foram negativos, por exemplo no que diz respeito ao grupo de pacientes com TAB, pode estar relacionado a este aspecto do desenho epidemiológico do presente estudo. Com isto, pode-se concluir que alterações de estruturas cerebrais em transtornos afetivos graves, em particular o TAB, podem ser mais sutis do que postulado anteriormente em estudos de neuroimagem que usaram grupos controle menos adequados do que aquele recrutado para o presente estudo.

6.8. Limitações Metodológicas

Os resultados do presente estudo devem ser interpretados com cautela dadas algumas limitações metodológicas que o mesmo apresenta. Embora seja um projeto oriundo de um estudo epidemiológico, a amostra de pacientes foi modesta, ainda que comparável às recrutadas na maioria dos estudos prévios de RM estrutural que avaliaram grupos de pacientes com DMU e/ou TAB. Novos estudos devem ser considerados ampliando-se a amostra, bem como incluindo subgrupos de pacientes com transtornos afetivos não psicóticos.

Estudos prévios de neuroimagem mostram alterações volumétricas de estruturas corticais cerebrais mais significativas na DMU que no TAB. Já estruturas subcorticais estão diminuídas em pacientes com DMU e aumentadas em pacientes com TAB, quando comparados a controles normais (Monkul et al 2005; Strakowski et al 2002). Esta variabilidade de achados no volume destas estruturas cerebrais pode representar o papel da interligação de estruturas corticais e subcorticais na fisiopatologia dos transtornos afetivos, podendo ser distintas para o TAB e DMU. A dificuldade de avaliar o volume de substância cinzenta em estruturas subcorticais representou uma importante limitação do presente estudo, pois gânglios da base e tálamo estão significativamente associadas aos transtornos afetivos, principalmente no TAB. Para esta tese, optou-se por não avaliar o volume de estruturas subcorticais nas sub-amostras de pacientes que realizaram a aquisição das imagens de RM no mesmo aparelho pela redução no número de pacientes disponíveis para cada comparação.

No presente estudo, houve a dificuldade de que o estado clínico dos pacientes com transtorno afetivo era diferente, onde os pacientes com TAB haviam apresentado último episódio maníaco, dificultando a elucidação quanto à possibilidade de estruturas cerebrais estarem alteradas na comparação entre sujeitos em mesmo estado clínico com transtornos mentais diferentes.

Pesquisas futuras são necessárias para que as hipóteses estabelecidas sejam reforçadas, e estudos que façam a comparação direta entre pacientes com DMU, TAB e controles normais, recrutados de mesma região geográfica dos pacientes, incluindo pacientes destas mesmas classes diagnósticas que não apresentem sintomatologia psicótica.

Adicionalmente, além de estudos que comparem pacientes com TAB e DMU diretamente, poderiam ser incluídos na comparação indivíduos com outros diagnósticos de transtornos afetivos, associando anormalidades encontradas com apresentação clínica do transtorno mental, favorecendo a associação entre gravidade de sintomas e estrutura cerebral envolvida. Além disso, é desejável a realização de estudos com indivíduos pré e pós tratamento medicamentoso, corroborando a hipótese de uma neuroplasticidade exercida pelos psicotrópicos.

Por último, é necessário replicar e ampliar os achados reportados nesta tese, para que a compreensão da fisiopatologia dos transtornos afetivos favoreça em um futuro breve o diagnóstico precoce, tratamento eficaz e melhor prognóstico, principalmente quando nos quadros que apresentam sintomatologia mais grave.

6.9. Conclusões

Em conclusão, esta tese demonstrou que pacientes com DMU, em seu primeiro episódio grave com sintomas psicóticos, apresentam diminuições volumétricas significativas do córtex pré-frontal bilateral e do giro parahipocampal esquerdo. Tais anormalidades morfométricas foram detectadas na comparação com um grupo controle de voluntários assintomáticos recrutados exatamente nas mesmas regiões geográficas de onde vieram os pacientes com transtornos do humor, e não se mostraram presentes em portadores de TAB recrutados no mesmo local, e com mesmo nível de gravidade da doença.

Estes resultados dão suporte adicional à noção de que anormalidades da anatomia cerebral, em regiões cruciais para a regulação do humor, são detectáveis em associação com o diagnóstico de DMU em seus estágios iniciais. Além disso, estes achados dão reforço à idéia de que existem distinções fisiopatológicas importantes entre a DMU e o TAB.

Pesquisas futuras usando desenhos experimentais e metodologias de neuroimagem semelhantes poderão esclarecer se os achados aqui reportados podem ser expandidos para a população geral de portadores de transtornos do humor, ou se são mais específicos para grupos de portadores de transtornos afetivos que apresentam sintomas psicóticos.

7. Referências Bibliográficas

American Psychiatry Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn (DSM-IV). Washington DC: APA.

Aberg-Wistedt A, Wistedt B, Bertilsson L (1985): Higher CSF levels of HVA and 5-HIAA in delusional compared to nondelusional depression. *Arch Gen Psychiatry* 42:925-926.

Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, Levine A, Adams J, Strakowski SM (2007): Voxel-based study of structural changes in first-episode patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 61:776-781.

Agren H, Terenius L (1985): Hallucinations in patients with major depression. Interactions between CSF monoaminergic and endorphinergic indices. *J Affect Disord* 9:25-34.

Alexopoulos GS, Young RC, Shindlecker RD (1992): Brain computed tomography findings in geriatric depression and primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry* 31:591-599.

Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, et al (2000): An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48:147-162.

Altshuler LL, Conrad A, Hauser P, Li XM, Guze BH, Denikoff K, et al (1991): Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 48:482-483.

- Andreasen NC, Swayze V, 2nd, Flaum M, Alliger R, Cohen G (1990): Ventricular abnormalities in affective disorder: clinical and demographic correlates. *Am J Psychiatry* 147:893-900.
- Annett M (1970): A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol* 61:303-321.
- Asnis GM, Wetzler S, Sanderson WC, Kahn RS, van Praag HM (1992): Functional interrelationship of serotonin and norepinephrine: cortisol response to MCPP and DMI in patients with panic disorder, patients with depression, and normal control subjects. *Psychiatry Res* 43:65-76.
- Atmaca M, Ozdemir H, Cetinkaya S, Parmaksiz S, Belli H, Poyraz AK, et al (2007): Cingulate gyrus volumetry in drug free bipolar patients and patients treated with valproate or valproate and quetiapine. *J Psychiatr Res* 41:821-827.
- Axelson DA, Doraiswamy PM, McDonald WM, Boyko OB, Tupler LA, Patterson LJ, et al (1993): Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Res* 47:163-173.
- Aylward EH, Roberts-Twillie JV, Barta PE, Kumar AJ, Harris GJ, Geer M, et al (1994): Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 151:687-693.
- Ballmaier M, Sowell ER, Thompson PM, Kumar A, Narr KL, Lavretsky H, et al (2004): Mapping brain size and cortical gray matter changes in elderly depression. *Biol Psychiatry* 55:382-389.
- Baxter MG, Murray EA (2002): The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 3:563-573.

- Benazzi F (1999): Bipolar versus unipolar psychotic outpatient depression. *J Affect Disord* 55:63-66.
- Beyer JL, Krishnan KR (2002): Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord* 4:89-104.
- Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL (2002): Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 52:404-412.
- Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al (2003): MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 37:287-295.
- Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Keshavan MS, Soares JC (2004): Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:221-225.
- Brambilla P, Nicoletti MA, Harenski K, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al (2002): Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology* 27:792-799.
- Bremmer MA, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW, Lips P, Hoogendijk WJ (2007): Major depression in late life is associated with both hypo- and hypercortisolemia. *Biol Psychiatry* 62:479-486.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000): Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157:115-118.

- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, et al (2002):
Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*
51:273-279.
- Brett M, Johnsrude IS, Owen AM (2002): The problem of functional localization in the
human brain. *Nat Rev Neurosci* 3:243-249.
- Buchsbaum MS, Trestman RL, Hazlett E, Siegel BV, Jr., Schaefer CH, Luu-Hsia C, et al
(1997): Regional cerebral blood flow during the Wisconsin Card Sort Test in
schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 27:21-28.
- Caetano SC, Sassi R, Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, et al (2001):
MRI study of thalamic volumes in bipolar and unipolar patients and healthy
individuals. *Psychiatry Res* 108:161-168.
- Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ (2002): Emotion and motivation: the role
of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*
26:321-352.
- Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, et al
(2007): Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand*
Suppl:90-103.
- Charney DS, Nelson JC (1981): Delusional and nondelusional unipolar depression:
further evidence for distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 138:328-333.
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, et al
(1993): Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic
resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 50:7-16.

- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA (1990): Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 27:1188-1196.
- Coplan JD, Lydiard RB (1998): Brain circuits in panic disorder. *Biol Psychiatry* 44:1264-1276.
- Coryell W, Tsuang D (1992): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity and psychosis: recovery during an 8-year follow-up. *Am J Psychiatry* 149:1033-1039.
- Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP (2002): Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex* 12:386-394.
- Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I (2001): Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58:545-553.
- Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Pelayo-Teran JM, Rodriguez-Sanchez JM, Perez-Iglesias R, Gonzalez-Blanch C, et al (2007): Reduced thalamic volume in first-episode non-affective psychosis: correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive functioning. *Neuroimage* 35:1613-1623.
- Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, et al (2005): Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology* 30:765-774.
- DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW (1999): MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 21:63-68.

- Dewan MJ, Haldipur CV, Lane EE, Ispahani A, Boucher MF, Major LF (1988): Bipolar affective disorder. I. Comprehensive quantitative computed tomography. *Acta Psychiatr Scand* 77:670-676.
- Dolan RJ, Calloway SP, Mann AH (1985): Cerebral ventricular size in depressed subjects. *Psychol Med* 15:873-878.
- Drevets WC (2000): Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res* 126:413-431.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Jr., Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME (1997): Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386:824-827.
- Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME (1992): A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12:3628-3641.
- Dubrovsky B (1993): Effects of adrenal cortex hormones on limbic structures: some experimental and clinical correlations related to depression. *J Psychiatry Neurosci* 18:4-16.
- Dupont RM, Butters N, Schafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC (1995): Diagnostic specificity of focal white matter abnormalities in bipolar and unipolar mood disorder. *Biol Psychiatry* 38:482-486.
- Duval F, Mokrani MC, Monreal-Ortiz JA, Fattah S, Champeval C, Schulz P, Macher JP (2006): Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology* 31:876-888.

- Elkis H, Friedman L, Buckley PF, Lee HS, Lys C, Kaufman B, Meltzer HY (1996): Increased prefrontal sulcal prominence in relatively young patients with unipolar major depression. *Psychiatry Res* 67:123-134.
- Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY (1995): Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52:735-746.
- Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000a): Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 10:308-317.
- Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ (2000b): Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci* 20:6159-6165.
- Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ (2007): A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*.
- Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, Kulkarni J, Egan GF, Daskalakis ZJ (2006): An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res* 148:33-45.
- Fleck MP, Chaves ML, Poirier-Littre MF, Bourdel MC, Loo H, Guelfi JD (2004): Depression in France and Brazil: factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Scale in inpatients. *J Nerv Ment Dis* 192:103-110.
- Friedman L, Findling RL, Kenny JT, Swales TP, Stuve TA, Jesberger JA, et al (1999): An MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 46:78-88.

- Friston KJ (1995): Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab* 15:361-370.
- Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, et al (2002a): Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry* 51:708-714.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jager M, et al (2002b): Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 159:1112-1118.
- Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E, et al (2007): Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 31:465-484.
- Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI (2005): Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 25:60-69.
- Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, Van de Wiele C, Ham H, Pyck H, et al (2005): Blunted prefrontal perfusion in depressed patients performing the Tower of London task. *Psychiatry Res* 139:31-40.
- Gonul AS, Kula M, Bilgin AG, Tutus A, Oguz A (2004): The regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder with and without psychotic features. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:1015-1021.

- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14:21-36.
- Graff-Guerrero A, Gonzalez-Olvera J, Mendoza-Espinosa Y, Vaugier V, Garcia-Reyna JC (2004): Correlation between cerebral blood flow and items of the Hamilton Rating Scale for Depression in antidepressant-naive patients. *J Affect Disord* 80:55-63.
- Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Bogerts B, Ashtari M, Aupperle P, Wu H, et al (1997): Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease? *Psychol Med* 27:421-431.
- Gulinelli A, Ratto LR, Menezes PR (2005): The social adjustment of people with severe mental illness in Sao Paulo, Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 27:309-314.
- Guze SB, Woodruff RA, Jr., Clayton PJ (1975): The significance of psychotic affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 32:1147-1150.
- Hamilton M (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62.
- Harvey I, Persaud R, Ron MA, Baker G, Murray RM (1994): Volumetric MRI measurements in bipolars compared with schizophrenics and healthy controls. *Psychol Med* 24:689-699.
- Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ (2004): Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29:952-959.

- Hauser P, Altshuler LL, Berrettini W, Dauphinais ID, Gelernter J, Post RM (1989): Temporal lobe measurement in primary affective disorder by magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1:128-134.
- Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA (2004): Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naive first-episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry* 161:996-1003.
- Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA, et al (1999): Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 156:1091-1093.
- Hirayasu Y, Tanaka S, Shenton ME, Salisbury DF, DeSantis MA, Levitt JJ, et al (2001): Prefrontal gray matter volume reduction in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex* 11:374-381.
- Holsboer F (2005): Unipolar versus bipolar disorder: a distinction not helpful for studies of causality. *Curr Psychiatry Rep* 7:405-407.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE (2005): Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 162:2233-2245.
- Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM, Figiel GS, Na C, Escalona PR, et al (1991): A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res* 40:95-99.
- Husted JA, Beiser M, Iacono WG (1995): Negative symptoms in the course of first-episode affective psychosis. *Psychiatry Res* 56:145-154.

- Jacoby RJ, Levy R (1980): Computed tomography in the elderly. 3. Affective disorder. *Br J Psychiatry* 136:270-275.
- Janssen J, Hulshoff Pol HE, Lampe IK, Schnack HG, de Leeuw FE, Kahn RS, Heeren TJ (2004): Hippocampal changes and white matter lesions in early-onset depression. *Biol Psychiatry* 56:825-831.
- Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM (2002): Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17:880-889.
- Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y, Sato T, Uehara T, Ito M, et al (2006): Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 29:172-184.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-276.
- Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, et al (1992): Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 49:553-557.
- Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Kasai K, Kikinis R, et al (2002): Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage* 17:1711-1719.
- Kumar A, Bilker W, Lavretsky H, Gottlieb G (2000): Volumetric asymmetries in late-onset mood disorders: an attenuation of frontal asymmetry with depression severity. *Psychiatry Res* 100:41-47.

- Kumar A, Jin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G (1998): Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:7654-7658.
- Kumar A, Miller D (1997): Neuroimaging in late-life mood disorders. *Clin Neurosci* 4:8-15.
- Lacerda AL, Keshavan MS, Hardan AY, Yorbik O, Brambilla P, Sassi RB, et al (2004): Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 55:353-358.
- Lai T, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KR (2000): Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 48:971-975.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al (2000): Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10:120-131.
- Lappin JM, Morgan K, Morgan C, Hutchison G, Chitnis X, Suckling J, et al (2006): Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis. *Schizophr Res* 83:145-153.
- Lattuada E, Serretti A, Cusin C, Gasperini M, Smeraldi E (1999): Symptomatologic analysis of psychotic and non-psychotic depression. *J Affect Disord* 54:183-187.
- Liddle PF (1992): Regional brain abnormalities associated with specific syndromes of persistent schizophrenic symptoms. *Clin Neuropharmacol* 15 Suppl 1 Pt A:401A-402A.

- Lim KO, Tew W, Kushner M, Chow K, Matsumoto B, DeLisi LE (1996): Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:1548-1553.
- Liston C, Miller MM, Goldwater DS, Radley JJ, Rocher AB, Hof PR, et al (2006): Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J Neurosci* 26:7870-7874.
- Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM (2002): Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 52:93-100.
- MacMillan S, Szeszko PR, Moore GJ, Madden R, Lorch E, Ivey J, et al (2003): Increased amygdala: hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:65-73.
- Maines LW, Keck BJ, Smith JE, Lakoski JM (1999): Corticosterone regulation of serotonin transporter and 5-HT1A receptor expression in the aging brain. *Synapse* 32:58-66.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T (2005): Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 62:975-983.
- Martignoni E, Costa A, Sinforiani E, Liuzzi A, Chiodini P, Mauri M, et al (1992): The brain as a target for adrenocortical steroids: cognitive implications. *Psychoneuroendocrinology* 17:343-354.

- Matsuo K, Glahn DC, Peluso MA, Hatch JP, Monkul ES, Najt P, et al (2007): Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 12:158-166.
- Mayberg HS (1997): Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:471-481.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al (1997): Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 8:1057-1061.
- Mazure CM, Bowers MB, Jr., Hoffman F, Jr., Miller KB, Nelson JC (1987): Plasma catecholamine metabolites in subtypes of major depression. *Biol Psychiatry* 22:1469-1472.
- McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, et al (2004): Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56:411-417.
- Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, et al (2000): Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med* 30:117-125.
- Monkul ES, Malhi GS, Soares JC (2005): Anatomical MRI abnormalities in bipolar disorder: do they exist and do they progress? *Aust N Z J Psychiatry* 39:222-226.
- Murray CJ, Lopez AD (1997a): Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1498-1504.
- Murray CJ, Lopez AD (1997b): Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1436-1442.

- Nasrallah HA (1982): Hemispheric asymmetry in affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 18:62-67.
- Nelson WH, Khan A, Orr WW, Jr. (1984): Delusional depression. Phenomenology, Neuroendocrine function, and tricyclic antidepressant response. *J Affect Disord* 6:297-306.
- O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I, Desmond P, Coleman P, Tress B (1997): Clinical, magnetic resonance imaging and endocrinological differences between delusional and non-delusional depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 12:211-218.
- O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N (2004): A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry* 161:2081-2090.
- Pantel J, Schroder J, Essig M, Popp D, Dech H, Knopp MV, et al (1997): Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. *J Affect Disord* 42:69-83.
- Pantelis C, Velakoulis D, Wood SJ, Yucel M, Yung AR, Phillips LJ, et al (2007): Neuroimaging and emerging psychotic disorders: The Melbourne ultra-high risk studies. *Int Rev Psychiatry* 19:371-379.
- Parashos IA, Tupler LA, Blitchington T, Krishnan KR (1998): Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res* 84:7-15.
- Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, et al (1997): Ziskind-Somerfeld Research Award 1996. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 41:1-14.

- Pearlson GD, Tune LE, Wong DF, Aylward EH, Barta PE, Powers RE, et al (1993): Quantitative D2 dopamine receptor PET and structural MRI changes in late-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 19:783-795.
- Pearlson GD, Veroff AE (1981): Computerised tomographic scan changes in manic-depressive illness. *Lancet* 2:470.
- Perico CA, Skaf CR, Yamada A, Duran F, Buchpiguel CA, Castro CC, et al (2005): Relationship between regional cerebral blood flow and separate symptom clusters of major depression: a single photon emission computed tomography study using statistical parametric mapping. *Neurosci Lett* 384:265-270.
- Phillips ML (2006): The neural basis of mood dysregulation in bipolar disorder. *Cognit Neuropsychiatry* 11:233-249.
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003): Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54:504-514.
- Pillay SS, Renshaw PF, Bonello CM, Lafer BC, Fava M, Yurgelun-Todd D (1998): A quantitative magnetic resonance imaging study of caudate and lenticular nucleus gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Psychiatry Res* 84:61-74.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al (1999): Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 45:1085-1098.
- Roosendaal B, Nguyen BT, Power AE, McGaugh JL (1999): Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced

- by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:11642-11647.
- Rossi A, de Cataldo S, Stratta P, Sabatini MD, Nistico R, De Donatis M, Casacchia M (1987): Cerebral atrophy and neuropsychological correlates in schizophrenia. *Acta Psychiatr Belg* 87:670-675.
- Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA (2005): Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry* 57:21-26.
- Rupprecht R, Rupprecht C, Rupprecht M, Noder M, Lesch KP, Mossner J (1989): Effects of glucocorticoids on the regulation of the hypothalamic-pituitary-somatotropic system in depression. *J Affect Disord* 17:9-16.
- Salokangas RK, Cannon T, Van Erp T, Ilonen T, Taiminen T, Karlsson H, et al (2002): Structural magnetic resonance imaging in patients with first-episode schizophrenia, psychotic and severe non-psychotic depression and healthy controls. Results of the schizophrenia and affective psychoses (SAP) project. *Br J Psychiatry Suppl* 43:s58-65.
- Sapolsky RM (2000): Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57:925-935.
- Sapru MK, Rao BS, Channabasavanna SM (1989): Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in clinical subtypes of depression. *Acta Psychiatr Scand* 80:474-478.
- Sassi RB, Brambilla P, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al (2003): White matter hyperintensities in bipolar and unipolar patients with relatively mild-to-moderate illness severity. *J Affect Disord* 77:237-245.

- Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Harenski K, Mallinger AG, Frank E, et al (2001): Decreased pituitary volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 50:271-280.
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M (1993): Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* 88:791-804.
- Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, DelBello MP, Keck PE, Jr., Hawkins JM (1999): Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry* 156:139-141.
- Schatzberg AF, Rothschild AJ (1992a): Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *Am J Psychiatry* 149:733-745.
- Schatzberg AF, Rothschild AJ (1992b): Serotonin activity in psychotic (delusional) major depression. *J Clin Psychiatry* 53 Suppl:52-55.
- Schaufelberger MS, Duran FLS, Lappin JM, Scazufca M, Amaro EJ, Leite CC, Campi CC, Murray RM, McGuire PK, Menezes PR, Busatto GF (2007) Evidence for grey matter abnormalities in Brazilian first psychoses patients. *Biol Psychiatry (in press)*.
- Schlegel S, Kretschmar K (1987): Computed tomography in affective disorders. Part I. Ventricular and sulcal measurements. *Biol Psychiatry* 22:4-14.
- Schwartz JT, Brotman AW (1992): A clinical guide to antipsychotic drugs. *Drugs* 44:981-992.

- Segawa K, Azuma H, Sato K, Yasuda T, Arahata K, Otsuki K, et al (2006): Regional cerebral blood flow changes in depression after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 147:135-143.
- Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S (2004): Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage* 22:409-418.
- Sheline YI (2000): 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 48:791-800.
- Sheline YI (2003): Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 54:338-352.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC (2003): Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 160:1516-1518.
- Sheline YI, Gado MH, Price JL (1998): Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 9:2023-2028.
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996): Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:3908-3913.
- Shima S, Shikano T, Kitamura T, Masuda Y, Tsukumo T, Kanba S, Asai M (1984): Depression and ventricular enlargement. *Acta Psychiatr Scand* 70:275-277.
- Shiraishi H, Koizumi J, Hori M, Terashima Y, Suzuki T, Saito K, et al (1992): A computerized tomographic study in patients with delusional and non-delusional depression. *Jpn J Psychiatry Neurol* 46:99-105.

- Silverstone T, McPherson H, Li Q, Doyle T (2003): Deep white matter hyperintensities in patients with bipolar depression, unipolar depression and age-matched control subjects. *Bipolar Disord* 5:53-57.
- Skaf CR, Yamada A, Garrido GE, Buchpiguel CA, Akamine S, Castro CC, Busatto GF (2002): Psychotic symptoms in major depressive disorder are associated with reduced regional cerebral blood flow in the subgenual anterior cingulate cortex: a voxel-based single photon emission computed tomography (SPECT) study. *J Affect Disord* 68:295-305.
- Soares JC, Mann JJ (1997a): The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 41:86-106.
- Soares JC, Mann JJ (1997b): The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 31:393-432.
- Steele JD, Currie J, Lawrie SM, Reid I (2007): Prefrontal cortical functional abnormality in major depressive disorder: a stereotactic meta-analysis. *J Affect Disord* 101:1-11.
- Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, et al (2000): Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 48:301-309.
- Steffens DC, Krishnan KR (1998): Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 43:705-712.
- Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP (2002): Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord* 4:80-88.

- Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW (2000): Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2:148-164.
- Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER (1999): Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56:254-260.
- Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL (1993): Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry* 33:602-609.
- Swayze VW, 2nd, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC (1992): Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 31:221-240.
- Sweeney D, Nelson C, Bowers M, Maas J, Heninger G (1978): Delusional versus non-delusional depression: Neurochemical differences. *Lancet* 2:100-101.
- Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Lorch E, Madden R, Ivey J, et al (2004): Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings. *Neuropsychopharmacology* 29:826-832.
- Tang Y, Wang F, Xie G, Liu J, Li L, Su L, et al (2007): Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naive females with major depressive disorder: A voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 156:83-86.
- Targum SD, Rosen LN, DeLisi LE, Weinberger DR, Citrin CM (1983): Cerebral ventricular size in major depressive disorder: association with delusional symptoms. *Biol Psychiatry* 18:329-336.

- Tebartz van Elst L, Baumer D, Ebert D, Trimble MR (2004): Chronic antidopaminergic medication might affect amygdala structure in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 37:217-220.
- Thompson KN, Phillips LJ, Komesaroff P, Yuen HP, Wood SJ, Pantelis C, et al (2007): Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra high risk for psychosis. *J Psychiatr Res* 41:561-569.
- Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992): The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 40:922-935.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al (2002): Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15:273-289.
- Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2000): Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 47:1087-1090.
- Vataja R, Pohjasvaara T, Leppavuori A, Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, et al (2001): Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Arch Gen Psychiatry* 58:925-931.
- Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, et al (2006): Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry* 63:139-149.

- Vita A, Sacchetti E, Valvassori G, Cazzullo CL (1988): Brain morphology in schizophrenia: a 2- to 5-year CT scan follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 78:618-621.
- Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS (2002): Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry* 7:985-994, 924.
- Wurthmann C, Bogerts B, Falkai P (1995): Brain morphology assessed by computed tomography in patients with geriatric depression, patients with degenerative dementia, and normal control subjects. *Psychiatry Res* 61:103-111.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978): A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429-435.
- Zipursky RB, Seeman MV, Bury A, Langevin R, Wortzman G, Katz R (1997): Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder. *Schizophr Res* 26:85-92.