



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Mood related insights : functional and structural MRI studies in depression and anxiety disorders

Tol, M.J. van

Citation

Tol, M. J. van. (2011, May 26). *Mood related insights : functional and structural MRI studies in depression and anxiety disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17672>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17672>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 9



APPENDIX: DSM-IV CRITERIA

REFERENCE LIST

LIST OF ABBREVIATIONS

DUTCH SUMMARY/NL SAMENVATTING

LIST OF PUBLICATIONS

CURRICULUM VITAE

MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

A Major Depressive Episode (MDE) is characterized by 1) depressed/low mood and/or 2) loss of interest or pleasure in daily activities during most of the day, nearly every day, for at least two weeks. Next to these core symptoms of depressed mood or loss of the capacity to experience pleasure (also known as 'anhedonia'), an MDE is characterized by at least three (or four when only one of the first two criteria are met) of the following symptoms that are present nearly every day:

- weight loss or weight gain when not dieting;
- insomnia or hypersomnia (loss of sleep or excessive sleeping);
- psychomotor agitation or retardation (restlessness or slowing of daily activity);
- fatigue or loss of energy;
- feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt;
- attentional problems or indecisiveness;
- recurrent thoughts of death or recurrent suicidal ideation without a specific plan or a suicide attempt or plans for committing suicide.

Symptoms are not better accounted for by bereavement or a diagnosis of mania or personality disorder. Social, occupational, educational or other important functioning should be impaired to fulfil the criteria for a diagnosis of MDD.

SOCIAL ANXIETY DISORDER

Social Anxiety Disorder (SAD), also known as 'social phobia' is characterized by a persistent fear of one or more social or performance situations in which the person is exposed to unfamiliar people or to possible scrutiny by others and the individual fears that he or she will act in a way (or show anxiety symptoms) that will be embarrassing and humiliating. A diagnosis is made when:

- exposure to the feared situation almost invariably provokes anxiety, which may take the form of a situationally bound or situationally pre-disposed panic attack (see Panic Disorder);
- the person recognizes that this fear is unreasonable or excessive;
- the feared situations are avoided or else are endured with intense anxiety and distress;

The avoidance, anxious anticipation, or distress in the feared social or performance situation(s) interferes significantly with the person's normal routine, occupational/educational functioning, or social activities or relationships, or there is marked distress about having the phobia. Also, the

fear or avoidance is not due to direct physiological effects of a substance (e.g., drugs, medications) or a general medical condition and is not better accounted for by another mental disorder.

PANIC DISORDER

Panic Disorder (PD) is characterized by recurrent unexpected Panic Attacks (see below), and at least one of the attacks has been followed by 1 month (or more) of one (or more) of the following:

- persistent concern about having additional attacks;
- worry about the implications of the attack or its consequences (e.g., losing control, having a heart attack, "going crazy");
- a significant change in behavior related to the attacks;

The Panic Attacks are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., drugs, medications) or a general medical condition (e.g., hyperthyroidism) and are not better accounted for by another mental disorder.

PANIC ATTACK:

A panic attack is a discrete period of intense fear or discomfort, in which four (or more) of the following symptoms developed abruptly and reached a peak within 10 minutes:

- palpitations, pounding heart, or accelerated heart rate;
- sweating;
- trembling or shaking;
- sensations of shortness of breath or smothering;
- feeling of choking;
- chest pain or discomfort;
- nausea or abdominal distress;
- feeling dizzy, unsteady, lightheaded, or faint;
- derealization (feelings of unreality) or depersonalization (being detached from oneself);
- fear of losing control or going crazy;
- fear of dying;
- paresthesias (i.e., numbness or tingling sensations);
- chills or hot flushes.

AGORAPHOBIA

A diagnosis of PD is further specified as PD with agoraphobia or without agoraphobia. Agoraphobia is the anxiety about being in places or situations from which escape might be difficult (or embarrassing) or in which help may

not be available in the event of having an unexpected or situationally predisposed Panic Attack or panic-like symptoms. Agoraphobic fears typically involve characteristic clusters of situations that include being outside the home alone; being in a crowd, or standing in a line; being on a bridge; and traveling in a bus, train, or automobile. As a result, the situations are avoided (e.g., travel is restricted) or else are endured with marked distress or with anxiety about having a Panic Attack or panic-like symptoms, or require the presence of a companion.

GENERALIZED ANXIETY DISORDER

Criteria for the diagnosis of a Generalized Anxiety Disorder (GAD) are met when a person experiences at least six months of excessive anxiety and worry about a variety of events and situations and there is significant difficulty in controlling the anxiety and worry. Also, three or more of the following symptoms should be present for most days over the previous six months:

- feeling wound-up, tense, or restless;
- easily becoming fatigued or worn-out;
- concentration problems;
- irritability;
- significant tension in muscles;
- difficulty with sleep.

The symptoms cause significant distress or problems in daily life functioning, but are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug, medications) or a general medical condition and are not better accounted for by another mental disorder.

A

- Airaksinen, E., Larsson, M., & Forsell, Y. (2005). Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction. *J Psychiatr Res*, 39, 207-214.
- Almeida, J. R., Versace, A., Mechelli, A., Hassel, S., Quevedo, K., Kupfer, D. J. et al. (2009). Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biol Psychiatry*, 66, 451-459.
- Alvarez, J. A. & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, 16, 17-42.
- Amir, N., Klumpp, H., Elias, J., Bedwell, J. S., Yamasak, N., & Miller, L. S. (2005). Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biol Psychiatry*, 57, 975-981.
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., Gao, S., Bukhari, L. et al. (2005). Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*, 57, 1079-1088.
- Andersen, S. L., Tomada, A., Vincow, E. S., Valente, E., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20, 292-301.
- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci*, 10, 410-422.
- Asami, T., Hayano, F., Nakamura, M., Yamasue, H., Uehara, K., Otsuka, T. et al. (2008). Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62, 322-330.
- Asami, T., Yamasue, H., Hayano, F., Nakamura, M., Uehara, K., Otsuka, T. et al. (2009). Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Res*, 2009, 173, 128-134.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38, 95-113.

B

- Banos, R. M., Medina, P. M., & Pascual, J. (2001). Explicit and implicit memory biases in depression and panic disorder. *Behav Res and Ther*, 39, 61-74.
- Basso, M. R., Lowery, N., Ghormley, C., Combs, D., Purdie, R., Neel, J. et al. (2007). Comorbid anxiety corresponds with neuropsychological dysfunction in unipolar depression. *Cogn Neuropsychiatry*, 12, 437-456.
- Baune, B. T., Dannlowski, U., Domschke, K., Janssen, D. G., Jordan, M. A., Ohrmann, P. et al. (2010). The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry*, 67, 543-549.
- Beck, A. T. (1976). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*. New York: Hoeber.
- Beck, A. T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*, 165, 969-977.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, 56,

893-897.

Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360, 1001-1013.

Beckmann, C. F., Mackay, C., Filippini, N., & Smith, S. M. (2009). Group comparison of resting-state fMRI data using multi-subject ICA and dual regression. *Neuroimage*, 47, S148.

Belmaker, R. H. & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *N Engl J Med*, 358, 55-68.

Bergouignan, L., Chupin, M., Czechowska, Y., Kinkingnehun, S., Lemogne, C., Le, B. G. et al. (2009). Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *Neuroimage*, 45, 29-37.

Bertolino, A., Arciero, G., Rubino, V., Latorre, V., De Candia, M., Mazzola, V. et al. (2005). Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5-HTTLPR genotype and personality style. *Biol Psychiatry*, 57, 1517-1525.

Bienvenu, O. J., Samuels, J. F., Costa, P. T., Reti, I. M., Eaton, W. W., & Nestadt, G. (2004). Anxiety and depressive disorders and the five-factor model of personality: a higher- and lower-order personality trait investigation in a community sample. *Depress Anxiety*, 20, 92-97.

Biswal, B. B., Mennes, M., Zuo, X. N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S. M. et al. (2010). Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 4734-4739.

Blair, K., Shaywitz, J., Smith, B. W., Rhodes, R., Geraci, M., Jones, M. et al. (2008). Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: evidence for separate disorders. *Am J Psychiatry*, 165, 1193-1202.

Blankstein, U., Chen, J. Y., Mincic, A. M., McGrath, P. A., & Davis, K. D. (2009). The complex minds of teenagers: neuroanatomy of personality differs between sexes. *Neuropsychologia*, 47, 599-603.

Bluhm, R., Williamson, P., Lanius, R., Theberge, J., Densmore, M., Bartha, R. et al. (2009). Resting state default-mode network connectivity in early depression using a seed region-of-interest analysis: decreased connectivity with caudate nucleus. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63, 754-761.

Borden, J. W., Lowenbraun, P. B., Wolff, P. L., & Jones, A. (1993). Self-focused attention in panic disorder. *Cogn Ther Res*, 17, 413-425.

Botteron, K. N., Raichle, M. E., Drevets, W. C., Heath, A. C., & Todd, R. D. (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry*, 51, 342-344.

Bower, G. H. (1981). Mood and memory. *Am J Psychol*, 36, 129-148.

Bradley, B. P., Mogg, K., & Williams, R. (1995). Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety. *Behav Res Ther*, 33, 755-770.

Bradley, B. P. & Mathews, A. (1988). Memory Bias in Recovered Clinical Depressives. *Cognition & Emotion*, 2, 235-245.

Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., & Charney, D. S. (2007). Effects of antidepressant treatment on neural correlates of emotional and neutral

declarative verbal memory in depression. *J Affect Disord*, 101, 99-111.

Bremner, J. D., 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.

Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Vaccarino, V., & Charney, D. S. (2004). Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. *Am J Psychiatry*, 161, 637-645.

Brody, A. L., Saxena, S., Silverman, D. H. S., Alborzian, S., Fairbanks, L. A., Phelps, M. E. et al. (1999). Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psych Res: Neuroimaging*, 91, 127-139.

Bruce, S. E., Yonkers, K. A., Otto, M. W., Eisen, J. L., Weisberg, R. B., Pagano, M. et al. (2005). Influence of Psychiatric Comorbidity on Recovery and Recurrence in Generalized Anxiety Disorder, Social Phobia, and Panic Disorder: A 12-Year Prospective Study. *Am J Psychiatry*, 162, 1179-1187.

Brugha, T., Bebbington, P., Tennant, C., & Hurry, J. (1985). The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol Med*, 15, 189-194.

Buchel, C., Dolan, R. J., Armony, J. L., & Friston, K. J. (1999). Amygdala-Hippocampal Involvement in Human Aversive Trace Conditioning Revealed through Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Neurosci*, 19, 10869-10876.

Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol Bull*, 117, 285-305.

Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cogn Sci*, 4, 215-222.

C

Caetano, S. C., Kaur, S., Brambilla, P., Nicoletti, M., Hatch, J. P., Sassi, R. B. et al. (2006). Smaller Cingulate Volumes in Unipolar Depressed Patients. *Biol Psychiatry*, 59, 702-706.

Caetano, S. C., Sassi, R., Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M., Mallinger, A. G. et al. (2001). MRI study of thalamic volumes in bipolar and unipolar patients and healthy individuals. *Psych Res: Neuroimaging*, 108, 161-168.

Campbell, D. W., Sareen, J., Paulus, M. P., Goldin, P. R., Stein, M. B., & Reiss, J. P. (2007). Time-varying amygdala response to emotional faces in generalized social phobia. *Biol Psychiatry*, 62, 455-463.

Campbell, S. & MacQueen, G. (2004). The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*, 29, 417-426.

Campbell, S. & MacQueen, G. (2006). An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 19, 25-33.

Canli, T. (2004). Functional brain mapping of extraversion and neuroticism: learning from individual differences in emotion processing. *J Pers*, 72, 1105-1132.

Canli, T., Cooney, R. E., Goldin, P., Shah, M., Sivers, H., Thomason, M. E. et al. (2005). Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major

depression. *Neuroreport*, 16, 1267-1270.

Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Hall, J., & Everitt, B. J. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*, 26, 321-352.

Carpenter, L. L., Carvalho, J. P., Tyrka, A. R., Wier, L. M., Mello, A. F., Mello, M. F. et al. (2007). Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol Psychiatry*, 62, 1080-1087.

Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., Ross, N. S., Khoury, L., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2009). Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry*, 66, 69-75.

Carpenter, P. A., Just, M. A., & Reichle, E. D. (2000). Working memory and executive function: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*, 10, 195-199.

Casanova, R., Srikanth, R., Baer, A., Laurienti, P. J., Burdette, J. H., Hayasaka, S. et al. (2007). Biological parametric mapping: A statistical toolbox for multimodality brain image analysis. *Neuroimage*, 34, 137-143.

Caspi, A. & Moffitt, T. E. (2006). Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 7, 583-590.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H. et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.

Cassano, P. & Fava, M. (2002). Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res*, 53, 849-857.

Castaneda, A. E., Suvisaari, J., Marttunen, M., Perala, J., Saarni, S. I., alto-Setala, T. et al. (2008). Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with a history of non-psychotic unipolar depressive disorders without psychiatric comorbidity. *J Affect Disord*, 110, 36-45.

Castaneda, A. E., Suvisaari, J., Marttunen, M., Perala, J., Saarni, S. I., alto-Setala, T. et al. (2010). Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with anxiety disorders. *Eur Psychiatry*, in press.

Chen, C. H., Suckling, J., Ooi, C., Fu, C. H., Williams, S. C., Walsh, N. D. et al. (2008). Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology*, 33, 1909-1918.

Chen, C. H., Ridler, K., Suckling, J., Williams, S., Fu, C. H. Y., Merlo-Pich, E. et al. (2007). Brain Imaging Correlates of Depressive Symptom Severity and Predictors of Symptom Improvement After Antidepressant Treatment. *Biol Psychiatry*, 62, 407-414.

Chida, Y. & Steptoe, A. (2009). Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychology*, 80, 265-278.

Choi, J., Jeong, B., Rohan, M. L., Polcari, A. M., & Teicher, M. H. (2009). Preliminary evidence for white matter tract abnormalities in young adults exposed to parental verbal abuse. *Biol Psychiatry*, 65, 227-234.

Clark, L. A. & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol*, 100, 316-336.

Clark, L. A., Watson, D., & Mineka, S. (1994). Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol*, 103, 103-116.

- Clark, L.A., Chamberlain, S.R., & Sahakian, B.J. (2009). Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment. *Annu Rev Neurosci*, 32, 57-74.
- Cohen, R. A., Grieve, S., Hoth, K. F., Paul, R. H., Sweet, L., Tate, D. et al. (2006). Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biol Psychiatry*, 59, 975-982.
- Coles, M. E. & Heimberg, R. G. (2002). Memory biases in the anxiety disorders: current status. *Clin Psychology Rev*, 22, 587-627.
- Coles, M. E., Turk, C. L., & Heimberg, R. G. (2007). Memory bias for threat in generalized anxiety disorder: the potential importance of stimulus relevance. *Cogn Behav Ther*, 36, 65-73.
- Costa, P. T. & McGrae, R. R. (1992). *Revised NEO personality inventory and NEO five-factor inventory*. FL: Psychological Assessment Resources.
- 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.
- Couillard-Despres, S., Wuertinger, C., Kandasamy, M., Caioni, M., Stadler, K., Aigner, R. et al. (2009). Ageing abolishes the effects of fluoxetine on neurogenesis. *Mol Psychiatry*, 14, 856-864.
- Cremers, H. R., Demenescu, L. R., Aleman, A., Renken, R., van Tol, M. J., van der Wee, N. J. et al. (2010). Neuroticism modulates amygdala-prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. *Neuroimage*, 49, 963-970.
- Culbertson, W. C. & Zillmer, E. A. (1998). The construct validity of the Tower of LondonDX as a measure of the executive functioning of ADHD children. *Assessment*, 5, 215-226.
- Cullen, K. R., Gee, D. G., Klimes-Dougan, B., Gabbay, V., Hulvershorn, L., Mueller, B. A. et al. (2009). A preliminary study of functional connectivity in comorbid adolescent depression. *Neurosci Letters*, 460, 227-231.

D

- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264, 1102-1105.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M. et al. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 13848-13853.
- Damsa, C., Kosel, M., & Moussally, J. (2009). Current status of brain imaging in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 22, 96-110.
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2006). Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *J Neurophysiol*, 96, 1902-1911.
- Daselaar, S. M., Veltman, D. J., Rombouts, S. A., Raaijmakers, J. G., & Jonker, C. (2003). Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain*, 126, 43-56.
- Davachi, L., Mitchell, J. P., & Wagner, A. D. (2003). Multiple routes to memory: distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 2157-2162.

De Graaf, R., Bijl, R. V., Smit, F., Vollebergh, W. A., & Spijker, J. (2002). Risk factors for 12-month comorbidity of mood, anxiety, and substance use disorders: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Am J Psychiatry*, 159, 620-629.

Delgado, M. R., Nearing, K. I., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron*, 59, 829-838.

Demaree, H. A., Everhart, D. E., Youngstrom, E. A., & Harrison, D. W. (2005). Brain lateralization of emotional processing: historical roots and a future incorporating "dominance". *Behav Cogn Neurosci Rev*, 4, 3-20.

Demenescu, L. R., Renken, R., Kortekaas, R., van Tol M.J., Marsman JB, van Buchem, M. A. et al. (2011). Neural correlates of perception of emotional facial expressions in outpatients with mild-to-moderate depression and anxiety: multicenter fMRI study. *Psychol Med*, in press.

Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 (Pt 1), 279-306.

DeYoung, C. G., Hirsh, J. B., Shane, M. S., Papademetris, X., Rajeevan, N., & Gray, J. R. (2010). Testing predictions from personality neuroscience: brain structure and the big five. *Psychol Sci*, 21, 820-828.

Dranovsky, A. & Hen, R. (2006). Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry*, 59, 1136-1143.

Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, 213, 93-118.

Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Jr., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M. et al. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386, 824-827.

E

Egeland, B. (2009). Taking stock: childhood emotional maltreatment and developmental psychopathology. *Child Abuse and Neglect*, 33, 22-26.

Elliott, R., Baker, S. C., Rogers, R. D., O'Leary, D. A., Paykel, E. S., Frith, C. D. et al. (1997). Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol Med*, 27, 931-942.

Elliott, R., Sahakian, B. J., McKay, A. P., Herrod, J. J., Robbins, T. W., & Paykel, E. S. (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: The influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med*, 26, 975-989.

Elliott, R., Zahn, R., Deakin, J. F., & Anderson, I. M. (2010). Affective Cognition and its Disruption in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 36, 153-182.

Elliott, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends Cogn Sciences*, 2, 447-454.

Elliott, R. (2003). Executive functions and their disorders: Imaging in clinical neuroscience. *Br Med Bull*, 65, 49-59.

Elliott, R., Rubinsztein, J. S., Sahakian, B. J., & Dolan, R. J. (2002). The Neural Basis of Mood-Congruent Processing Biases in Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 597-604.

Elzinga, B. M., Roelofs, K., Tollenaar, M. S., Bakvis, P., van Pelt, J., & Spinhoven, P. (2008). Diminished cortisol responses to psychosocial stress associated with lifetime adverse events: a study among healthy young subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 227-237.

Elzinga, B. M., Spinhoven, P., Berretty, E., de Jong, P., & Roelofs, K. (2010). The role of childhood abuse in HPA-axis reactivity in Social Anxiety Disorder: a pilot study. *Biol Psychology*, 83, 1-6.

Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J. H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J. et al. (2006). Lack of Ventral Striatal Response to Positive Stimuli in Depressed Versus Normal Subjects. *Am J Psychiatry*, 163, 1784-1790.

Etkin, A., Egner, T., Peraza, D. M., Kandel, E. R., & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron*, 51, 871-882.

Etkin, A., Prater, K. E., Hoeft, F., Menon, V., & Schatzberg, A. F. (2010). Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 167, 545-554.

Etkin, A., Prater, K. E., Schatzberg, A. F., Menon, V., & Greicius, M. D. (2009). Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 66, 1361-1372.

Etkin, A. & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*, 164, 1476-1488.

F

Fichter, M. M., Quadflieg, N., Fischer, U. C., & Kohlboeck, G. (2010). Twenty-five-year course and outcome in anxiety and depression in the Upper Bavarian Longitudinal Community Study. *Acta Psychiatr Scand*, 122, 75-85.

Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*, 29, 683-695.

Fitzgerald, P. B., Srithiran, A., Benitez, J., Daskalakis, Z. Z., Oxley, T. J., Kulkarni, J. et al. (2008). An fMRI study of prefrontal brain activation during multiple tasks in patients with major depressive disorder. *Hum Brain Mapp*, 29, 490-501.

Forstmann, B. U., van den Wildenberg, W. P. M., & Ridderinkhof, K. R. (2008). Neural Mechanisms, Temporal Dynamics, and Individual Differences in Interference Control. *J Cogn Neurosci*, 20, 1854-1865.

Fossati, P., Ergis, A. M., & Allilaire, J. F. (2002). Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale*, 28, 97-107.

Friston, K. J., Holmes, A., Poline, J. B., Price, C. J., & Frith, C. D. (1996). Detecting Activations in PET and fMRI: Levels of Inference and Power. *Neuroimage*, 4, 223-235.

Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S. et al. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2, 45-53.

Frodil, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T., Born, C., Groll, C., Jager, M. et al. (2002). Hippocampal Changes in Patients With a First Episode of Major Depression. *Am J Psychiatry*, 159, 1112-1118.

Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T., Born, C., Jager, M., Groll, C. et al. (2003). Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry*, 53, 338-344.

Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T., Hohne, T., Banac, S., Schorr, C. et al. (2004). Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*, 65, 492-499.

Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., Charypar, M., Jager, M., Kummler, P. et al. (2006). Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J Psychiatry Neurosci*, 31, 316-323.

Frodl, T., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jager, M., Morgenthaler, M. et al. (2008a). Reduced gray matter brain volumes are associated with variants of the serotonin transporter gene in major depression. *Mol Psychiatry*, 13, 1093-1101.

Frodl, T. S., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jager, M., Scupin, I. et al. (2008b). Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry*, 65, 1156-1165.

Frodl, T., Jager, M., Born, C., Ritter, S., Kraft, E., Zetzsche, T. et al. (2008c). Anterior cingulate cortex does not differ between patients with major depression and healthy controls, but relatively large anterior cingulate cortex predicts a good clinical course. *Psych Res: Neuroimaging*, 163, 76-83.

Frodl, T., Reinhold, E., Koutsouleris, N., Donohoe, G., Bondy, B., Reiser, M. et al. (2010a). Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1383-1390.

Frodl, T., Reinhold, E., Koutsouleris, N., Reiser, M., & Meisenzahl, E. M. (2010b). Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression. *J Psychiatr Res*, 44, 799-807.

Furmark, T., Tillfors, M., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Langstrom, B. et al. (2002). Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 425-433.

G

Gardini, S., Cloninger, C. R., & Venneri, A. (2009). Individual differences in personality traits reflect structural variance in specific brain regions. *Brain Res Bull*, 79, 265-270.

Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R. et al. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry*, 14, 681-695.

Gentili, C., Ricciardi, E., Gobbini, M. I., Santarelli, M. F., Haxby, J. V., Pietrini, P. et al. (2009). Beyond amygdala: Default Mode Network activity differs between patients with social phobia and healthy controls. *Brain Res Bull*, 79, 409-413.

Gibb, B. E., Chelminski, I., & Zimmerman, M. (2007). Childhood emotional, physical, and sexual abuse, and diagnoses of depressive and anxiety disorders in adult psychiatric outpatients. *Depress Anxiety*, 24, 256-263.

Gilbert, R., Widom, C. S., Browne, K., Fergusson, D., Webb, E., & Janson, S. (2009). Burden and consequences of child maltreatment in high-income

countries. *Lancet*, 373, 68-81.

Gladsjo, J. A., Rapaport, M. H., McKinney, R., Lucas, J. A., Rabin, A., Oliver, T. et al. (1998). A neuropsychological study of panic disorder: Negative findings. *J Affect Disord*, 49, 123-131.

Goethals, I., Audenaert, K., Jacobs, F., Van de, W. 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.

Goldberg, D. (2000). Plato versus Aristotle: categorical and dimensional models for common mental disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 41, 8-13.

Golombok, S., Moodley, P., & Lader, M. (1988). Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. *Psychol Med*, 18, 365-374.

Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14, 21-36.

Gorman, J. M. (1996). Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety*, 4, 160-168. Gorman, J. M. & Coplan, J. D. (1996). Comorbidity of depression and panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 57, 34-41.

Goswami, U., Sharma, A., Varma, A., Gulrajani, C., Ferrier, I. N., Young, A. H. et al. (2009). The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand*, 120, 456-463.

Grant, D. M. & Beck, J. G. (2006). Attentional biases in social anxiety and dysphoria: does comorbidity make a difference? *J Anxiety Disord*, 20, 520-529.

Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H. et al. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*, 62, 429-437.

H

Haas, B. W., Omura, K., Constable, R. T., & Canli, T. (2007). Emotional conflict and neuroticism: personality-dependent activation in the amygdala and subgenual anterior cingulate. *Behav Neurosci*, 121, 249-256.

Hamilton, J. P., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*, 13, 993-1000.

Hamilton, J. P. & Gotlib, I. H. (2008). Neural Substrates of Increased Memory Sensitivity for Negative Stimuli in Major Depression. *Biol Psychiatry*, 63, 1155-1162.

Hariri, A. R., Drabant, E. M., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Mattay, V. S., Egan, M. F. et al. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 146-152.

Harrison, B. J., Pujol, J., Ortiz, H., Fornito, A., Pantelis, C., & Yucel, M. (2008). Modulation of Brain Resting-State Networks by Sad Mood Induction. *PLoS ONE*, 3, e1794.

Hartlage, S., Alloy, L. B., Vazquez, C., & Dykman, B. (1993). Automatic and effortful processing in depression. *Psychol Bull*, 113, 247-278.

Hasher, L. & Zacks, R. T. (1979). Automatic and effortful processes in memory. *J Exp Psychol Gen*, 114, 356-389.

Hastings, R. S., Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Arango, V., & Mann, J. J. (2004). Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29, 952-959.

Hayano, F., Nakamura, M., Asami, T., Uehara, K., Yoshida, T., Roppongi, T. et al. (2009). Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63, 266-276.

Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R. et al. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, 284, 592-597.

Heim, C., Newport, D. J., Wagner, D., Wilcox, M. M., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2002). The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depress Anxiety*, 15, 117-125.

Heller, A. S., Johnstone, T., Shackman, A. J., Light, S. N., Peterson, M. J., Kolden, G. G. et al. (2009). Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 22445-22450.

Henry, J. & Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27, 78-101.

Hickie, I. B., Naismith, S. L., Ward, P. B., Scott, E. M., Mitchell, P. B., Schofield, P. R. et al. (2007). Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. *J Affect Disord*, 98, 137-142.

Hoffman, D. L., Dukes, E. M., & Wittchen, H. U. (2008). Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 25, 72-90.

Holma, K. M., Holma, I. A., Melartin, T. K., Rytala, H. J., & Isometsa, E. T. (2008). Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry*, 69, 196-205.

Holthoff, V. A., Beuthien-Baumann, B., Zundorf, G., Triemer, A., Ludecke, S., Winiecki, P. et al. (2004). Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatr Scand*, 110, 184-194.

Horn, D. I., Yu, C., Steiner, J., Buchmann, J., Kaufmann, J., Osoba, A. et al. (2010). Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression - the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. *Front Syst Neurosci*, 4.

Huskisson, E. C. (1974). Measurement of pain. *Lancet*, 2, 1127-1131.

J

Jackson, J., Balota, D. A., & Head, D. (2009). Exploring the relationship between personality and regional brain volume in healthy aging. *Neurobiol Aging*, in press.

Jacobson, L. A. & Sapolsky, R. (1991). The Role of the Hippocampus in Feedback Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis. *Endocrine Reviews*, 12, 118-134.

Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S., & vis-Conway, S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psych Research*, 145, 39-48.

Jaffee, S. R., Moffitt, T. E., Caspi, A., Fombonne, E., Poulton, R., & Martin, J. (2002). Differences in Early Childhood Risk Factors for Juvenile-Onset and

Adult-Onset Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 215-222.

Joffe, R. T., Gatt, J. M., Kemp, A. H., Grieve, S., Dobson-Stone, C., Kuan, S. A. et al. (2009). Brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, the five factor model of personality and hippocampal volume: Implications for depressive illness. *Hum Brain Mapp*, 30, 1246-1256.

Johansen-Berg, H., Gutman, D. A., Behrens, T. E., Matthews, P. M., Rushworth, M. F., Katz, E. et al. (2008). Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex*, 18, 1374-1383.

Johnstone, T., van Reekum, C. M., Urry, H. L., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2007). Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci*, 27, 8877-8884.

Jylha, P. & Isometsa, E. (2006). The relationship of neuroticism and extraversion to symptoms of anxiety and depression in the general population. *Depress Anxiety*, 23, 281-289.

K

Kafer, K. L. & Hunter, M. (1997). On testing the face validity of planning/problem-solving tasks in a normal population. *J Int Neuropsychol Soc*, 3, 108-119.

Kaplan, J. S., Erickson, K., Luckenbaugh, D. A., Weiland-Fiedler, P., Geraci, M., Sahakian, B. J. et al. (2006). Differential performance on tasks of affective processing and decision-making in patients with Panic Disorder and Panic Disorder with comorbid Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*, 95, 165-171.

Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C., Brammer, M. J., & Phillips, M. L. (2005a). A Double Dissociation of Ventromedial Prefrontal Cortical Responses to Sad and Happy Stimuli in Depressed and Healthy Individuals. *Biol Psychiatry*, 58, 495-503.

Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., & Phillips, M. L. (2005b). The Neural Correlates of Anhedonia in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*, 58, 843-853.

Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., III, Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, 303, 1023-1026.

Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 617-627.

Kitayama, N., Vaccarino, V., Kutner, M., Weiss, P., & Bremner, J. D. (2005). Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*, 88, 79-86.

Koolschijn, P. C., van Haren, N. E., Lensvelt-Mulders, G. J., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*, 30, 3719-35.

Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S., & Baker, C. I. (2009). Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nat Neurosci*, 12, 535-540.

Kringelbach, M. L. & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the

human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*, 72, 341-372.

Kruijshaar, M. E., Barendregt, J., Vos, T., De Graaf, R., Spijker, J., & Andrews, G. (2005). Lifetime prevalence estimates of major depression: an indirect estimation method and a quantification of recall bias. *Eur J Epidemiol*, 20, 103-111.

L

Lange, C. & Irle, E. (2004). Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med*, 34, 1059-1064.

Langenecker, S. A., Kennedy, S. E., Guidotti, L. M., Briceno, E. M., Own, L. S., Hooen, T. et al. (2007). Frontal and limbic activation during inhibitory control predicts treatment response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 62, 1272-1280.

Larsen, R. J. & Ketelaar, T. (1991). Personality and susceptibility to positive and negative emotional states. *Pers Soc Psychol*, 61, 132-140.

Lau, J. Y. F., Goldman, D., Buzas, B., Fromm, S. J., Guyer, A. E., Hodgkinson, C. et al. (2009). Amygdala Function and 5-HTT Gene Variants in Adolescent Anxiety and Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*, 65, 349-355.

Lemogne, C., Le, B. G., Mayberg, H., Volle, E., Bergouignan, L., Lehericy, S. et al. (2009). In search of the depressive self: extended medial prefrontal network during self-referential processing in major depression. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 4, 305-312.

Leppanen, J.M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*, 19, 34-Adult-Onset Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 215-222.

Levine, J. B., Leeder, A. D., Parekkadan, B., Berdichevsky, Y., Rauch, S. L., Smoller, J. W. et al. (2008). Isolation rearing impairs wound healing and is associated with increased locomotion and decreased immediate early gene expression in the medial prefrontal cortex of juvenile rats. *Neuroscience*, 151, 589-603.

Li, C. T., Lin, C. P., Chou, K. H., Chen, I. Y., Hsieh, J. C., Wu, C. L. et al. (2010). Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 50, 347-356.

Lieberman, M. D., Jarcho, J. M., Berman, S., Naliboff, B. D., Suyenobu, B. Y., Mandelkern, M. et al. (2004). The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage*, 22, 447-455.

Liotti, M., Mayberg, H. S., McGinnis, S., Brannan, S. L., & Jerabek, P. (2002). Unmasking Disease-Specific Cerebral Blood Flow Abnormalities: Mood Challenge in Patients With Remitted Unipolar Depression. *Am J Psychiatry*, 159, 1830-1840.

Logothetis, N. K. (2002). The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 357, 1003-1037.

Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 367, 1747-1757.

Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R. C., &

Kennedy, S. H. (2008). Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 64, 461-467.

Lui, S., Wu, Q., Qiu, L., Yang, X., Kuang, W., Chan, R.C., Huang, X., Kemp, G.J., Mechelli, A., and Gong, Q. (2011). Resting-State Functional Connectivity in Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*, Epub ahead of print.

Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 10, 434-445.

M

Macmaster, F. P., Russell, A., Mirza, Y., Keshavan, M. S., Taormina, S. P., Bhandari, R. et al. (2006). Pituitary Volume in Treatment-Naive Pediatric Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*, 60, 862-866.

MacMillan, S., Szeszko, P. R., Moore, G. J., 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.

Maddock, R. J., Buonocore, M. H., Kile, S. J., & Garrett, A. S. (2003). Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport*, 14, 325-328.

Mak, A. K. Y., Wong, M. M. C., Han, S. h., & Lee, T. M. C. (2009). Gray matter reduction associated with emotion regulation in female outpatients with major depressive disorder: A voxel-based morphometry study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33, 1184-1190.

Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19, 1233-1239.

Marks, I. M. & Mathews, A. M. (1979). Brief standard self-rating for phobic patients. *Beh Res Ther*, 17, 263-267.

Massana, G., Serra-Grabulosa, J. M., Salgado-Pineda, P., Gasto, C., Junque, C., Massana, J. et al. (2003). Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 19, 80-90.

Mathew, S. J., Coplan, J. D., & Gorman, J. M. (2001). Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 158, 1558-1567.

Matsuo, K., Glahn, D. C., Peluso, M. A., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Najt, P. et al. (2007). Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 12, 158-166.

Matthew, E., Andreason, P., Pettigrew, K., Carson, R. E., Herscovitch, P., Cohen, R. et al. (1995). Benzodiazepine receptors mediate regional blood flow changes in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 2775-2779.

Matthews, S., Simmons, A., Strigo, I., Gianaros, P., Yang, T., & Paulus, M. (2009). Inhibition-related activity in subgenual cingulate is associated with symptom severity in major depression. *Psych Res*, 172, 1-6.

Matthews, S. C., Strigo, I. A., Simmons, A. N., Yang, T. T., & Paulus, M. P. (2008). Decreased functional coupling of the amygdala and supragenual cingulate is related to increased depression in unmedicated individuals with current major depressive disorder. *J Affect Disord*, 111, 13-20.

Mayberg, H. S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of

- depression. *J Neuropsychiatry*, 9, 471-481.
- McEwen, B. S. (2005). Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism*, 54, 20-23.
- McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*, 583, 174-185.
- McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research*, 886, 172-189.
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psych Neurosci*, 34, 41-54.
- McLaren, D. G., Kosmatka, K. J., Kastman, E. K., Bendlin, B. B., & Johnson, S. C. (2010). Rhesus macaque brain morphometry: A methodological comparison of voxel-wise approaches. *Methods*, 50, 157-165.
- Mega, M. S. & Cummings, J. L. (1994). Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6, 358-370.
- Melartin, T. K., Rytala, H. J., Leskela, U. S., Lestela-Mielonen, P. S., Sokero, T. P., & Isometsa, E. T. (2004). Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 65, 810-819.
- 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.
- Milad, M. R. & Rauch, S. L. (2007). The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Ann NY Acad Sci*, 1121, 546-561.
- Mobbs, D., Hagan, C. C., Azim, E., Menon, V., & Reiss, A. L. (2005). Personality predicts activity in reward and emotional regions associated with humor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 16502-16506.
- Mohlman, J., Price, R. B., Eldreth, D. A., Chazin, D., Glover, D. M., & Kates, W. R. (2009). The relation of worry to prefrontal cortex volume in older adults with and without generalized anxiety disorder. *Psych Res*, 173, 121-127.
- Monk, C. S., Nelson, E. E., McClure, E. B., Mogg, K., Bradley, B. P., Leibenluft, E. et al. (2006). Ventrolateral Prefrontal Cortex Activation and Attentional Bias in Response to Angry Faces in Adolescents With Generalized Anxiety Disorder. *Am J Psychiatry*, 163, 1091-1097.
- Montgomery, S. A. & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-389.
- Muller, M. J., Szegedi, A., Wetzel, H., & Benkert, O. (2000). Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord*, 60, 137-140.
- Musa, C., Lepine, J. P., Clark, D. M., Mansell, W., & Ehlers, A. (2003). Selective attention in social phobia and the moderating effect of a concurrent depressive disorder. *Beh Res Ther*, 41, 1043-1054.

N

- Naismith, S. L., Hickie, I. B., Turner, K., Little, C. L., Winter, V., Ward, P. B. et al. (2003). Neuropsychological performance in patients with depression is

associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25, 866-877.

Naismith, S. L., Longley, W. A., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2007). Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study. *BMC Psychiatry*, 7, 32-38.

Navailles, S., Hof, P. R., & Schmauss, C. (2008). Antidepressant drug-induced stimulation of mouse hippocampal neurogenesis is age-dependent and altered by early life stress. *J Comp Neurol*, 509, 372-381.

Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34, 13-25.

Ngan, E. T., Lane, C. J., Ruth, T. J., & Liddle, P. F. (2002). Immediate and delayed effects of risperidone on cerebral metabolism in neuroleptic naive schizophrenic patients: correlations with symptom change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 106-110.

Nitschke, J. B., Sarinopoulos, I., Oathes, D. J., Johnstone, T., Whalen, P. J., Davidson, R. J. et al. (2009). Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *Am J Psychiatry*, 166, 302-310.

Nolan, C. L., Moore, G. J., Madden, R., Farchione, T., Bartoi, M., Lorch, E. et al. (2002). Prefrontal cortical volume in childhood-onset major depression: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 173-179.

O

Ochsner, K. N., Hughes, B., Robertson, E. R., Cooper, J. C., & Gabrieli, J. D. (2009). Neural systems supporting the control of affective and cognitive conflicts. *J Cogn Neurosci*, 21, 1842-1855.

Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D. et al. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23, 483-499.

Ochsner, K. N., Ray, R. R., Hughes, B., McRae, K., Cooper, J. C., Weber, J. et al. (2009). Bottom-up and top-down processes in emotion generation: common and distinct neural mechanisms. *Psychol Sci*, 20, 1322-1331.

Okada, G., Okamoto, Y., Morinobu, S., Yamawaki, S., & Yokota, N. (2003). Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology*, 47, 21-26.

Omura, K., Todd Constable, R., & Canli, T. (2005). Amygdala gray matter concentration is associated with extraversion and neuroticism. *Neuroreport*, 16, 1905-1908.

P

Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J., & Lepow, B. (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affective Disord*, 89, 125-135.

Parker, G., Wilhelm, K., Mitchell, P., Austin, M. P., Roussos, J., & Gladstone, G. (1999). The influence of anxiety as a risk to early onset major depression. *J Affect Disord*, 52, 11-17.

Penninx, B. W., Beekman, A. T., Smit, J. H., Zitman, F. G., Nolen, W. A., Spinhoven, P. et al. (2008). The Netherlands Study of Depression and Anxiety

(NESDA): rationale, objectives and methods. *Int J Methods Psychiatr Res*, 17, 121-140.

Penninx, B. W., Nolen, W. A., Lamers, F., Zitman, F. G., Smit, J. H., Spinhoven, P. et al. (2011). Two-year course of depressive and anxiety disorders: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Dis*, in press.

Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S. et al. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neurosci*, 8, 828-834.

Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Grillon, C., & Davis, M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neurosci*, 4, 437-441.

Phillips, M. L., Young, A. W., Scott, S. K., Calder, A. J., Andrew, C., Giampietro, V. et al. (1998). Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc Biol Sci*, 265, 1809-1817.

Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J. et al. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389, 495-498.

Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003a). Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*, 54, 504-514.

Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003b). Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 54, 515-528.

Porter, R. J., Gallagher, P. E., Thompson, J. M., & Young, A. H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry*, 182, 214-220.

Posner, J., Russell, J. A., & Peterson, B. S. (2005). The circumplex model of affect: an integrative approach to affective neuroscience, cognitive development, and psychopathology. *Development and Psychopathology*, 17, 715-734.

Price, J. L. (2003). Comparative aspects of amygdala connectivity. *Ann.N.Y.Acad. Sci.*, 985, 50-58.

Price, J. L. & Drevets, W. C. (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35, 192-216.

Protopopescu, X., Pan, H., Tiescher, O., Cloitre, M., Goldstein, M., Engelien, A. et al. (2006). Increased brainstem volume in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Neuroreport*, 17, 361-363.

Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med*, 27, 1277-1285.

Pyka, M., Beckmann, C. F., Schöning, S., Hauke, S., Heider, D., Kugel, H. et al. (2009). Impact of Working Memory Load on fMRI Resting State Pattern in Subsequent Resting Phases. *PLoS ONE*, 4, e7198.

R

Radley, J. J., Williams, B., & Sawchenko, P. E. (2008). Noradrenergic innervation of the dorsal medial prefrontal cortex modulates hypothalamo-pituitary-

adrenal responses to acute emotional stress. *J Neurosci*, 28, 5806-5816.

Radua, J., van den Heuvel, O. A., Surguladze, S., & Mataix-Cols, D. (2010). Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 701-711.

Ranganath, C., Yonelinas, A. P., Cohen, M. X., Dy, C. J., Tom, S. M., & D'Esposito, M. (2004). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, 42, 2-13.

Rauch, S. L., Milad, M. R., Orr, S. P., Quinn, B. T., Fischl, B., & Pitman, R. K. (2005). Orbitofrontal thickness, retention of fear extinction, and extraversion. *Neuroreport*, 16, 1909-1912.

Ressler, K. J. & Mayberg, H. S. (2007). Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci*, 10, 1116-1124.

Ridgway, G. R., Henley, S. M. D., Rohrer, J. D., Scahill, R. I., Warren, J. D., & Fox, N. C. (2008). Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies. *Neuroimage*, 40, 1429-1435.

Ridgway, G. R., Omar, R., Ourselin, S., Hill, D. L. G., Warren, J. D., & Fox, N. C. (2009). Issues with threshold masking in voxel-based morphometry of atrophied brains. *Neuroimage*, 44, 99-111.

Roberson-Nay, R., McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Guyer, A. E., Fromm, S. J. et al. Increased Amygdala Activity During Successful Memory Encoding in Adolescent Major Depressive Disorder: An fMRI Study. *Biol Psychiatry*, 60: 966-973.

Robins, L. N., Wing, J., Wittchen, H. U., Helzer, J. E., Babor, T. F., Burke, J. et al. (1988). The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 1069-1077.

Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K. et al. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res*, 50, 1-11.

Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*, 55, 11-29.

Rolls, E. T. & Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: from affect to decision-making. *Prog Neurobiol*, 86, 216-244.

Rombouts, S. A., Damoiseaux, J. S., Goekoop, R., Barkhof, F., Scheltens, P., Smith, S. M. et al. (2009). Model-free group analysis shows altered BOLD FMRI networks in dementia. *Hum Brain Mapp*, 30, 256-266.

Rose, E. J. & Ebmeier, K. P. (2006). Pattern of impaired working memory during major depression. *J of Affect Disord*, 90, 149-161.

Rounsaville, B. J., Alarcón, R. J., Andrews, G., Jackson J.S., Kendell, R. E., & Kendler, K. S. (2002). *Basic Nomenclature Issues for DSM-V. A Research Agenda for DSM-V*. American Psychiatric Association, Washington D.C.

Roy-Byrne, P. P., Stang, P. A., Wittchen, H. U., Ustun B. E., Walters, E. L., & Kessler, R. C. (2000). Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey: Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry*, 176, 229-235.

Rusch, B. D., Abercrombie, H. C., Oakes, T. R., Schaefer, S. M., & Davidson, R. J.

(2001). Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: relations to anxiety symptoms. *Biol Psychiatry*, 50, 960-964.

Rush, A. J., Giles, D. E., Schlesser, M. A., Fulton, C. L., Weissenburger, J., & Burns, C. (1986). The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psych Res*, 18, 65-87.

Rush, A. J., Zimmerman, M., Wisniewski, S. R., Fava, M., Hollon, S. D., Warden, D. et al. (2005). Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: Demographic and clinical features. *J Affect Disord*, 87, 43-55.

S

Sanchez, M. M., Alagbe, O., Felger, J. C., Zhang, J., Graff, A. E., Grand, A. P. et al. (2007). Activated p38 MAPK is associated with decreased CSF 5-HIAA and increased maternal rejection during infancy in rhesus monkeys. *Mol Psychiatry*, 12, 895-897.

Sanchez, M. M., Ladd, C. O., & Plotsky, P. M. (2001). Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Dev Psychopathology*, 13, 419-449.

Sapolsky, R. M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*, 48, 755-765.

Schubert, M. I., Porkess, M. V., Dashdorj, N., Fone, K. C., & Auer, D. P. (2009). Effects of social isolation rearing on the limbic brain: a combined behavioral and magnetic resonance imaging volumetry study in rats. *Neuroscience*, 159, 21-30.

Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H. et al. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, 27, 2349-2356.

Seminowicz, D. A., Mayberg, H. S., McIntosh, A. R., Goldapple, K., Kennedy, S., Segal, Z. et al. (2004). Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage*, 22, 409-418.

Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*, 50, 651-658.

Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Price, J. L. (1998). Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*, 9, 2023-2028.

Sheline, Y. I., Price, J. L., Yan, Z., & Mintun, M. A. (2010). Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 11020-11025.

Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Kraemer, H. C. (2003). Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *Am J Psychiatry*, 160, 1516-1518.

Shin, L. M., Dougherty, D. D., Orr, S. P., Pitman, R. K., Lasko, M., Macklin, M. L. et al. (2000). Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery. *Biol Psychiatry*, 48, 43-50.

Siegle, G. J., Thompson, W., Carter, C. S., Steinhauer, S. R., & Thase, M. E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry*, 61, 198-209.

Small, D. M. (2010). Taste representation in the human insula. *Brain Struct*

Funct, 214, 551-561.

Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E. et al. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106, 13040-13045.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H. et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S208-S219.

Spijker, J., Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2004). Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand*, 110, 208-214.

Spinhoven, P., Elzinga, B., Roelofs, K., Hovens, J. G., van Oppen, P., Zitman, F. G. et al. (submitted). The effects of neuroticism, extraversion and positive and negative life events on 1-year course of depressive symptoms in euthymic previously depressed patients versus healthy controls.

Spinhoven, P., Elzinga, B. M., Hovens, J. G., Roelofs, K., Zitman, F. G., van Oppen, P. et al. (2010). The specificity of childhood adversities and negative life events across the life span to anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord*, 126, 103-112.

Spurr, J. M. & Stopa, L. (2002). Self-focused attention in social phobia and social anxiety. *Clin Psychol Rev*, 22, 947-975.

Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Ann Rev Neurosci*, 27, 279-306.

Stavrakaki, C. & Vargo, B. (1986). The relationship of anxiety and depression: a review of the literature. *Br J Psychiatry*, 149, 7-16.

Stein, J. L., Wiedholz, L. M., Bassett, D. S., Weinberger, D. R., Zink, C. F., Mattay, V. S. et al. (2007). A validated network of effective amygdala connectivity. *Neuroimage*, 36, 736-745.

Stein, M. B., Goldin, P. R., Sareen, J., Zorrilla, L. T., & Brown, G. G. (2002). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 1027-1034.

Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Meltzer, H. Y. et al. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*, 56, 640-650.

Stonnington, C. M., Tan, G., Klöppel, S., Chu, C., Draganski, B., Jack, J. et al. (2008). Interpreting scan data acquired from multiple scanners: A study with Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 39, 1180-1185.

Sturm, V., Lenartz, D., Koulousakis, A., Treuer, H., Herholz, K., Klein, J. C. et al. (2003). The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanatomy*, 26, 293-299.

Surguladze, S. A., El-Hage, W., Dalgleish, T., Radua, J., Gohier, B., & Phillips, M. L. (2010). Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: A functional magnetic resonance imaging study. *J Psych Res*, 44, 894-902.

Swaab, D. F., Bao, A. M., & Lucassen, P. J. (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*, 4, 141-194.

Symons, C. S. & Johnson, B. T. (1997). The self-reference effect in memory: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 121, 371-394.

T

Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging*. Thieme Medical Publishers, New York.

Tang, Y., Wang, F., Xie, G., Liu, J., Li, L., Su, L. et al. (2007). Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naïve females with major depressive disorder: A voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study. *Psych Res: Neuroimaging*, 156, 83-86.

Tarsia, M., Power, M. J., & Sanavio, E. (2003). Implicit and explicit memory biases in mixed anxiety-depression. *J Affect Disord*, 77, 213-225.

Tavares, J. V. T., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct Profiles of Neurocognitive Function in Unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression. *Biol Psychiatry*, 62, 917-924.

Teasdale, J. D. & Dent, J. (1987). Cognitive vulnerability to depression: an investigation of two hypotheses. *Br J Clin Psychol*, 26, 113-126.

Teicher, M. H., Samson, J. A., Polcari, A., & McGrenery, C. E. (2006). Sticks, stones, and hurtful words: relative effects of various forms of childhood maltreatment. *Am J Psychiatry*, 163, 993-1000.

Thirion, B., Pinel, P., Meriaux, S., Roche, A., Dehaene, S., & Poline, J. B. (2007). Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage*, 35, 105-120.

Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., & Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, 14792-14797.

Tomoda, A., Suzuki, H., Rabi, K., Sheu, Y. S., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2009). Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *Neuroimage*, 47 Suppl 2, T66-T71.

Treadway, M. T., Grant, M. M., Ding, Z., Hollon, S. D., Gore, J. C., & Shelton, R. C. (2009). Early adverse events, HPA activity and rostral anterior cingulate volume in MDD. *PLoS ONE*, 4, e4887.

U

Uchida, R. R., Del Ben, C. M., Santos, A. C., Araujo, D., Crippa, J. A., Guimaraes, F. S. et al. (2003). Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res*, 36, 925-929.

Uchida, R. R., Del Ben, C. M., Busatto, G. F., Duran, F. L. S., Guimaraes, F. S., Crippa, J. A. S. et al. (2008). Regional gray matter abnormalities in panic disorder: A voxel-based morphometry study. *Psych Res: Neuroimaging*, 163, 21-29.

Unterrainer, J. M. & Owen, A. M. (2006). Planning and problem solving: from neuropsychology to functional neuroimaging. *J Physiol Paris*, 99, 308-317.

Urry, H. L., van Reekum, C. M., Johnstone, T., & Davidson, R. J. (2009). Individual differences in some (but not all) medial prefrontal regions reflect cognitive demand while regulating unpleasant emotion. *Neuroimage*, 47, 852-863.

V

- Vakili, K., Pillay, S. S., Lafer, B., Fava, M., Renshaw, P. F., Bonello-Cintron, C. M. et al. (2000). Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 47, 1087-1090.
- van den Heuvel, O. A., Groenewegen, H. J., Barkhof, F., Lazeron, R. H., van Dyck, R., & Veltman, D. J. (2003). Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage*, 18, 367-374.
- van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Cath, D. C., van Balkom, A. J., van Hartkamp, J. et al. (2005a). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 301-309.
- van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Witter, M. P., Merkelbach, J., Cath, D. C. et al. (2005b). Disorder-Specific Neuroanatomical Correlates of Attentional Bias in Obsessive-compulsive Disorder, Panic Disorder, and Hypochondriasis. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 922-933.
- van Tol, M. J., van der Wee, N. J., van den Heuvel, O. A., Nielen, M. M., Demenescu, L. R., Aleman, A. et al. (2010). Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 1002-1011.
- van Wingen, G. A., van, E. P., Cremers, H. R., Tendolkar, I., Verkes, R. J., Buitelaar, J. K. et al. (2009). Neural state and trait bases of mood-incongruent memory formation and retrieval in first-episode major depression. *J Psychiatr Res*, 44, 527-534.
- Vasic, N., Walter, H., Höse, A., & Wolf, R. C. (2008). Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: A voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*, 109, 107-116.
- Veen, G., Giltay, E. J., Derijk, R. H., van, V., I, van, P. J., & Zitman, F. G. (2009). Salivary cortisol, serum lipids, and adiposity in patients with depressive and anxiety disorders. *Metabolism*, 58, 821-827.
- Veer, I. M., Beckmann, C. F., van Tol, M. J., Ferrarini, L., Milles, J., Veltman, D. J. et al. (2010). Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Front Syst Neurosci*, 4, pii: 41.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., Gammelgaard, L., Egander, A., Clemmensen, K., Rasmussen, N. A. et al. (2004). The Danish PET/depression project: performance on Stroop's test linked to white matter lesions in the brain. *Psych Res*, 130, 117-130.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., Kristensen, S., Egander, A., Clemmensen, K., Rasmussen, N. A. et al. (2003). The Danish PET/depression project: poor verbal fluency performance despite normal prefrontal activation in patients with major depression. *Psych Res*, 123, 49-63.
- Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., van, P. J., Derijk, R. H., Verhagen, J. C., Van, Dyck, R. et al. (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*, 66, 617-626.
- Vreeburg, S. A., Zitman, F. G., van, P. J., Derijk, R. H., Verhagen, J. C., Van Dyck, R. et al. (2010). Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med*, 72, 340-347.
- Vythilingam, M., Anderson, E. R., Goddard, A., Woods, S. W., Staib, L. H., Charney, D. S. et al. (2000). Temporal lobe volume in panic disorder--a quantitative magnetic resonance imaging study. *Psych Res*, 99, 75-82.
- Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R.

et al. (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*, 159, 2072-2080.

W

Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, 59, 1037-1050.

Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M. et al. (1998). Building Memories: Remembering and Forgetting of Verbal Experiences as Predicted by Brain Activity. *Science*, 281, 1188-1191.

Wagner, G., Koch, K., Schachtzabel, C., Reichenbach, J. R., Sauer, H., & Schlosser Md, R. G. (2008). Enhanced rostral anterior cingulate cortex activation during cognitive control is related to orbitofrontal volume reduction in unipolar depression. *J Psychiatry Neurosci*, 33, 199-208.

Wagner, G., Koch, K., Reichenbach, J. R., Sauer, H., & Schlösser, R. G. M. (2006). The special involvement of the rostrolateral prefrontal cortex in planning abilities: An event-related fMRI study with the Tower of London paradigm. *Neuropsychologia*, 44, 2337-2347.

Wagner, G., Sinsel, E., Sobanski, T., Kohler, S., Marinou, V., Mentzel, H. J. et al. (2006). Cortical Inefficiency in Patients with Unipolar Depression: An Event-Related fMRI Study with the Stroop Task. *Biol Psychiatry*, 59, 958-965.

Waites, A. B., Stanislavsky, A., Abbott, D. F., & Jackson, G. D. (2005). Effect of prior cognitive state on resting state networks measured with functional connectivity. *Hum Brain Mapp*, 24, 59-68.

Walter, H., Vasic, N., Hose, A., Spitzer, M., & Wolf, R. C. (2007). Working memory dysfunction in schizophrenia compared to healthy controls and patients with depression: evidence from event-related fMRI. *Neuroimage*, 35, 1551-1561.

Walter, M., Henning, A., Grimm, S., Schulte, R. F., Beck, J., Dydak, U. et al. (2009). The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 66, 478-486.

Wang, L., Labar, K. S., Smoski, M., Rosenthal, M. Z., Dolcos, F., Lynch, T. R. et al. (2008). Prefrontal mechanisms for executive control over emotional distraction are altered in major depression. *Psych Res*, 163, 143-155.

Wardenaar, K. J., van Veen, T., Giltay, E. J., de Beurs, E., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2010a). Development and validation of a 30-item short adaptation of the Mood and Anxiety Symptoms Questionnaire (MASQ). *Psych Res*, 179, 101-106.

Wardenaar, K. J., van Veen, T., Giltay, E. J., den Hollander-Gijsman, M., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2010b). The structure and dimensionality of the Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (IDS-SR) in patients with depressive disorders and healthy controls. *J Affect Disord*, 125, 146-154.

Warner, V., Mufson, L., & Weissman, M. M. (1995). Offspring at high and low risk for depression and anxiety: mechanisms of psychiatric disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34, 786-797.

Watkins, E. & Teasdale, J. D. (2004). Adaptive and maladaptive self-focus in depression. *J Affect Disord*, 82, 1-8.

Watkins, P. C., Martin, C. K., & Stern, L. D. (2000). Unconscious memory bias in depression: perceptual and conceptual processes. *J Abnorm Psychol*, 109, 282-9.

Weinstock, L. M. & Whisman, M. A. (2006). Neuroticism as a Common Feature of the Depressive and Anxiety Disorders: A Test of the Revised Integrative Hierarchical Model in a National Sample. *J Abnormal Psychology*, 115, 68-74.

Weniger, G., Lange, C., & Irle, E. (2006). Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 94, 219-229.

Wiebking, C., Bauer, A., de GRECK, M., Duncan, N. W., Tempelmann, C., & Northoff, G. (2010). Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: An fMRI study of the depressed 'material me'. *World J Biol Psychiatry*, 11, 538-549.

Withall, A., Harris, L. M., & Cumming, S. R. (2009). The relationship between cognitive function and clinical and functional outcomes in major depressive disorder. *Psychol Med*, 39, 393-402.

Wolfensberger, S. P., Veltman, D. J., Hoogendijk, W. J., De Ruiter, M. B., Boomsma, D. I., & de Geus, E. J. (2008). The neural correlates of verbal encoding and retrieval in monozygotic twins at low or high risk for depression and anxiety. *Biol Psychology*, 79, 80-90.

Wright, C. I., Feczko, E., Dickerson, B., & Williams, D. (2007). Neuroanatomical correlates of personality in the elderly. *Neuroimage*, 35, 263-272.

Wright, C. I., Williams, D., Feczko, E., Barrett, L. F., Dickerson, B. C., Schwartz, C. E. et al. (2006). Neuroanatomical correlates of extraversion and neuroticism. *Cereb Cortex*, 16, 1809-1819.

Y

Yassa, M. A. & Stark, C. E. (2009). A quantitative evaluation of cross-participant registration techniques for MRI studies of the medial temporal lobe. *Neuroimage*, 44, 319-327.

Yoo, H. K., Kim, M. J., Kim, S. J., Sung, Y. H., Sim, M. E., Lee, Y. S. et al. (2005). Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Eur J Neurosci*, 22, 2089-2094.

Yucel, K., McKinnon, M. C., Chahal, R., Taylor, V. H., Macdonald, K., Joffe, R. et al. (2008). Anterior Cingulate Volumes in Never-Treated Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33, 3157-3163.

Yucel, K., McKinnon, M., Chahal, R., Taylor, V., Macdonald, K., Joffe, R. et al. (2009). Increased subgenual prefrontal cortex size in remitted patients with major depressive disorder. *Psych Res: Neuroimaging*, 173, 71-76.

Z

Zakzanis, K. K., Leach, L., & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 11, 111-119.

Zhao, X. H., Wang, P. J., Li, C. B., Hu, Z. H., Xi, Q., Wu, W. Y. et al. (2007). Altered default mode network activity in patient with anxiety disorders: an fMRI study. *Eur J Radiol*, 63, 373-378.

Zhou, Y., Yu, C., Zheng, H., Liu, Y., Song, M., Qin, W. et al. (2010). Increased neural resources recruitment in the intrinsic organization in major depression. *J Affect Disord*, 121, 220-230.

LIST OF ABBREVIATIONS

ACC	Anterior Cingulate Cortex
ANX	Anxiety disorders (PD, SAD, GAD)
BA	Brodmann Area
BOLD	Blood Oxygenated Level Dependency
CEM	Childhood Emotional Maltreatment
CDA	Comorbid Depression-Anxiety
dACC	Dorsal Anterior Cingulate Cortex
DLPFC	Dorso-Lateral PreFrontal Cortex
dmPFC	Dorso-Medial PreFrontal Cortex
EF	Executive Functions
FMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
GAD	Generalized Anxiety Disorder
GM	Gray Matter
HPA-axis	Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis
IFG	Inferior Frontal Gyrus
MDD	Major Depressive Disorder
mPFC	Medial Prefrontal Cortex
MRI	Magnetic Resonance Imaging
OFC	Orbitofrontal Cortex
PCC	Posterior Cingulate Cortex
PD	Panic Disorder
PET	Positron Emission Tomography
rACC	Rostral Anterior Cingulate Cortex
SAD	Social Anxiety Disorder
sgACC	Subgenual Anterior Cingulate Cortex
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TE	Echo Time
ToL	Tower of London
TR	Time to Repetition or Repetition Time
WM	White Matter

Depressie en angststoornissen zijn veel voorkomende psychiatrische stoornissen die gepaard gaan met een hoge ziektelast voor de persoon en zijn omgeving. Ongeveer 30% van de mensen die aan een depressieve stoornis lijdt, lijdt ook aan een angststoornis, terwijl ongeveer 50% van de mensen die aan een angststoornis lijdt ook ooit een depressieve episode door zal maken. Wanneer depressie en angst samen voorkomen, wordt gezegd dat de stoornissen 'comorbide' voorkomen. Deze comorbide stoornis van angst en depressie is in verband gebracht met een langere ziekteduur, meer verlies van arbeidsproductiviteit, en ernstigere symptomen of klachten. Doordat depressie en angst zo vaak samen voorkomen, maar ook door de overlap in klachten en symptomen die patiënten rapporteren, is voorgesteld dat depressieve- en angststoornissen ook een gedeelde overlap hebben in biologische factoren die kunnen bijdragen aan het ontstaan van de stoornissen.

Beeldvormend onderzoek bij patiënten met depressie heeft uitgewezen dat een aantal structuren een ander volume of activiteitsniveau hebben dan in mensen zonder deze stoornissen. De afwijkingen zijn voornamelijk gevonden in gebieden die in eerdere studies geassocieerd zijn met het waarnemen en reguleren van emoties. Een aantal van deze afwijkingen is ook gevonden in mensen met angststoornissen, maar de patiëntengroepen zijn nog nooit samen onderzocht. Het is dus onduidelijk of er gedeelde abnormaliteiten in de structuur en het functioneren van een aantal hersengebieden in angst en depressie zijn. Ook hebben eerdere studies geen rekening gehouden met de comorbiditeit van depressie en angst.

Het doel van de studies opgenomen in dit proefschrift is om te onderzoeken of depressie en angst afwijkingen in de structuur en activatie van een aantal hersengebieden delen, of juist worden gekenmerkt door unieke afwijkingen. Deze gedeelde afwijkingen zouden kunnen verklaren waarom angst en depressie zo vaak samen voorkomen en kunnen helpen de complexe pathologie van depressie en angst te begrijpen. In dit proefschrift ligt het focus op hersengebieden die in eerdere studies geassocieerd bleken te zijn met emotionele verwerking. Zowel de hersenfunctie als de hersenstructuur zijn onderzocht, en er is rekening gehouden met het gebruik van medicatie. Alle studies beschreven in dit proefschrift maken uit van de neuroimaging deelstudie van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA: www.nesda.nl).

In **hoofdstuk 1** wordt het klinisch beeld van depressie en angststoornissen besproken en wordt de probleemstelling uiteengezet. Depressie is een zeer veel voorkomende psychiatrische stoornis die gekenmerkt wordt door een sombere stemming en/of een verminderd vermogen om plezier te beleven aan activiteiten of situaties waaraan in normale toestand wel plezier wordt beleefd. Om aan de diagnose 'depressie' te voldoen moet deze sombere stemming of het gebrek aan plezier of interesse minstens 2 weken aanhouden en het dagelijks functioneren beïnvloeden. Naast deze 'kernsymptomen' (stemming en verminderd plezier/interesse) lijdten mensen met een depressie volgens de

criteria nog aan minstens drie van de volgende symptomen: verstoord slapen (veel meer of veel minder slapen), verstoorde eetlust (meer of minder eetlust), verminderd concentratievermogen, verstoord bewegingspatroon (rusteloos of juist veel minder beweeglijk), suïcidale gedachten, en gevoelens van waardeloosheid of extreme schuld. De angststoornissen waarover in dit proefschrift gesproken wordt, zijn: de paniekstoornis, de sociale angststoornis (ook wel sociale fobie genoemd) en de gegeneraliseerde angststoornis. Kortweg worden deze stoornissen gekenmerkt door een extreme angst voor het krijgen van een paniekaanval (paniekstoornis), voor sociale omgang of sociale prestatie (sociale angststoornis), of door algemene extreem zorgelijke gedachten (gegeneraliseerde angststoornis). We spreken van stoornissen wanneer de klachten in belangrijke mate het normale sociaal en beroepsmatig functioneren beïnvloeden.

Zoals eerder besproken, komen depressie en angststoornissen veel voor. Ongeveer een derde van de westerse bevolking zal eens in zijn of haar leven een depressieve stoornis doormaken, en voor angst zijn die cijfers ongeveer gelijk. Daarbij zal ongeveer de helft van de mensen die ooit een angststoornis krijgt, ook een depressie doormaken, terwijl ongeveer 30% van de mensen met een depressieve stoornis ooit ook aan een angststoornis zal lijden. In de meeste gevallen is de angststoornis de eerste stoornis die zich in het leven van een patiënt manifesteert, en het samen voorkomen van angst en depressie is geassocieerd met een slechter ziektebeloop (langer ziek), ernstigere symptomen, en meer uitval op het werk. Het lijkt er dus op dat mensen met depressie én angststoornissen slechter af zijn dan mensen met alleen een depressie (of angststoornis). Om deze reden is voorgesteld dat de depressie mét en de depressie zonder tegelijk optredende angststoornis als aparte stoornissen gezien zouden moeten worden. Tegelijkertijd wordt aangenomen dat de stoornissen neurobiologische afwijkingen delen, omdat zowel angststoornissen als depressies redelijk effectief behandeld kunnen worden met eenzelfde soort behandeling (antidepressiva of (cognitieve) gedragstherapie).

Een aantal studies heeft laten zien dat de activiteit of het volume van bepaalde hersenengebieden bij mensen met angst en depressie verschillen van die bij mensen zonder deze stoornissen. Hersenactiviteit en volume kunnen gemeten worden met behulp van een MRI scanner. MRI staat voor Magnetische Resonantie Imaging (vertaling: Beeldvorming). MRI scanners kunnen met verschillende instellingen een groot aantal soorten weefsel en processen afbeelden. In het geval van functionele MRI wordt met behulp van magneetvelden en radiogolven gemeten wat de verhouding is tussen zuurstofarm en zuurstofrijk bloed in het hele brein. Zuurstof hecht zich aan hemoglobine, een molecuul dat ijzerhoudend is en magnetische eigenschappen bezit. De binding van zuurstof aan hemoglobine beïnvloedt de magnetische eigenschappen van hemoglobine en op deze manier kan indirect activiteit afgeleid worden. Hierbij wordt aangenomen dat meer zuurstof

gebruik neuronale activiteit weerspiegelt, omdat neuronen in hersengebieden die actief zijn meer zuurstof gebruiken als ze actief zijn en minder zuurstof gebruiken als ze juist minder actief zijn. Het maken van een serie scans achter elkaar maakt dan de activiteit van de hersenen zichtbaar als een functie van tijd. Het geeft ook de mogelijkheid te berekenen hoe actief bepaalde hersengebieden zijn tijdens het uitvoeren van specifieke opdrachten.

De gebieden die zich anders lijken te gedragen bij depressie en angststoornissen zijn gebieden die in verband zijn gebracht met de primaire of vroege waarneming van emoties, zoals de amygdala (amandelkernen), de insulaire schors, en het onderste deel van de cingulaire schors. Deze gebieden liggen vrij centraal en diep in de hersenen. Andere, vaak iets hoger in het brein (richting schedel) gelegen hersengebieden, zijn ook in verband gebracht met angst en depressie. Gebieden in de 'frontale schors' (in het voorhoofd) zijn betrokken bij het aanpassen van de allereerste respons (bijvoorbeeld die in de amandelkernen) en dus met het reguleren van emoties. In een voorbeeld: Bij het zien van een foto van een huilend kind zullen de amandelkernen meer actief worden, en zal de ervaren emotie waarschijnlijk verdriet of medelijden zijn. Als je dan bedenkt dat het kind moet huilen omdat het blij is met een cadeau, zal het gevoel over die foto wellicht veranderen. Het is dan waarschijnlijk dat de frontale schors meer actief wordt, waardoor mogelijk ook de activiteit van de amandelkernen gedempt wordt. Aangenomen wordt dat dit mechanisme bij depressie verstoord is. Mensen met depressie lijken meer amygdala (amandelkern) activiteit te vertonen wanneer er negatieve informatie verwerkt wordt. Tegelijkertijd lijkt het erop dat de frontale schors minder actief is, en ook minder in staat is om de amandelkernen te dempen. Hierdoor kan een ontregeling van de emoties ontstaan waarbij meer negatieve emoties ervaren worden. Hoe dit 'circuit' van onder andere de amandelkernen en de frontale schors verstoord is in mensen met een paniekstoornis, sociale angststoornis, en/of gegeneraliseerde angststoornis is minder goed onderzocht dan in mensen met een depressieve stoornis. Ook is onduidelijk of in de zekere groep van mensen met depressie én angst deze verstoring ook ernstiger is.

Naast een verstoorde activiteit is bij mensen met een depressie ook in een aantal gebieden in de hersenen een verminderd volume gevonden. Zo is bijvoorbeeld een verminderd volume gevonden in de hippocampus, een gebied dat belangrijk is voor stressregulatie en voor geheugenvorming, in de frontale schors, en in de cingulaire schors. Deze laatste schors wordt gezien als een gebied dat belangrijk is voor de integratie van primaire emotionele informatie en van cognitieve processen, die samen leiden tot een passende emotie. De cingulaire schors kan in het bovengenoemde voorbeeld van de foto gezien worden als het schakelstation tussen de amandelkernen en de frontale schors. Hoewel verminderd volume van bijvoorbeeld de cingulaire schors ook gevonden is bij mensen met paniekstoornis, is onduidelijk of het om precies hetzelfde gebied gaat, omdat er geen directe vergelijking met depressieve patiënten is gemaakt. Ook is het onduidelijk hoe deze bevindingen beïnvloed

zijn door het gelijktijdig aanwezig zijn van een depressie, omdat de onderzoekers patiënten met paniekstoornis én een depressie niet buiten de studie hadden gelaten.

In de eerste studie beschreven in dit proefschrift (**hoofdstuk 2**) wordt het volume van een aantal structuren die belangrijk zijn voor emotionele verwerking onderzocht bij mensen die lijden aan een depressie, een angststoornis of aan beide. In **hoofdstuk 2** wordt aangetoond dat de cingulaire schors, en dan specifiek het deel dat voor het corpus callosum ligt (de zogenaamde rostrale of pregenuale cingulaire schors), een verminderd volume heeft bij mensen met alleen een depressieve stoornis, alleen een angststoornis of zowel een depressieve als een angststoornis. Deze afname treedt onafhankelijk van medicatiegebruik en ziekte-ernst op. Het is voor het eerst dat deze afname aangetoond is voor zowel angst en depressie, en dat gelet is op het samen voorkomen van de stoornissen. Naast deze gedeelde abnormaliteit in hersenstructuur bij depressie en angst, werden ook stoornisspecifieke afwijkingen gezien. Zo is alleen de depressieve stoornis (depressie) geassocieerd met een verminderd volume van een gebied in de laterale frontale schors (gyrus frontalis inferior), dat ook geassocieerd is met emotieregulatie. Mensen met alleen een angststoornis vertoonden een afname van de gyrus temporalis superior, een gebied dat vaker geassocieerd is met angst en met het verwerken van lichaamssignalen. Het kan dus zijn dat deze afname weerspiegelt dat mensen die aan angststoornissen lijden, minder goed in staat zijn om de signalen die door het eigen lichaam gegeven worden correct te interpreteren. Dit is vooral in het geval van de paniekstoornis goed denkbaar. Tenslotte wordt in **hoofdstuk 1** aangetoond dat het voorkomen van een depressieve stoornis voor het achttiende levensjaar geassocieerd is met een lager volume in het deel van de cingulaire schors dat onder het corpus callosum ligt, de zogenaamde subgenuale cingulaire schors. Deze afname kan een grotere gevoeligheid voor het ontwikkelen van depressieve en angststoornissen weerspiegelen, omdat dit gebied meermalen geassocieerd is gebleken met afwijkingen in primaire emotionele verwerking.

Vervolgens wordt in **hoofdstuk 3** bestudeerd of emotionele informatie (positief danwel negatief) anders verwerkt en onthouden wordt door mensen met depressie en angst. In het onderzoek zijn in de scanner 40 positieve, 40 negatieve en 40 neutrale woorden aan de deelnemers getoond en door hen beoordeeld op de emotionele betekenis (positief, negatief, of neutraal; bijvoorbeeld 'dakpan' [neutraal] of verlies [negatief]). Tijdens het beoordelen van de woorden zijn scans gemaakt. Na een pauze van ongeveer 20 minuten zijn dezelfde woorden weer getoond, tezamen met 120 nieuwe woorden. Weer maakten we scans, maar nu moesten de deelnemers aangeven of ze de woorden wel of niet hadden gezien tijdens het eerste deel van de taak. Het blijkt dat de geheugenprestatie van mensen met angst en depressie niet slechter is,

maar dat mensen met een depressie, de positieve woorden iets langer bekijken voordat een beslissing genomen wordt. De MRI-resultaten wijzen daarnaast uit dat zowel de depressieve stoornis als de angststoornis geassocieerd is met een verminderde activiteit van de hippocampus tijdens het verwerken van positieve woorden die later onthouden bleken te zijn. Deze hippocampale abnormaliteit trad op onafhankelijk van ziekte-ernst en onafhankelijk van medicatiegebruik en was afwezig tijdens het beoordelen van negatieve woorden. De hippocampus is een zeer complexe en belangrijke structuur voor het opslaan van informatie, maar ook voor het koppelen van nieuwe informatie aan al bestaande informatie. Dat er een abnormale activatie optreedt tijdens het verwerken van juist positieve informatie is opmerkelijk en lijkt aan te geven dat positieve informatie als minder belangrijk bestempeld wordt. Hierdoor wordt de positieve informatie mogelijk minder aan al bestaande herinneringen gekoppeld en is positieve informatie mogelijk minder in staat is om de stemming op een positieve manier te beïnvloeden. Dat deze verminderde hippocampus activiteit ook optreedt in mensen die weer hersteld zijn van hun depressie of angststoornis, lijkt aan te geven dat ook wanneer de symptomen afwezig zijn, positieve informatie anders verwerkt wordt. Mogelijk maakt dit mensen kwetsbaar maakt voor een terugval. Hoewel we verwachtten dat mensen met een depressieve stoornis negatieve woorden relatief beter zouden onthouden, konden we dit niet aantonen. Wel zagen we dat tijdens het onthouden van negatieve woorden de insulaire schors meer activiteit vertoonde, en dat bij de ernstig depressieve patiënten de amandelkernen, het striatum en de prefrontale schors meer activiteit lieten zien. Deze laatste bevinding ondersteunt de suggestie dat wanneer patiënten depressief zijn, negatieve informatie anders verwerkt wordt, wat een verklaring kan zijn voor het op de voorgrond treden van negatieve emoties.

In **hoofdstuk 4** wordt vervolgens het functioneren van de prefrontale schors tijdens het uitvoeren van een niet-emotionele cognitieve taak bestudeerd en beschreven. Het wordt veelal aangenomen dat in depressie de uitvoerende functies, ook wel executieve functies genoemd, verstoord zijn. Onder de executieve functies vallen onder meer de volgehouden en verdeelde aandacht, het actief onderdrukken van storende informatie uit de omgeving, en het maken en uitvoeren van plannen. Deze functies doen een aanspraak op de frontale schors en de gedachte is dat het functioneren van de frontale schors bij depressie abnormaal is, wat een verklaring zou kunnen zijn, of zou kunnen samenhangen, met de verminderde aandachtsfunctie en de suboptimale emotionele regulatie. Bij depressie zijn maar weinig neuroimaging studies uitgevoerd die zich richten op het complexe proces van plannen. Tijdens de Tower of London planningstaak moesten deelnemers een plan van aanpak voor een ruimtelijk probleem maken, dat plan in gedachten uitvoeren, en tijdens de uitvoering in de gaten moesten houden dat wat ze deden, nog steeds tot het juiste resultaat zou leiden. Van alle deelnemers is vervolgens de hersenactiviteit

berekend die samenhangt met het steeds moeilijker worden van de opdrachten. Deze patronen van activiteit zijn vervolgens vergeleken tussen de patiëntengroepen. De resultaten tonen aan dat mensen met een depressie de dorsolaterale prefrontale schors meer activeren om op eenzelfde prestatieniveau uit te komen dan gezonde controles.. Het verschil in activiteit werd het sterkst waargenomen bij mensen met huidige depressieve klachten, en was vrijwel normaal in mensen bij wie de depressie in remissie was gegaan. Opmerkelijk genoeg vertoonden mensen die zowel aan een depressie als aan een angststoornis leden vrijwel normale activiteit in de dorsolaterale prefrontale schors. Wel is duidelijk dat in de groep mensen met alleen een angststoornis de hersenactivatie normaal is tijdens de planning taak. Deze bevinding geeft aan dat wanneer het op de pure cognitieve functies aankomt, patiënten met een depressieve en angstige stoornis van elkaar te onderscheiden zijn en dat frontale abnormaliteit tijdens planning specifiek voor depressie specifieke lijkt en samenhangt met de ernst van de depressie.

In **hoofdstuk 5** wordt de hypothese getoetst dat de prefrontale schorsabnormale verbindingen heeft met de dieper gelegen emotionele perceptiegebieden. Dit is onderzocht door de samenhang (correlatie) tussen de activiteit van alle gebieden in het brein te berekenen. Vervolgens is een vergelijking gemaakt tussen de correlatiepatronen van een medicatie-vrije groep van mensen met een depressieve stoornis (die nooit in hun leven een diagnose van een angststoornis hebben gehad) met de correlatiepatronen in een groep gezonde controles. De correlatiepatronen zijn berekend op basis van de activatie tijdens het beoordelen van emotionele woorden. We testten verschillende 'netwerken' in het brein, waarvan uit eerdere studies bekend was dat ze samenhangen met een aantal cognitieve en emotionele processen. De resultaten van onze studie wijzen uit dat mensen met een depressie minder koppeling laten zien van de mediale prefrontale schors en het dieper gelegen striatum met een netwerk dat eerder in verband gebracht is met het verwerken van emotionele informatie. Deze relatieve 'ontkoppeling' hing samen met het aantal woorden dat als positief geclassificeerd was. Deze bevindingen bevestigen de hypothese van relatieve frontale-subcorticale ontkoppeling tijdens emotionele verwerking in depressie.

In **hoofdstuk 6** en **7** worden tenslotte de effecten bestudeerd van twee bekende risicofactoren voor angst en depressie, te weten emotionele jeugdmishandeling en persoonlijkheidsfactoren, op volume van emotiegerelateerde hersenstructuren. In **hoofdstuk 6** laten we zien dat mensen die in hun kindertijd meermalen emotionele mishandeling hebben meegemaakt, minder volume in de mediale prefrontale schors hebben dan mensen die nooit emotionele of andersoortige mishandeling hebben meegemaakt. Dit effect trad op in zowel patiënten met een diagnose van angst en depressie als in gezonde controles. De dorsale mediale prefrontale cortex is ook in dierstudies heel gevoelig gebleken

voor de negatieve effecten van extreme stress. Mogelijk wordt door de stress die emotionele mishandeling met zich meebrengt de rijping van dit gebied bij jeugdigen geremd, doordat minder groeifactoren aangemaakt worden. Onze studie suggereert dat dit volumeverschil de ontbrekende schakel is in de relatie tussen jeugdmishandeling en het ontstaan van angst en depressie. De afwijking in dit hersengebied zou mensen vatbaarder kunnen maken voor de ontregelende effecten van ingrijpende levensgebeurtenissen en daardoor kwetsbaarder maken voor angst en depressie. In **hoofdstuk 7** worden de effecten van persoonlijkheid op hersenvolume van structuren die belangrijk zijn voor emotie verwerking en –regulatie onderzocht. We richtten ons op de persoonlijkheidstrekken Neuroticisme en Extraversie, omdat deze persoonlijkheidsfactoren eerder geassocieerd bleken met respectievelijk een verhoogde kans en een verlaagde kans op het ontwikkelen van psychopathologie. We onderzochten de correlatie van deze factoren met volume van het hele brein in gezonde mensen (dus zonder ooit een diagnose van depressie en angst) en vonden dat het volume van de orbitofrontale schors en van de amygdala groter was bij meer extraversie, maar niet bij meer neuroticisme. De amygdala en orbitofrontale schors zijn gebieden die geassocieerd zijn met primaire emotionele perceptie. Het beschermende effect van extraversie heeft mogelijk dus zijn grondslag in het functioneren van deze structuur, doordat het doorsluizen van emotionele informatie anders verloopt.

Het proefschrift eindigt met een samenvatting en algemene discussie (**hoofdstuk 8**) van de bevindingen van hoofdstuk 2 tot en met 7. Ook worden beperkingen van de studies besproken en worden suggesties voor vervolgonderzoek gedaan. Samenvattend suggereren de bevindingen in dit proefschrift dat depressie en angst zowel functioneel als structurele hersenafwijkingen delen, maar dat ze tegelijkertijd gekenmerkt worden door unieke afwijkingen tijdens het uitvoeren van cognitieve en emotionele taken. Hierbij kan de rostrale cingulaire schors voorgesteld worden als een sleutelgebied in het onderzoek naar abnormale emotieverwerking en -regulatie die zowel met angst als depressie wordt geassocieerd. Het abnormale functioneren van de hippocampus tijdens positieve verwerking kan een schakel zijn in het begrijpen van het optreden van terugval in een nieuwe depressieve of angstige episode. Over het algemeen zijn er geen effecten gevonden van het gebruik van antidepressiva op hersenfunctie en structuur, dat wil zeggen: mensen die wel antidepressieve medicatie gebruikten, lieten geen andere patronen van activatie en structuur zien dan mensen die geen medicatie gebruikten. Wel blijken ervaringen in de jeugd, zoals emotionele mishandeling, en persoonlijkheidsfactoren samen te hangen met structuur (volume) van hersengebieden die belangrijk zijn voor het waarnemen en verwerken van emotionele gebeurtenissen. Dit kan een verklaring bieden voor hoe deze risicofactoren tot een kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van een angst- of depressieve stoornis leiden.

De bevindingen beschreven in dit proefschrift ondersteunen de aanname dat

depressie- en angst hersenafwijkingen delen die de hoge comorbiditeit kunnen verklaren, maar geven tegelijkertijd aanwijzingen voor de gedachte dat depressie met comorbide angst meer gekenmerkt wordt door angstgerelateerde neuropathologie en zich onderscheidt van een 'pure' depressie. Zo werden geen ernstigere afwijkingen gevonden bij mensen met zowel angst als depressie in vergelijking met de depressie groep (zonder angst), en werden de afwijkingen die in die 'pure' depressie groep werden aangetoond, niet gevonden in de comorbide groep. Dit zou verklaard kunnen worden door het feit dat mensen met depressie en angst vaak de angststoornis als eerste ontwikkelden, en dat daardoor angstgerelateerde pathologie de boventoon voert. Verder toont dit proefschrift aan dat angst met meer stabiele hersenafwijkingen gepaard gaat, terwijl de 'actieve' depressieve fase gekenmerkt wordt door hyperreactiviteit van subcorticale structuren tijdens negatieve emotionele verwerking en hyperactiviteit van de frontale schors tijdens puur cognitief executief functioneren. Of deze frontale hyperactiviteit ook optreedt tijdens negatieve emotionele taken die ook een aanspraak doen op executieve functies is nog niet onderzocht. Een dergelijke onderzoeksopzet kan de rol van de frontale schors in het reguleren van negatieve emoties verduidelijken.

Het is belangrijk om op te merken dat deze studies beperkt rekening gehouden is met inter-individuele variatie, alhoewel een belangrijke eerste aanzet is gezet naar het meer dimensioneel beschouwen van depressie en angst in neuro-imaging onderzoek. In de hier gepresenteerde studies zijn de patiënten met alleen een huidige diagnose van depressie vaak als één groep behandeld, terwijl ze door soms heel verschillende symptoomprofielen en ziektegeschiedenis worden gekenmerkt. Ook zijn de patiënten met verschillende angststoornissen als één groep behandeld en is geen onderzoek gedaan naar de specifieke angst-symptomen (paniek, sociale angst, extreme zorgelijkheid). Dit is een beperking van onze studie en we raden ook aan dat in toekomstige studies meer naar deze inter-individuele variatie gekeken wordt, mogelijk uitgebreid met een dimensionele typering. Een dimensionele benadering van depressie en angst kan mogelijk leiden tot een adequatere beschrijving van het symptoom- en het biologisch profiel, en daarmee tot een beter begrip van de complexe psychopathologie van depressie en angst.

PUBLISHED/ACCEPTED MANUSCRIPTS

van Tol MJ, van der Wee NJ, Demenescu LR, Nielen MM, Aleman A, Renken RJ, van Buchem MA, Zitman FG, Veltman DJ (2011). Functional MRI correlates of visuospatial planning in outpatient depression and anxiety. *Acta Psychiatr Scand*, Epub ahead of print.

Demenescu LR, Renken RJ, Kortekaas R, **van Tol MJ**, Marsman JB, van Buchem MA, van der Wee NJ, Veltman DJ, den Boer JA, Aleman A. Neural correlates of perception of facial expressions in outpatients with depression and anxiety. *Psychol Med*, in press.

van Tol MJ, van der Wee NJ, van den Heuvel OA, Nielen MMA, Demenescu LR, Aleman A, Renken RJ, van Buchem MA, Zitman FG, Veltman DJ (2010). Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 67: 1002-1011.

van Harmelen AL*, **van Tol MJ***, van der Wee NJ, Veltman DJ, Aleman A, Spinhoven P, van Buchem MA, Zitman FG, Penninx BW, Elzinga BM (2010). The Long-Term Neuroanatomical impact of Childhood Emotional Maltreatment. *Biol Psychiatry*, 68: 832-838. * shared first authorship

Veer IM, Beckmann CF, **van Tol MJ**, Ferrarini L, Milles J, Veltman DJ, Aleman A, van Buchem MA, van der Wee NJ, Rombouts SA (2010). Whole Brain Resting-State Analysis Reveals Decreased Functional Connectivity in Major Depression. *Front syst neurosci*, 4: 1-10.

Cremers HR, Demenescu LR, Aleman A, Renken R, **van Tol MJ**, van der Wee NJ, Veltman DJ, Roelofs K (2010). Neuroticism modulates amygdala-prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. *Neuroimage*, 49: 963-970.

Raaphorst J, de Visser M, **van Tol MJ**, Linssen WH, van der Kooij AJ, de Haan RJ, van den Berg LH, Schmand B (2010). Cognitive dysfunction in lower motor neuron disease: executive and memory deficits in progressive muscular atrophy. *J neurol neurosurg psychiatry*, 82: 170-175.

Ferrarini L, Veer IM, Baerends E, **van Tol MJ**, Renken RJ, van der Wee NJ, Veltman DJ, Aleman A, Zitman FG, Penninx BW, van Buchem MA, Reiber JH, Rombouts SA, Milles J (2009). Hierarchical functional modularity in the resting-state human brain. *Hum Brain Mapp*, 30: 2220-2231

Scherder E, Knol D, **van Tol MJ**, van SE, Deijen JB, Swaab D, Scheltens P (2006). Effects of high-frequency cranial electrostimulation on the rest-activity rhythm and salivary cortisol in Alzheimer's disease: a pilot study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22: 267-272.

Scherder EJ, **van Tol MJ**, Swaab DF (2006). High-frequency cranial electrostimulation (CES) in patients with probable Alzheimer's disease. *Am J Phys Med Rehabil*, 85: 614-618.

MANUSCRIPTS, SUBMITTED/UNDER REVIEW

van Tol MJ*, Demenescu LR*, van der Wee NJ, Kortekaas R, Den Boer JA, Renken R, van Buchem MA, Zitman FG, Aleman A, Veltman DJ. BOLD fMRI correlates of emotional word encoding and recognition in depression and anxiety disorders. Submitted. * shared first authorship

van Tol MJ, Veer IM, van der Wee NJ, Aleman A, van Buchem MA, Zitman FG,

Veltman DJ, Johnstone IT. Whole brain functional connectivity during emotional word classification in medication free Major Depressive Disorder. Under review.

Cremers HR*, **van Tol MJ***, Roelofs K, Aleman A, Zitman FG, van Buchem MA, Veltman DJ, van der Wee NJ. Common and distinct neuroanatomical correlates of neuroticism and extraversion. Under review. * **shared first authorship**

van Harmelen AL, **van Tol MJ**, Demenescu LR, van der Wee NJA, Veltman DJ, Aleman A, Spinhoven P, Penninx BWJH, Elzinga BM. Enhanced Amygdala functioning during processing of emotional faces in individuals reporting childhood emotional maltreatment. Under review.

Sjoerds, Z, **van Tol MJ**, van der Wee, NJA, Aleman A, Penninx, BM, Zitman, FG, van den Brink W, Veltman, DJ. Familial alcoholism and gray matter abnormalities in non-alcoholic adults. Submitted.

Raaphorst J, **van Tol MJ**, de Visser M, Linssen WH, de Haan RJ, van der Kooi AJ, van den Berg LH, Schmand B, Veltman DJ. Hippocampus atrophy related to memory performance in ALS. Submitted.

Marie-José van Tol werd op 25 december 1980 geboren in Amstelveen. Zij behaalde haar VWO diploma in 1999 aan het Alkwin Kollege in Uithoorn. Hierna volgde zij de opleiding Psychologie met een specialisatie in Klinische- en Gezondheidspsychologie aan de Universiteit Utrecht. Tijdens haar studie volgde zij ook een aantal specialisatievakken in de klinische neuropsychologie en forensische psychiatrie aan de Universiteit van Amsterdam en de Vrije Universiteit Amsterdam. Op de afdeling neuropsychologie van het Leids Universitair Medisch Centrum liep zij een klinische stage. Haar wetenschappelijke stage volbracht zij op de afdeling klinische neuropsychologie van de Vrije Universiteit. Zij onderzocht de effecten van een electrostimulatie-techniek op cognitie, slaap-waak-ritme en stemming bij mensen met waarschijnlijk de ziekte van Alzheimer. In 2004 studeerde zij af en werkte na haar studie als psycholoog in psychogeriatrisch verpleeghuis 'Florence, locatie Mariahoeve' in Den Haag. In september 2005 startte zij als promovenda op de afdeling psychiatrie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Zij onderzocht de gedeelde en unieke hersenafwijkingen bij mensen met depressie en angststoornissen met dit proefschrift als resultaat. Als onderdeel van haar promotieonderzoek werkte zij ook op het VU Medisch Centrum en het Academisch Medisch Centrum Amsterdam. Tijdens haar onderzoek bezocht zij het EEG laboratorium van dr. Alison Fox aan de Universiteit van West-Australië en het cognitieve neurowetenschappen laboratorium van dr. I.T. Johnstone, Universiteit van Reading, Verenigd Koninkrijk. Sinds 1 januari 2011 is Marie-José als post-doctoraal onderzoeker werkzaam in de groep van Prof. Dr. A. Aleman, BCN Neuroimaging Center, te Groningen. Daar onderzoekt zij de rol van mediale hersenstructuren bij ziekte-inzicht en hallucinaties in psychosen.

Marie-José van Tol was born on 25 December 1980 in Amstelveen, the Netherlands. After pre-university school, she studied psychology at the University of Utrecht, with a focus on clinical- and health, and neuropsychology. She visited the department of neuropsychology of the Leiden University Medical Center for a clinical internship in neuropsychological assessment and the department of clinical neuropsychology of the Vrije Universiteit for her scientific internship. She graduated in 2004. The following year, she worked as a psychologist in a psychogeriatric nursing home in The Hague. She started working as a PhD-student at the department of psychiatry of the Leiden University Medical Center in September 2005. In her PhD years, she also worked at the Academic Medical Center Amsterdam and VU University Medical Center. She visited the EEG lab of dr. Allison Fox at the University of Western Australia and the lab of dr. Tom Johnstone at the Centre for Integrative Neuroscience and Neurodynamic, University of Reading, United Kingdom. This thesis is the product of her PhD work. At present, Marie-José works as a post-doctoral researcher at the neuropsychiatry lab of Prof. André Aleman at the BCN Neuroimaging Center, University Medical Center Groningen, where she studies the role of midline brain structures in insight in psychosis and hallucinations.



