

脑功能磁共振在青少年重性抑郁障碍奖赏网络的研究进展

黄明萌*, 胡良波#

重庆医科大学附属永川医院放射科, 重庆

收稿日期: 2025年1月26日; 录用日期: 2025年2月19日; 发布日期: 2025年2月27日

摘要

重性抑郁障碍(MDD)是以情绪低落、兴趣丧失和精力低下为主要症状的精神疾病。青少年时期是该病高发的关键阶段。研究表明, 青少年MDD患者的奖赏系统功能异常, 相关的大脑奖赏网络也存在改变, 但这些变化的神经影像学机制尚不明确。功能磁共振成像(fMRI)作为一种无创脑功能成像技术, 已广泛应用于MDD的脑功能研究。尽管如此, 针对青少年群体奖赏网络的fMRI研究仍较为有限。本文综述了fMRI在青少年MDD奖赏网络研究中的应用进展。

关键词

重性抑郁障碍, 青少年, 快感缺乏, 奖赏网络, 脑功能磁共振成像

Research Progress of Functional Magnetic Resonance of the Brain in Reward Network of Adolescent Major Depressive Disorder

Mingmeng Huang*, Liangbo Hu#

Department of Radiology, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 26th, 2025; accepted: Feb. 19th, 2025; published: Feb. 27th, 2025

Abstract

Major depressive disorder (MDD) is a mental illness characterized by low mood, loss of interest,

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 黄明萌, 胡良波. 脑功能磁共振在青少年重性抑郁障碍奖赏网络的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1152-1160. DOI: 10.12677/acm.2025.152456

and low energy. Adolescence is a critical period for the high incidence of the disease. Studies have shown that adolescent patients with major depressive disorder have abnormal reward system function and related brain reward network changes, but the neuroimaging mechanism of these changes is still unclear. Functional magnetic resonance imaging (fMRI), as a non-invasive brain functional imaging technique, has been widely used in the study of brain function in MDD. Despite this, fMRI studies on the reward network in adolescent groups are still limited. This article reviews the application of functional magnetic resonance imaging in the study of reward network in adolescents with major depressive disorder.

Keywords

Major Depressive Disorder, Adolescent, Anhedonia, Reward Network, Brain Functional Magnetic Resonance Imaging

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

重性抑郁障碍(Major Depressive Disorder, MDD)是一种常见的精神疾病,主要表现为情绪低落、兴趣丧失和愉悦感缺乏,导致体力疲乏和精力下降,它严重影响患者的心理社会功能,并显著降低生活质量[1]。《2019 年全球疾病、伤害与风险因素负担研究》表明,精神障碍依然位列全球十大主要负担原因之一,并且自 1990 年以来,并未有证据显示全球负担有所减轻[2]。其中, MDD 被认为是最常见的精神障碍之一。目前, MDD 的诊断主要依赖于心理量表评估及脑电图等辅助检查,但这些方法存在一定的主观性和不稳定性。在早期诊断和动态监测方面,这些方法也存在局限,容易导致误诊或漏诊。因此,开发一种更为客观和精确的诊断工具显得尤为重要。功能磁共振成像(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)作为一种无创性技术,提供了研究大脑活动的独特机会。fMRI 利用血氧水平依赖性(BOLD)对比剂,通过测量脑血流量、脑血容量和脑氧代谢率的变化,间接评估神经元活动,这些变化既可能是由任务诱发的神经活动变化引起,也可能是静息态下大脑自发活动的结果,因此, fMRI 广泛应用于神经科学研究,包括认知功能、神经发育和精神疾病的研究[3][4]。在 MDD 患者中,尤其是在奖励处理方面,常常表现出显著缺陷,特别是快感缺乏。快感缺乏作为 MDD 的重要症状,可以通过特定的奖励任务或静息态 fMRI 成像来评估。近年来,越来越多的研究发现, MDD 患者的奖赏网络相关脑区存在显著改变。然而,目前关于青少年 MDD 的神经影像学研究仍较为稀缺。fMRI 有望为深入理解青少年 MDD 的神经生物学机制提供新视角,特别是在寻找与奖赏网络相关的神经影像学标志物方面,具有重要的研究价值。

2. 青少年抑郁症概述

青春期的 MDD 对个人、家庭和社会造成了显著的临床和社会负担[5]。根据世界卫生组织(WHO) 2008 年的报告, MDD 已被列为全球疾病负担的第三大原因,并预计到 2030 年将成为全球疾病负担的首要原因[6]。MDD 作为一种常见且复杂的疾病,其临床表现和治疗效果受到生命阶段、个体特殊情况等多重因素的影响。对于儿童和青少年来说, MDD 的临床特征和对治疗的反应可能与成年人有所不同。这是因为,青少年在生物学、心理生理学及认知能力上与成年人存在差异,同时,青少年语言表达和社会经验有限,可能会以不同方式表达自己的痛苦。青春期是人格与心智发展的关键时期,也是 MDD 的高发阶段。在过去 30 年中,全球受抑郁症影响的青少年数量显著增加[7]。MDD 不仅是青少年自杀和自伤的主要原因

因, 还会对青少年当前的学习、生活以及未来的社会适应能力造成长期影响[8]。研究表明, 儿童和青少年的心理治疗效果通常低于成人, 且青少年 MDD 常呈现较长的病程、更高的复发风险, 且有向双向障碍转变的可能, 这使得治疗更加具有挑战性[9]。因此, 早期识别和有效治疗对于减少青少年 MDD 对家庭、社会和学习功能的影响, 并降低抑郁症进展、自杀及药物滥用的风险至关重要。

MDD 的发病机制是多因素作用的结果, 具体的机制尚不完全明确, 仍然是医学研究中的一个难点。目前, MDD 的治疗通常包括药物治疗和心理治疗, 药物治疗主要通过调节神经递质的水平来缓解症状。近期的研究发现, 针对脑神经活动的物理疗法, 如经颅磁刺激, 对 MDD 及其他精神障碍具有显著疗效。部分研究提出, MDD 的发病机制可能与异常奖赏网络的加工有关, 功能性磁共振成像(fMRI)技术可以帮助研究这些网络的变化, 并为个体化治疗提供指导[10]。进一步的研究有望揭示这些神经机制的具体作用机制, 并推动更加精准的治疗方案的实施。

3. 奖赏网络与快感缺乏

MDD 的行为症状包括情绪、动机和认知等方面的缺陷, 这些症状与大脑内多个神经网络的功能障碍密切相关, 特别是情感网络、奖赏网络、默认模式网络以及认知控制网络被认为是与 MDD 相关的关键网络[11]。越来越多的证据表明, MDD 患者的情绪失调与大脑奖赏回路的功能中断紧密相关, 且该回路的异常可能是导致核心症状——快感缺乏的生物学基础[12][13]。有研究对比了 MDD 患者死后脑部的功能影像学数据与病理检查结果, 发现多个脑区存在显著异常, 尤其是大脑奖赏网络的关键节点[14][15]。奖赏网络本身是一个高度复杂、互联紧密的神经系统, 其中任何一个环节的功能失常都有可能影响奖励加工过程, 进而导致动机缺失、快感缺乏等症状。该网络包含的脑区有伏隔核、腹侧背盖区、腹侧纹状体、丘脑、海马、杏仁核、扣带回和内侧前额叶皮层等。

快感缺乏是 MDD 的核心症状之一, 对患者的生活质量和治疗反应具有显著影响。它被认为是预测抑郁症患者自杀倾向和药物治疗反应的重要指标[16][17], 也是评估青少年抑郁症患者是否面临较差预后的关键因素之一。在神经生物学层面, 快感缺乏反映了奖赏处理系统的功能失调, 尤其是与奖赏网络相关的脑区之间的相互作用减少[18][19]。

神经影像学研究表明, MDD 患者的快感缺乏可能与额叶-纹状体奖赏网络的功能减弱密切相关[11]。此外, 中脑边缘皮质多巴胺系统(即奖赏系统)的功能下降, 可能是导致 MDD 患者快感缺乏、动机丧失及注意力和决策能力下降的生物学基础[20]。最近的一项综述强调, 无论在动物还是人类的研究中, 未来应进一步探索奖赏加工过程中与快感缺乏相关的神经机制和子域[21]。

4. 青少年抑郁症奖赏网络的脑功能磁共振成像研究

MDD 症状可能与奖赏网络的功能处理异常密切相关。脑功能成像技术, 尤其是 fMRI, 能够为我们提供更多关于奖赏网络神经活动的信息。作为一种非侵入性的神经影像技术, fMRI 能够检测 MDD 患者大脑中与奖赏处理相关的区域活动, 尤其是在 BOLD 信号方面。与其他神经影像技术相比, fMRI 能够深入探讨奖赏网络在 MDD 患者中的潜在异常。然而, 尽管已有大量研究关注大脑的显著网络、默认网络等区域的功能, 关于奖赏网络的研究相对较少。因此, 现有研究的结论常常存在不一致的现象, 可能与研究对象的年龄、种群特征或其他可变因素(例如情绪状态、药物使用等)相关。这些因素可能影响神经活动模式的表现, 因此对不同群体(如青少年群体)的奖赏网络进行进一步研究显得尤为重要。特别是, 青少年正处于大脑发育的关键阶段, 其奖赏网络可能比成年人更易受到情绪障碍的影响, 值得进一步深入探索。

4.1. 任务态 fMRI 相关研究

任务态 fMRI 是研究人员通过对比控制条件下的区域 BOLD 信号和感兴趣条件下的 BOLD 信号, 绘

制出特定任务期间与特定认知功能相关的大脑活动的改变[22]。任务态 fMRI 为精神障碍的研究提供了大脑的功能活动在人类行为中作用的信息, 从基本的感知过程到复杂的认知思维, 同时也为临床医生和心理健康研究人员提供了直接测量与疾病相关的器官功能障碍的机会。近年来多项研究采用不同任务范式的任务态 fMRI 对 MDD 患者奖赏网络的功能模式进行探究, 大多数采取奖励处理或情绪处理范式开展。

4.1.1. 奖励处理范式

之前的研究表明 MDD 患者可能对奖赏相关刺激有异常敏感的反应, 这意味着我们利用奖赏处理相关的任务进行奖赏网络的 fMRI 研究可能有助于早期识别 MDD 患者的异常神经活动, 并将其与正常人群区分开来。青春期的特征是参与奖励加工的皮质下区域的快速发育, 这个时期对奖励刺激的情感和行为反应有所增强, 所以研究青春期的奖励加工尤其重要[23] [24]。Keren 等[25]的荟萃分析提出了奖励处理的四个阶段, 分别是预测、决策、行动和体验: 奖励预测包括将一个对象识别为潜在的奖励, 这个过程涉及使用关于对象价值的现有知识; 决策涉及计算获得奖励所需的成本; 而行动期间, 受试者会努力接近奖励刺激或避免惩罚; 最后阶段涉及体验, 包括奖励的完成以及可能与之相关的感受。同时, 该研究表明 MDD 对奖赏的神经反应减弱在青少年中可能更为明显。Chantiluke 等[26]的研究显示, 当持续注意并得到奖励时, MDD 青少年的激活度不足发生在右半球广泛的下额叶-纹状体-丘脑注意力网络和边缘海马-前扣带回奖励处理区域, 而注意未得到奖励时仅发现枕叶的激活略有下降, 说明奖励和注意力相互作用时这些网络的异常更加明显, 且抑郁青少年涉及奖励区域的脑功能被抑制。青少年 MDD 一方面与快感缺乏相关的后岛叶功能受损有关, 另一方面, 与眶额叶皮层在奖励处理期间信号受损及激活迟钝有关[27] [28]。一项有关青少年女性的纵向研究显示, 在货币任务的损失反馈期间, MDD 组岛叶与眶额叶皮层的有显著连接, 它们之间的交互作用可能会帮助预测未来的抑郁症状, 对于理解青少年如何选择参与或避免现实生活情况以及它们如何导致内化和外化障碍的发展至关重要[29]。Pechtel 等[30]进行的任务态 fMRI 研究揭示左侧伏隔核的高度激活与经历儿童期性虐待的青少年 MDD 的高危行为显著相关, 或许可以通过识别预测青少年高危行为的异常奖励过程来识别抑郁青少年及提高干预措施的有效性。总之, 对青少年 MDD 的研究大多数采用货币奖励的范式检查奖励处理。现有研究表明, 海马、扣带回、岛叶、伏隔核等奖赏网络节点出现功能连接或激活异常, 奖赏与注意力的交互作用加剧了功能网络的异常, 这与快感缺乏、情绪调节障碍和高危行为密切相关。未来研究应拓展实验范式, 以全面揭示 MDD 相关奖赏网络的异常活动, 并优化早期识别和干预策略。

4.1.2. 情绪处理范式

在青少年 MDD 相关文献中, 检查情绪处理的最广泛使用的方法涉及测量诱发的神经对情绪面孔的反应。情绪化面孔匹配范式是一项经过充分验证的任务, 已被证明可以可靠地激活健康青少年的杏仁核[31]。Ho 等[32]的横断面研究发现, 与健康人相比, 青少年 MDD 患者在识别三种不同强度的隐性恐惧面部情感图像时, 膝下前扣带皮层与杏仁核之间的功能连接显著增加, 而与岛叶的功能连接降低, 这可能表明 MDD 与膝下前扣带皮层对刺激驱动的边缘激活(如杏仁核)的失调有关, 而这反过来又可能扰乱与岛叶的沟通, 导致情感信息的整合功能受损。而且, 多项任务态 MRI 研究显示抑郁青少年在观看恐惧面孔时杏仁核中具有更大的功能活动, 而岛叶皮层的激活减少, 表明青少年 MDD 的情绪处理与额叶边缘大脑区域的异常有关, 并为奖赏网络的功能缺陷提供了新证据[33]-[36]。此外, 一项针对 MDD 及双相情感障碍(bipolar disorder, BD)的研究显示, 患有 MDD、BD 的青少年与健康青少年的区别在于, 在观看恐惧或快乐面孔时岛叶等脑区的神经活动减低, 且 BD 组比 MDD 组更低, 这个发现可能有助于区分青少年的 BD 和 MDD, 并识别相对于 HC 的两种疾病的抑郁症中受到干扰的情绪处理的神经回路要素[37]。在早发性青少年 MDD 中, 杏仁核和丘脑的在情绪任务中的激活均有增加, 提示青少年 MDD 可能存在额边

缘环路节点(包括奖赏网络部分节点)的异常[38]。大多数关于青少年 MDD 情绪处理的研究都发现岛叶激活程度降低,相反, Davey 等[39]报告称,在一个 15 至 24 岁的年轻人样本中,前岛叶对于社会反馈任务的激活增加。前岛叶主要参与认知控制及情感过程,而后岛叶更多参与感觉运动处理,不同研究可能侧重于岛叶的不同区域,导致结果不一致[40]。总的来说,这些利用情绪处理范式的研究为青少年 MDD 中相关情绪刺激的情绪处理网络活动的改变提供了支持。

4.2. 静息态 fMRI 相关研究

静息状态功能磁共振成像(resting-state functional MRI, rs-fMRI)用于评估在静息状态的大脑自发的功能活动,也可用于检查局部大脑区域的功能异常,以及大脑区域之间的功能连接[41]。一定程度上,rs-fMRI 研究比任务研究更具优势,尤其是在面对抑郁症状严重无法完成任务的患者时。近几十年来,rs-fMRI 在科研及临床上的应用越来越丰富[42][43],它的分析方法包括低频波动幅度(amplitude of low frequency fluctuations, ALFF)、区域均匀性(regional homogeneity, ReHo)、功能连接(functional connectivity, FC)。

4.2.1. ALFF

ALFF 通过检查静息状态下测量低频振荡的绝对强度来反映局部神经元活动的强度[44]。Zhou 等[45]发现与不伴非自杀性自伤的青少年 MDD 相比,伴有自伤行为的患者左侧扣带回 ALFF 升高,提示该奖赏区域的神经活动异常可能与 MDD 的自伤行为相关。一项研究动态 ALFF 的研究表示参与情绪处理的区域的大脑动态变化与抑郁青少年自杀行为风险增加有关,而这些区域涉及奖赏网络的辅助运动区[46]。此外,多项基于 ALFF 的研究显示青少年 MDD 岛叶、海马的功能活动下降,内侧前额叶皮质功能活动增加[46]-[48],但 Gong 等[49]的研究却发现右侧岛叶神经活动增加,左内侧额叶皮质神经活动减少,上述研究结果的差异可能源于样本特征的异质性,包括抑郁严重程度、共病情况以及早期不良经历等因素。此外,样本量的大小和统计分析方法的不同可能导致结果的偏差。这些研究结果表明奖赏网络区域的改变可能与青少年 MDD 的情绪处理、决策异常有关。

4.2.2. ReHo

ReHo 假设给定体素与相邻体素具有时间序列的相似性,可以逐个体素地检测与疾病相关的区域活动变化[44],有助于揭示人类大脑功能的复杂性。之前有关青少年自杀自伤行为的研究显示,与对照组相比,MDD 组右侧内侧扣带回、左侧中扣带回、右侧岛叶 ReHo 值增高,这些研究结果发现了奖赏网络内的多个异常,可能增进我们对青少年 MDD 伴有自杀自伤的神经病理学基础的理解[50]。即便如此,目前有关青少年奖赏网络的研究还较为缺乏,所以我们需要对奖赏网络在青少年 MDD 中的改变进一步研究。

4.2.3. FC

FC 被定义为解剖上独立的大脑区域之间神经活动的相互依存关系,其主要由基础结构决定,从而形成功能一致的网络或模块[51][52]。研究表明,通过静息期间测量的功能性 MRI 时间序列的共激活水平来检查大脑区域之间的功能连接是可行的[53]。FC 常用的计算方法主要包括基于种子点的功能连接分析、独立成分分析(independent component analysis, ICA)和图论分析。

近年来,大多基于种子点的青少年 MDD 静息态功能连接研究以奖赏网络中的杏仁核、海马、扣带回为种子点,探讨其与奖赏网络内部或其他网络之间的连接性,异常连接的脑区包括脑岛、海马、腹侧/背侧额叶皮层、眶额叶皮层、扣带回、辅助运动区、脑干等奖赏网络、情感网络、默认网络区域,并且以功能连接减低为主[54]-[59],这些区域参与情绪调节、认知功能及奖赏处理,且部分可能与抑郁中的快感缺乏有关[60]-[63]。此外,有研究表明,自杀倾向较高的抑郁青少年左侧后扣带回、左侧海马的 FC 降低可能是他们在静息状态下将自我想法与负面情绪联系起来的倾向的基础[58][64]。有趣的是,最近的一项

研究将青少年 MDD 的全脑结构连接及功能连接耦合分析, 发现有重大生活事件的 MDD 在额边缘回路(包括杏仁核)的耦合增加, 说明 MDD 情绪调节功能出现异常[65]。Marchitelli 等[66]利用 ICA 建造空间功能时间连接体模型来分析青少年 MDD 患者的大脑动态功能连接, 发现边缘网络、额顶叶网络和默认网络之间的动态失衡可能为 MDD 症状异质性的基础提供有力证据。Wu 等[67]基于图论分析, 发现双侧扣带回及海马的节点中心性增加, 探究了青少年 MDD 患者奖赏网络相关拓扑组织的变化。总的来说, 青少年 MD 在奖赏相关脑区 FC 的变化可能与快感缺乏、自杀倾向等症状的形成机制相关, 这为我们深入理解青少年 MDD 的神经机制提供了新的线索和研究方向。

5. 总结与展望

本综述旨在探讨 MDD 与奖赏网络之间的关系, 并总结青少年 MDD 中奖赏网络功能的变化。深入理解这些变化有助于开发更有针对性的治疗策略。fMRI 作为一种无创、简便的脑功能成像技术, 有望在未来的研究中更深入地揭示青少年 MDD 患者奖赏网络的变化。现有的脑功能成像研究普遍表明, 青少年 MDD 患者在奖赏网络的功能和代谢方面存在异常。然而, 部分研究也发现这些功能变化呈现异质性。未来的研究应考虑以下几点: (1) 多中心大样本设计: 现有研究由于样本量有限、诊断标准不一致以及数据分析方法的差异, 可能导致假阳性或假阴性结果。因此, 未来的研究联合多个研究中心, 建立区域性青少年 MDD 数据库, 通过标准化数据采集和分析协议(如人类连接组计划的框架), 提高研究的可重复性和结果的外部有效性以更精确地揭示 MDD 的神经影像机制; (2) 纵向动态追踪: 先前的研究主要是通过横断面设计来比较 MDD 奖赏网络之间的神经活动差异, 以后的研究需要加入纵向动态追踪, 跟踪青少年 MDD 患者治疗前后的奖赏网络变化, 明确奖赏网络变化的动态特征和可能的关键转折点; (3) 多模态影像结合: 关于奖赏网络的研究, 不应仅局限于 fMRI 技术, 应该将 fMRI 与其他影像技术(如磁共振弥散张量成像技术用于白质纤维连接、磁共振波谱成像技术用于神经代谢物检测)整合, 探索奖赏网络在功能和结构上的协同变化。同时, 可结合脑网络分析方法(如图论分析和动态功能连接分析)全面解读奖赏网络的复杂交互机制。青春期是奖赏寻求行为显著增加和奖赏网络快速成熟的关键时期。因此, 未来研究应注重探索青少年 MDD 患者奖赏网络的特定变化及其神经生物学起源, 为早期识别风险群体、制定预防策略以及优化治疗方案提供理论基础和影像学证据。

参考文献

- [1] Malhi, G.S. and Mann, J.J. (2018) Depression. *The Lancet*, **392**, 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31948-2)
- [2] GBD 2019 Mental Disorders Collaborators (2022) Global, Regional, and National Burden of 12 Mental Disorders in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, **9**, 137-150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- [3] Huber, L., Uludağ, K. and Möller, H.E. (2019) Non-Bold Contrast for Laminar fMRI in Humans: CBF, CBV, and CMRO2. *NeuroImage*, **197**, 742-760. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.041>
- [4] Glover, G.H. (2011) Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery Clinics of North America*, **22**, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>
- [5] Lynch, F.L. and Clarke, G.N. (2006) Estimating the Economic Burden of Depression in Children and Adolescents. *American Journal of Preventive Medicine*, **31**, 143-151. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2006.07.001>
- [6] Patel, V., Saxena, S., Lund, C., Thornicroft, G., Baingana, F., Bolton, P., *et al.* (2018) The Lancet Commission on Global Mental Health and Sustainable Development. *The Lancet*, **392**, 1553-1598. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31612-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31612-x)
- [7] Yang, C., Lv, J., Kong, X., Chu, F., Li, Z., Lu, W., *et al.* (2024) Global, Regional and National Burdens of Depression in Adolescents and Young Adults Aged 10-24 Years, from 1990 to 2019: Findings from the 2019 Global Burden of Disease Study. *The British Journal of Psychiatry*, **225**, 311-320. <https://doi.org/10.1192/bjp.2024.69>

- [8] 杨丽. 中国 10-24 岁青少年 1990-2019 年抑郁症疾病负担变化趋势及预测[J]. 中国学校卫生, 2023, 44(7): 1063-1067.
- [9] Cuijpers, P., Karyotaki, E., Eckshtain, D., Ng, M.Y., Corteselli, K.A., Noma, H., *et al.* (2020) Psychotherapy for Depression across Different Age Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*, **77**, 694-702. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0164>
- [10] Treadway, M.T. and Zald, D.H. (2011) Reconsidering Anhedonia in Depression: Lessons from Translational Neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **35**, 537-555. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.006>
- [11] Li, B., Friston, K., Mody, M., Wang, H., Lu, H. and Hu, D. (2018) A Brain Network Model for Depression: From Symptom Understanding to Disease Intervention. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **24**, 1004-1019. <https://doi.org/10.1111/cns.12998>
- [12] Tye, K.M., Mirzabekov, J.J., Warden, M.R., Ferenczi, E.A., Tsai, H., Finkelstein, J., *et al.* (2012) Dopamine Neurons Modulate Neural Encoding and Expression of Depression-Related Behaviour. *Nature*, **493**, 537-541. <https://doi.org/10.1038/nature11740>
- [13] Liu, C., Yang, M., Zhang, G., Wang, X., Li, B., Li, M., *et al.* (2020) Neural Networks and the Anti-Inflammatory Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation in Depression. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01732-5>
- [14] Russo, S.J. and Nestler, E.J. (2013) The Brain Reward Circuitry in Mood Disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, **14**, 609-625. <https://doi.org/10.1038/nrn3381>
- [15] Zhu, M., Klimek, V., Dilley, G.E., Haycock, J.W., Stockmeier, C., Overholser, J.C., *et al.* (1999) Elevated Levels of Tyrosine Hydroxylase in the Locus Coeruleus in Major Depression. *Biological Psychiatry*, **46**, 1275-1286. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00135-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00135-3)
- [16] Ducasse, D., Loas, G., Dassa, D., Gramaglia, C., Zeppegno, P., Guillaume, S., *et al.* (2017) Anhedonia Is Associated with Suicidal Ideation Independently of Depression: A Meta-Analysis. *Depression and Anxiety*, **35**, 382-392. <https://doi.org/10.1002/da.22709>
- [17] Winer, E.S., Nadorff, M.R., Ellis, T.E., Allen, J.G., Herrera, S. and Salem, T. (2014) Anhedonia Predicts Suicidal Ideation in a Large Psychiatric Inpatient Sample. *Psychiatry Research*, **218**, 124-128. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.016>
- [18] Pizzagalli, D.A. (2014) Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model. *Annual Review of Clinical Psychology*, **10**, 393-423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>
- [19] Hasler, G., Drevets, W.C., Manji, H.K. and Charney, D.S. (2004) Discovering Endophenotypes for Major Depression. *Neuropsychopharmacology*, **29**, 1765-1781. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300506>
- [20] Martin-Soelch, C. (2009) Is Depression Associated with Dysfunction of the Central Reward System? *Biochemical Society Transactions*, **37**, 313-317. <https://doi.org/10.1042/bst0370313>
- [21] Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S. and Lanzenberger, R. (2018) Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **22**, 105-118. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy081>
- [22] Elliott, M.L., Knodt, A.R., Ireland, D., Morris, M.L., Poulton, R., Ramrakha, S., *et al.* (2020) What Is the Test-Retest Reliability of Common Task-Functional MRI Measures? New Empirical Evidence and a Meta-Analysis. *Psychological Science*, **31**, 792-806. <https://doi.org/10.1177/0956797620916786>
- [23] Rubia, K. (2012) Functional Brain Imaging across Development. *European Child & Adolescent Psychiatry*, **22**, 719-731. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0291-8>
- [24] Spear, L.P. (2000) The Adolescent Brain and Age-Related Behavioral Manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **24**, 417-463. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00014-2)
- [25] Keren, H., O'Callaghan, G., Vidal-Ribas, P., Buzzell, G.A., Brotman, M.A., Leibenluft, E., *et al.* (2018) Reward Processing in Depression: A Conceptual and Meta-Analytic Review across fMRI and EEG Studies. *American Journal of Psychiatry*, **175**, 1111-1120. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101124>
- [26] Chantiluke, K., Halari, R., Simic, M., Pariante, C.M., Papadopoulos, A., Giampietro, V., *et al.* (2012) Fronto-Striato-cerebellar Dysregulation in Adolescents with Depression during Motivated Attention. *Biological Psychiatry*, **71**, 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.005>
- [27] Willinger, D., Karipidis, I.I., Neuer, S., Emery, S., Rauch, C., Häberling, I., *et al.* (2022) Maladaptive Avoidance Learning in the Orbitofrontal Cortex in Adolescents with Major Depression. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **7**, 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.06.005>
- [28] Xie, C., Jia, T., Rolls, E.T., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., Zhang, J., *et al.* (2021) Reward versus Nonreward Sensitivity of the Medial versus Lateral Orbitofrontal Cortex Relates to the Severity of Depressive Symptoms. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **6**, 259-269. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.08.017>

- [29] Jin, J., Narayanan, A., Perlman, G., Luking, K., DeLorenzo, C., Hajcak, G., *et al.* (2017) Orbitofrontal Cortex Activity and Connectivity Predict Future Depression Symptoms in Adolescence. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **2**, 610-618. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.02.002>
- [30] Pechtel, P., Harris, J., Karl, A., Clunies-Ross, C., Bower, S., Moberly, N.J., *et al.* (2022) Emerging Ecophenotype: Reward Anticipation Is Linked to High-Risk Behaviours after Sexual Abuse. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, **17**, 1035-1043. <https://doi.org/10.1093/scan/nsac030>
- [31] Yang, T.T., Simmons, A.N., Matthews, S.C., Tapert, S.F., Bischoff-Grethe, A., Frank, G.K.W., *et al.* (2007) Increased Amygdala Activation Is Related to Heart Rate during Emotion Processing in Adolescent Subjects. *Neuroscience Letters*, **428**, 109-114. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.039>
- [32] Ho, T.C., Yang, G., Wu, J., Cassey, P., Brown, S.D., Hoang, N., *et al.* (2014) Functional Connectivity of Negative Emotional Processing in Adolescent Depression. *Journal of Affective Disorders*, **155**, 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.025>
- [33] Yang, T.T., Simmons, A.N., Matthews, S.C., Tapert, S.F., Frank, G.K., Max, J.E., *et al.* (2010) Adolescents with Major Depression Demonstrate Increased Amygdala Activation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, **49**, 42-51. <https://doi.org/10.1097/00004583-201001000-00008>
- [34] Hall, L.M.J., Klimes-Dougan, B., H. Hunt, R., M. Thomas, K., Hour, A., Noack, E., *et al.* (2014) An fMRI Study of Emotional Face Processing in Adolescent Major Depression. *Journal of Affective Disorders*, **168**, 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.037>
- [35] Tao, R., Calley, C.S., Hart, J., Mayes, T.L., Nakonezny, P.A., Lu, H., *et al.* (2012) Brain Activity in Adolescent Major Depressive Disorder before and after Fluoxetine Treatment. *American Journal of Psychiatry*, **169**, 381-388. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11040615>
- [36] Beesdo, K., Lau, J.Y.F., Guyer, A.E., McClure-Tone, E.B., Monk, C.S., Nelson, E.E., *et al.* (2009) Common and Distinct Amygdala-Function Perturbations in Depressed vs Anxious Adolescents. *Archives of General Psychiatry*, **66**, Article No. 275. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.545>
- [37] Diler, R.S., de Almeida, J.R.C., Ladouceur, C., Birmaher, B., Axelson, D. and Phillips, M. (2013) Neural Activity to Intense Positive versus Negative Stimuli Can Help Differentiate Bipolar Disorder from Unipolar Major Depressive Disorder in Depressed Adolescents: A Pilot fMRI Study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **214**, 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.06.013>
- [38] Mingtian, Z., Shuqiao, Y., Xiongzhao, Z., Jinyao, Y., Xueling, Z., Xiang, W., *et al.* (2012) Elevated Amygdala Activity to Negative Faces in Young Adults with Early Onset Major Depressive Disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **201**, 107-112. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.06.003>
- [39] Davey, C.G., Allen, N.B., Harrison, B.J. and Yücel, M. (2011) Increased Amygdala Response to Positive Social Feedback in Young People with Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, **69**, 734-41.
- [40] Uddin, L.Q., Nomi, J.S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J. and Boucher, O. (2017) Structure and Function of the Human Insula. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **34**, 300-306. <https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000377>
- [41] Song, T., Han, X., Du, L., Che, J., Liu, J., Shi, S., Fu, C., Gao, W., Lu, J. and Ma, G. (2018) The Role of Neuroimaging in the Diagnosis and Treatment of Depressive Disorder: A Recent Review. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2515-2523.
- [42] Smith, K. (2013) Brain Decoding: Reading Minds. *Nature*, **502**, 428-430. <https://doi.org/10.1038/502428a>
- [43] Smith, K. (2012) Brain Imaging: fMRI 2.0. *Nature*, **484**, 24-26. <https://doi.org/10.1038/484024a>
- [44] Qiu, H. and Li, J. (2018) Major Depressive Disorder and Magnetic Resonance Imaging: A Mini-Review of Recent Progress. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2524-2529. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180727111651>
- [45] Zhou, Y., Yu, R., Ai, M., Cao, J., Li, X., Hong, S., *et al.* (2022) A Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Unmedicated Adolescents with Non-Suicidal Self-Injury Behaviors: Evidence from the Amplitude of Low-Frequency Fluctuation and Regional Homogeneity Indicator. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article ID: 925672. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.925672>
- [46] Cheng, X., Chen, J., Zhang, X., Wang, T., sun, J., Zhou, Y., *et al.* (2023) Characterizing the Temporal Dynamics of Intrinsic Brain Activities in Depressed Adolescents with Prior Suicide Attempts. *European Child & Adolescent Psychiatry*, **33**, 1179-1191. <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02242-4>
- [47] Hu, L., Xiao, M., Ai, M., Wang, W., Chen, J., Tan, Z., *et al.* (2019) Disruption of Resting-State Functional Connectivity of Right Posterior Insula in Adolescents and Young Adults with Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **257**, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.057>
- [48] Jiao, Q., Ding, J., Lu, G., Su, L., Zhang, Z., Wang, Z., *et al.* (2011) Increased Activity Imbalance in Fronto-Subcortical Circuits in Adolescents with Major Depression. *PLOS ONE*, **6**, e25159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025159>
- [49] Gong, Y., Hao, L., Zhang, X., Zhou, Y., Li, J., Zhao, Z., Jiang, W. and Du, Y. (2014) Case-Control Resting-State fMRI

- Study of Brain Functioning among Adolescents with First-Episode Major Depressive Disorder. *Shanghai Archives of Psychiatry*, **26**, 207-215. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.04.004>.
- [50] Zang, Y., Jiang, T., Lu, Y., He, Y. and Tian, L. (2004) Regional Homogeneity Approach to fMRI Data Analysis. *NeuroImage*, **22**, 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.030>
- [51] Sheng, J., Shen, Y., Qin, Y., Zhang, L., Jiang, B., Li, Y., *et al.* (2018) Spatiotemporal, Metabolic, and Therapeutic Characterization of Altered Functional Connectivity in Major Depressive Disorder. *Human Brain Mapping*, **39**, 1957-1971. <https://doi.org/10.1002/hbm.23976>
- [52] Sporns, O. and Betzel, R.F. (2016) Modular Brain Networks. *Annual Review of Psychology*, **67**, 613-640. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033634>
- [53] Lowe, M.J., Dzemidzic, M., Lurito, J.T., Mathews, V.P. and Phillips, M.D. (2000) Correlations in Low-Frequency BOLD Fluctuations Reflect Cortico-Cortical Connections. *NeuroImage*, **12**, 582-587. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0654>
- [54] Cullen, K.R., Westlund, M.K., Klimes-Dougan, B., Mueller, B.A., Hourii, A., Eberly, L.E., *et al.* (2014) Abnormal Amygdala Resting-State Functional Connectivity in Adolescent Depression. *JAMA Psychiatry*, **71**, 1138-1147. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1087>
- [55] Wu, F., Tu, Z., Sun, J., Geng, H., Zhou, Y., Jiang, X., *et al.* (2020) Abnormal Functional and Structural Connectivity of Amygdala-Prefrontal Circuit in First-Episode Adolescent Depression: A Combined fMRI and DTI Study. *Frontiers in Psychiatry*, **10**, Article No. 983. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00983>
- [56] Mi Kim, S., Park, S.Y., Kim, Y.I., Son, Y.D., Chung, U., Min, K.J., *et al.* (2015) Affective Network and Default Mode Network in Depressive Adolescents with Disruptive Behaviors. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **12**, 49-56. <https://doi.org/10.2147/ndt.s95541>
- [57] Geng, H., Wu, F., Kong, L., Tang, Y., Zhou, Q., Chang, M., *et al.* (2016) Disrupted Structural and Functional Connectivity in Prefrontal-Hippocampus Circuitry in First-Episode Medication-Naïve Adolescent Depression. *PLOS ONE*, **11**, e0148345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148345>
- [58] Chi, S., Mok, Y.E., Lee, J., Suh, S., Han, C. and Lee, M. (2023) Functional Connectivity and Network Analysis in Adolescents with Major Depressive Disorder Showing Suicidal Behavior. *Journal of Affective Disorders*, **343**, 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.09.027>
- [59] Pannekoek, J.N., van der Werff, S.J.A., Meens, P.H.F., van den Bulk, B.G., Jolles, D.D., Veer, I.M., *et al.* (2014) Aberrant Resting-State Functional Connectivity in Limbic and Salience Networks in Treatment-Naïve Clinically Depressed Adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **55**, 1317-1327. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12266>
- [60] Gong, Q. and He, Y. (2015) Depression, Neuroimaging and Connectomics: A Selective Overview. *Biological Psychiatry*, **77**, 223-235. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.009>
- [61] Elliott, R., Sahakian, B.J., Michael, A., Paykel, E.S. and Dolan, R.J. (1998) Abnormal Neural Response to Feedback on Planning and Guessing Tasks in Patients with Unipolar Depression. *Psychological Medicine*, **28**, 559-571. <https://doi.org/10.1017/s0033291798006709>
- [62] Forbes, E.E., Christopher May, J., Siegle, G.J., Ladouceur, C.D., Ryan, N.D., Carter, C.S., *et al.* (2006) Reward-Related Decision-Making in Pediatric Major Depressive Disorder: An fMRI Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **47**, 1031-1040. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01673.x>
- [63] Forbes, E.E., Hariri, A.R., Martin, S.L., Silk, J.S., Moyses, D.L., Fisher, P.M., *et al.* (2009) Altered Striatal Activation Predicting Real-World Positive Affect in Adolescent Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, **166**, 64-73. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081336>
- [64] Schreiner, M.W., Klimes-Dougan, B. and Cullen, K.R. (2018) Neural Correlates of Suicidality in Adolescents with Major Depression: Resting-State Functional Connectivity of the Precuneus and Posterior Cingulate Cortex. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, **49**, 899-913. <https://doi.org/10.1111/sltb.12471>
- [65] Xu, M., Li, X., Teng, T., Huang, Y., Liu, M., Long, Y., *et al.* (2024) Reconfiguration of Structural and Functional Connectivity Coupling in Patient Subgroups with Adolescent Depression. *JAMA Network Open*, **7**, e241933. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.1933>
- [66] Marchitelli, R., Paillère-Martinot, M., Bourvis, N., Guerin-Langlois, C., Kipman, A., Trichard, C., *et al.* (2022) Dynamic Functional Connectivity in Adolescence-Onset Major Depression: Relationships with Severity and Symptom Dimensions. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **7**, 385-396. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.05.003>
- [67] Wu, B., Li, X., Zhou, J., Zhang, M. and Long, Q. (2020) Altered Whole-Brain Functional Networks in Drug-Naïve, First-Episode Adolescents with Major Depression Disorder. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **52**, 1790-1798. <https://doi.org/10.1002/jmri.27270>