

伴有快感缺乏的抑郁障碍患者奖赏网络功能变化研究进展

于雅琼¹, 于东升^{2*}, 吕东升², 程五一凡¹

¹内蒙古医科大学精神卫生学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区精神卫生中心, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年1月21日; 录用日期: 2024年2月14日; 发布日期: 2024年2月22日

摘要

抑郁障碍是最常见的精神疾病之一, 快感缺乏是其核心症状, 是指愉快体验能力的降低, 在抑郁障碍患者中普遍存在, 被证实是抗抑郁治疗预后差的预测因子, 随着功能磁共振技术的发展, 越来越多通过该方法的研究发现, 具有快感缺乏的抑郁障碍患者与正常人相比, 大脑奖赏网络各个脑区的功能变化存在差异, 本文对具有快感缺乏的抑郁患者的奖赏网络内不同脑区功能变化的研究开展叙述。

关键词

抑郁障碍, 快感缺乏, 奖赏网络

Research Progress on the Functional Changes of Reward Network in Patients with Depressive Disorder Accompanied by Anhedonia

Yaqiong Yu¹, Dongsheng Yu^{2*}, Dongsheng Lv², Wuyifan Cheng¹

¹College of Mental Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Inner Mongolia Mental Health Center, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 21st, 2024; accepted: Feb. 14th, 2024; published: Feb. 22nd, 2024

*通讯作者。

文章引用: 于雅琼, 于东升, 吕东升, 程五一凡. 伴有快感缺乏的抑郁障碍患者奖赏网络功能变化研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3278-3284. DOI: 10.12677/acm.2024.142463

Abstract

Depressive disorder is one of the most common mental disorders, and anhedonia is its core symptom, which refers to the decrease of the ability to experience pleasure. It is common in depressive patients and has been confirmed as a predictor of poor prognosis in antidepressant treatment. With the development of functional magnetic resonance imaging technology, more and more studies using this method have found that there are differences in the functional changes of various brain regions in the brain reward network between depressive patients with anhedonia and normal people. This paper describes the research on the functional changes of different brain regions in the reward network of depressive patients with anhedonia.

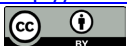
Keywords

Depressive Disorder, Anhedonia, Rewards Network

Copyright © 2024 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

抑郁障碍(Depressive Disorder)是最常见的精神障碍疾病之一,是一类以情绪或心境低落为主要表现的疾病总称,伴有不同程度的认知和行为改变,也可伴有精神病性症状,如幻觉、妄想等[1]。抑郁障碍单次发作至少持续2周,经常会反复发作,造成严重的社会功能损害。其具有高发病率、高自杀率及高终生患病率等特点。根据最新世界卫生组织数据统计,全球大概有超过3亿人都患有不同程度的抑郁障碍[2],不仅给患者及其家庭带来巨大的压力,同时还给社会造成巨大的负担。

2. 快感缺乏

快感缺乏(Anhedonia)作为抑郁障碍的核心症状之一,是指体验快乐的能力下降,大约50%~80%的抑郁患者存在这一症状[3],这类患者不仅病情更加严重,而且具有更高的自杀率[4],快感缺乏被认为是抑郁障碍的内在表型[5],抑郁易感理论认为快感缺乏是抑郁障碍的一种特质属性,具有遗传基础,且易受到压力的作用而被激发[6]。快感缺乏可根据对奖励加工的具体影响分为预期性快感缺乏和圆满性快感缺乏[7]。预期性快感缺乏(Lack of anticipatory sexual pleasure)是指忽视从未来奖励中预测快乐,以及与积极预测相关的快乐体验,而圆满性快感缺乏(Lack of complete sexual pleasure)则是指奖励存在的瞬间快感缺乏体验,既与当下的愉悦体验有关[8]。有研究发现两种类型的快感缺乏对于抑郁障碍患者有着不同的影响,而且脑网络的改变也不同,与圆满性快感缺乏相比,在抑郁障碍患者中更多表现的为预期性快感缺乏[9][10][11][12]。由于快感缺乏症状的改善介导抑郁症状严重程度和功能改善[13],因此,寻找快感缺乏的神经病理学机制是十分重要也是十分必要的。

3. 奖赏网络

近几年,磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)技术的不断快速发展,已被广泛应用于抑郁障碍患者脑神经机制的研究,其具有高分辨率、无创性、多参数等优点,其中静息态功能磁共振成像

(Resting-state Functional Magnetic resonance Imaging, rs-fMRI)是通过监测静息状态下神经活动局部血流量及血红蛋白的理化性质改变,将大脑的神经结构与神经功能活动结合起来[14],它能够帮助我们直观反应大脑网络的功能变化。越来越多的实验证据表明,快感缺乏与大脑的奖赏网络(Reward Network)功能变化具有相关[15][16][17]。奖赏网络也称为中脑边缘皮质网络,是一个功能高度且紧密连接的神经认知网络及情绪网络,一项 meta 分析证实,核心的奖赏网络包括眶前额叶皮层、腹侧纹状体、伏隔核、杏仁核和其他大脑区域等多个脑区组成[18]。中脑腹侧被盖区(VTA-NAc)是目前最重要的快感缺乏奖赏环路,多巴胺神经元主要分布在 VTA 区,NAc 接受来自 VTA 的多巴胺的投射,从而形成 VTA-NAc 环路。而多巴胺在调节奖赏环路中的奖励与惩罚中起着重要作用[19],Pizzagalli 认为快感缺乏是大脑奖赏系统和压力的失调导致的,在慢性压力下个体的多巴胺分泌下降,因而钝化多巴胺神经通路,从而导致快感缺乏的发生[20]。因此,本文对具有对快感缺乏症状的抑郁障碍患者大脑奖赏网络中不同脑区的功能变化进行综述,有助于寻找快感缺乏的脑神经生物学机制,进而发现抑郁障碍快感缺乏新的神经生物学治疗标志物。

3.1. 纹状体

纹状体(Corpus striatum)是快感处理的基础,其参与激励、奖赏等的神经过程。通过功能磁共振数据发现,在抑郁障碍患者中,腹侧纹状体反应性的改变与快感缺乏这一症状相关。Tsafirir Greenberg 等人对 148 名未接受药物治疗的重度抑郁患者进行任务态功能磁共振检查,选取腹侧纹状体为兴趣区域,分析在奖励期望与预测误差的过程中与腹侧纹状体反应性的关系,结果发现重度抑郁患者快感缺乏与右侧腹侧纹状体反应改变有关,为了进一步研究这一发现,将重度抑郁障碍患者细分为三个亚组:低快感缺乏组、中度快感缺乏组及高快感缺乏组,然后进行多层回归分析发现,快感缺乏严重程度的增加与奖励预期和预测误差相关的右侧腹侧纹状体反应性之间的负相关降低有关[21]。此外,纹状体与其他皮层脑区之间功能连接的降低也可能与抑郁患者快感缺乏有关。尾状核为纹状体的重要组成部分, Yang 等人发现,与健康对照相比,首发 MDD 患者腹侧尾状核(Ventral caudate)与额上回(Superior frontal gyrus, SFG)、顶上小叶(Superior parietal lobule, SPL)和颞中回(Middle temporal gyrus, MTG)在内的几个大脑区域之间功能连接降低,而与楔叶(Cuneus)的功能连接增加,同时也发现快感缺乏严重程度的增加与 MDD 患者腹侧尾状核与楔叶间功能连接的大小相关,强调了腹侧尾状核在 MDD 患者快感缺乏中的作用[22]。Ely BA 等人使用基于种子的方法,对 21 名未服用精神科药物的 MDD 青少年和 21 名与之相配的健康对照进行静息态功能磁共振成像扫描,通过比较纹状体与其他脑区自发血氧水平依赖(BOLD)信号的相关性发现,青少年 MDD 患者双侧纹状体与背内侧前额叶皮层(dmPFC)、补充运动区(SMA)及边缘上回(Supramarginal gyrus)之间的内在功能连通性(Intrinsic Functional Connectivity, iFC)增加,且快感缺乏严重程度与纹状体和 dmPFC、SMA 及边缘上回之间的 iFC 呈正相关[23],先前有文献认为 SMA 是奖励处理的关键区域,在基于奖励任务的 fMRI 的研究中,特别是在奖励的预期阶段, SMA 与前额叶皮层被一起激活[24],也有研究发现在悲伤刺激的反应中,纹状体与边缘上回的激活与成人 MDD 患者快感缺乏严重程度有相关性。由于快感缺乏是 MDD 的核心症状,大多数研究多使用愉快刺激(比如图像)或奖励相关任务来研究 MDD 患者快感缺乏功能变化,总的来说,最一致的发现是腹侧纹状体的功能降低以及与前额叶皮层(PFC)的功能连接改变,特别是背内侧前额叶皮层(dmPFC),然而,这些研究中的大多数都没有考虑到被调查人群中快感缺乏严重程度的个体间差异。在老年抑郁患者中,面对不可预测的奖励时,纹状体与左侧岛叶、腹侧 PFC、颞回、丘脑及后扣带回皮层之间的功能显著降低[25],这些研究都表明纹状体活动改变以及与额皮质区之间的功能连接的改变在快感缺乏中起着重要的作用。而对于两种不同亚型的快感缺乏,更多研究显示圆满性快感缺乏与腹侧尾状核和枕叶皮层连接强度呈正相关[26],这表明 MDD 患者中期待性快感缺乏与圆满性快感缺乏的病理生理基础可能是分离的。

3.2. 伏隔核

伏隔核(NAc)是奖赏回路中的一个重要区域,其中最具特征的投射是腹侧被盖区(VTA)的多巴胺能神经元投射到伏隔核(NAc) [27],与重度抑郁障碍患者特征性症状快感缺乏有关。对于存在儿童期创伤(Childhood Trauma, CT)的快感缺乏的抑郁患者功能磁共振研究发现,中度至重度的CT患者,左侧NAc与右侧OFC功能连接降低,因此推测,通过减少奖励系统内的耦合可能导致抑郁障碍患者的享乐反应,快感缺乏可能是CT后抑郁的重要机制[28]。伏隔核分为核区和壳区,两个结构有着不同的形态和功能,且伏隔核与额皮质区域功能耦合作用对抑郁障碍患者快感缺乏有着一定影响。Liu等人对23名重度抑郁患者和28名健康对照进行静息状态功能磁共振成像扫描,用快乐时间体验量表(TEPS)评估被试者的特质性快感缺乏症状,分别对每个NAc亚区,包括双侧核样和壳样亚区,进行基于种子的静息状态功能连接,结果发现与健康对照组相比,MDD患者右侧NAc核样亚区与左侧眶额叶皮质(Orbital prefrontal cortex, OFC)中部和右侧下顶叶(ILP)的功能连接减少,左侧NAc核样亚区与右侧额中回(Middle frontal gyrus, MFG)的功能连接减少[29],由此推测,具有快感缺乏的抑郁患者右侧NAc核样亚区的功能变化受到抑郁症的调节。近几年有研究表明,大脑默认网络(Default Mode Network, DMN)功能连接变化也与抑郁障碍患者快感缺乏有关。Zhang等人将情绪期望范式实验与功能磁共振相结合,实验发现具有高度快感缺乏的MDD患者在期待积极图像时,比期待中性图像或消极图像时DMN反应降低,即MDD患者对外部积极期望的条件反应可能会出现DMN解耦不足[30]。此外,大脑的默认脑网络与NAc之间的功能连接变化也可能是导致快感缺乏的神经机制之一,在一项使用行为激活量表(Behavioral activation scale, BAS)的自我报告中发现,随着奖励敏感性的降低,如奖励喜好,静息状态下NAc与DMN之间的功能连接也随之减少,而与cingulo-opercular网络的功能连接有所增加[31],这些结果强调了NAc与DMN在奖励缺陷的神经病理学中的中心地位,并反映了奖励导向的内部认知损伤可相对应到抑郁症状,这对于快感缺乏的干预措施的发展可能有效的针对关键功能网络的异常活动。

3.3. 前额叶皮层

前额叶皮层(Prefrontal cortex, PFC)在情绪管理中起到极其重要的作用,通常被认为主要参与阐释和调节皮层下区域的基本情绪过程,PFC功能障碍与几乎所有情感性障碍的病因有关,包括MDD [32]。研究表明,MDD患者在执行奖励性任务时,内侧前额叶的反应性增加[33]。Sharee N. Light等人对27名重度抑郁患者进行一项积极情绪抑制的实验中发现,右腹外侧前额叶皮层(Right ventrolateral prefrontal cortex, RVLPC)活动减少,因此推断,当试图摆脱积极情绪时,VLPFC的更大活动可能是对抗抑郁治疗无反应的预测因素,即在被动暴露于积极刺激时或在努力抑制积极情绪时,VLPFC的更大活动可能都是体验积极情绪能力较差的指标[34]。对于一些存在快感缺乏的患者在暴露于日常积极线索时,不知不觉地抑制了他们体验积极情绪的潜在能力,这可能与大脑中过度活跃的认知控制系统有关。Ewelina Rzepa等人选取背外侧前额叶(dmPFC)为感兴趣区域进行功能连接分析,因为dmPFC作为成年人抑郁障碍中功能失调的关键区域,研究结果发现,dmPFC的功能活动减少与快感缺乏与抑郁严重程度有关,同时发现dmPFC与扣带回(ACC)功能连接增加与抑郁障碍患者快感缺乏症状有关,从而扩展了dmPFC是抑郁障碍的潜在治疗靶点[35]。一项任务相关的功能磁共振成像研究报告也表明了MDD患者在处理奖赏任务时,额叶区域异常激活与抑郁障碍患者快感缺乏这一症状相关[36]。抑郁障碍患者无法维持与奖励相关的活动,反映在前额叶皮层功能活动中,这种缺陷与积极影响的减少有关,即抑郁障碍患者快感缺乏症状是基于无法维持积极的影响。

3.4. 杏仁核

杏仁核(Amygdala)在快速处理显著刺激,无论是消极的还是积极的方面发挥着突出的作用。一项通

过评估连续氯胺酮治疗与 ECT 治疗对难治性抑郁障碍患者正面和负面情绪价值面部刺激处理的神经效应的实验, 结果发现两种治疗都可以使杏仁核的激活下降[37]。Stuhrmann 等人采用功能磁共振成像技术测量抑郁障碍患者和健康对照者的杏仁核潜意识呈现的悲伤和快乐面部表情的反应, 并与自我报告问卷测量的快感缺乏症状相关联, 结果发现抑郁障碍患者在消极情绪刺激时的反应增强和积极情绪刺激的活动减少方面表现出自动杏仁核情绪一致性偏见, 患者对积极刺激的杏仁核处理改变与快感缺乏症评分有关[38]。由此推测, 杏仁核对积极刺激的反应性降低可能是由于在非常早期的加工水平上对积极信息的显著性降低或者不适当归因而导致的享乐症状。

4. 小结

综上所述, 快感缺乏作为抑郁障碍核心症状之一, 是抑郁障碍患者疗效结局重要预测因子, 研究显示奖励相关过程及奖赏网络功能活动的变化可能是抑郁障碍患者快感缺乏的病理生理学机制之一, 但结论尚未统一, 而且实验存在不足之处, 第一, 目前研究较多集中在统一进行奖励相关任务或者给予某脑区局部刺激下进行任务态功能磁共振扫描, 静息态下研究较少。第二, 大多数为横断面研究, 给予干预治疗的纵向研究及治疗后随访研究较少, 也未充分考虑个体脑区的差异性。第三, 实验样本量较小, 未来可进一步扩大样本量, 减小实验误差。未来随着科学技术不断发展, 抑郁障碍快感缺乏神经机制的研究不断地深入, 可以发现抑郁障碍患者快感缺乏新的治疗靶点, 能更精准改善抑郁障碍患者快感缺乏这一症状。

参考文献

- [1] 陆林. 精神病学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 413.
- [2] Frankish, H., Boyce, N. and Horton, R. (2018) Mental Health for All: A Global Goal. *The Lancet*, **392**, 1493-1494. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32271-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32271-2)
- [3] Goodyer, I.M., Reynolds, S., Barrett, B., et al. (2017) Cognitive Behavioural Therapy and Short-Term Psychoanalytical Psychotherapy versus a Brief Psychosocial Intervention in Adolescents with Unipolar Major Depressive Disorder (IMPACT): A Multicentre, Pragmatic, Observer-Blind, Randomised Controlled Superiority Trial. *The Lancet Psychiatry*, **4**, 109-119. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30378-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30378-9)
- [4] Ducasse, D., Loas, G., Dassa, D., et al. (2018) Anhedonia Is Associated with Suicidal Ideation Independently of Depression: A Meta-Analysis. *Depress Anxiety*, **35**, 382-392. <https://doi.org/10.1002/da.22709>
- [5] 梁健宁, 顾雨婷, 周晨, 王丽君, 杨娟, 朱国辉, 黄光影, 王毅, 王艳郁. 抑郁症患者外显及内隐情绪面孔的反应抑制特点[J]. 中国心理卫生杂志, 2022, 36(10): 817-823.
- [6] 王东方, 田凯, 谢光荣, 等. 快感缺失、压力和神经质人格对抑郁症发病的影响[J]. 中国临床心理学杂志, 2017, 25(4): 754-757.
- [7] 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>
- [8] Wu, H., Mata, J., Furman, D.J., et al. (2017) Anticipatory and Consummatory Pleasure and Displeasure in Major Depressive Disorder: An Experience Sampling Study. *Journal of Abnormal Psychology*, **126**, 149-159. <https://doi.org/10.1037/abn0000244>
- [9] Hallford, D.J., Barry, T.J., Austin, D.W., et al. (2020) Impairments in Episodic Future Thinking for Positive Events and Anticipatory Pleasure in Major Depression. *Journal of Affective Disorders*, **260**, 536-543. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.039>
- [10] Wang, X., He, K., Chen, T., et al. (2021) Therapeutic Efficacy of Connectivity-Directed Transcranial Magnetic Stimulation on Anticipatory Anhedonia. *Depress Anxiety*, **38**, 972-984. <https://doi.org/10.1002/da.23188>
- [11] Hu, Y., Zhao, C., Zhao, H., et al. (2023) Abnormal Functional Connectivity of the Nucleus Accumbens Subregions Mediates the Association between Anhedonia and Major Depressive Disorder. *BMC Psychiatry*, **23**, Article No. 282. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04693-0>
- [12] Zhang, T., He, K., Bai, T., et al. (2021) Altered Neural Activity in the Reward-Related Circuit and Executive Control Network Associated with Amelioration of Anhedonia in Major Depressive Disorder by Electroconvulsive Therapy.

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, **109**, Article ID: 110193.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110193>

- [13] Cao, B., Park, C., Subramaniapillai, M., *et al.* (2019) The Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia in Patients with Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, **10**, Article No. 17. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00017>
- [14] Fryer, S.L., Roach, B.J., Ford, J.M., *et al.* (2015) Relating Intrinsic Low-Frequency BOLD Cortical Oscillations to Cognition in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **40**, 2705-2714. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.119>
- [15] Enneking, V., Krüssel, P., Zaremba, D., *et al.* (2019) Social Anhedonia in Major Depressive Disorder: A Symptom-Specific Neuroimaging Approach. *Neuropsychopharmacology*, **44**, 883-889.
- [16] Kumar, P., Goer, F., Murray, L., *et al.* (2018) Impaired Reward Prediction Error Encoding and Striatum-Midbrain Connectivity in Depression. *Neuropsychopharmacology*, **43**, 1581-1588. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0032-x>
- [17] Green, I.W., Pizzagalli, D.A., Admon, R. and Kumar, P. (2019) Anhedonia Modulates the Effects of Positive Mood Induction on Reward-Related Brain Activation. *NeuroImage*, **193**, 115-125. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.063>
- [18] Bartra, O., McGuire, J.T. and Kable, J.W. (2013) The Valuation System: A Coordinate-Based Meta-Analysis of BOLD fMRI Experiments Examining Neural Correlates of Subjective Value. *NeuroImage*, **76**, 412-427. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.063>
- [19] Grimm, C., Balsters, J.H. and Zerbi, V. (2021) Shedding Light on Social Reward Circuitry: (Un)Common Blueprints in Humans and Rodents. *Neuroscientist*, **27**, 159-183. <https://doi.org/10.1177/1073858420923552>
- [20] 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>
- [21] Greenberg, T., Chase, H.W., Almeida, J.R., *et al.* (2015) Moderation of the Relationship between Reward Expectancy and Prediction Error-Related Ventral Striatum Reactivity by Anhedonia in Unmedicated Major Depressive Disorder: Findings from the EMBARC Study. *American Journal of Psychiatry*, **172**, 881-891. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14050594>
- [22] Yang, X.H., Tian, K., Wang, D.F., *et al.* (2017) Anhedonia Correlates with Abnormal Functional Connectivity of the Superior Temporal Gyrus and the Caudate Nucleus in Patients with First-Episode Drug-Naive Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **218**, 284-290. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.053>
- [23] Ely, B.A., Nguyen, T.N.B., Tobe, R.H., *et al.* (2021) Multimodal Investigations of Reward Circuitry and Anhedonia in Adolescent Depression. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article ID: 678709. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.678709>
- [24] Gabbay, V., Ely, B.A., Li, Q., *et al.* (2013) Striatum-Based Circuitry of Adolescent Depression and Anhedonia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, **52**, 628-641.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.04.003>
- [25] Dombrowski, A.Y., Szanto, K., Clark, L., *et al.* (2015) Corticostriathalamic Reward Prediction Error Signals and Executive Control in Late-Life Depression. *Psychological Medicine*, **45**, 1413-1424. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002517>
- [26] Zhang, B., Lin, P., Shi, H., *et al.* (2016) Mapping Anhedonia-Specific Dysfunction in a Transdiagnostic Approach: An ALE Meta-Analysis. *Brain Imaging and Behavior*, **10**, 920-939. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9457-6>
- [27] 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>
- [28] Fan, J., Liu, W., Xia, J., *et al.* (2021) Childhood Trauma Is Associated with Elevated Anhedonia and Altered Core Reward Circuitry in Major Depression Patients and Controls. *Human Brain Mapping*, **42**, 286-297. <https://doi.org/10.1002/hbm.25222>
- [29] Liu, R., Wang, Y., Chen, X., *et al.* (2021) Anhedonia Correlates with Functional Connectivity of the Nucleus Accumbens Subregions in Patients with Major Depressive Disorder. *NeuroImage: Clinical*, **30**, Article ID: 102599. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102599>
- [30] Zhang, B., Li, S., Zhuo, C., *et al.* (2017) Altered Task-Specific Deactivation in the Default Mode Network Depends on Valence in Patients with Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **207**, 377-383. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.042>
- [31] Hwang, J.W., Xin, S.C., Ou, Y.M., *et al.* (2016) Enhanced Default Mode Network Connectivity with Ventral Striatum in Subthreshold Depression Individuals. *Journal of Psychiatric Research*, **76**, 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsy.2016.02.005>
- [32] Zhang, A., Yang, C., Li, G., *et al.* (2020) Functional Connectivity of the Prefrontal Cortex and Amygdala Is Related to Depression Status in Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **274**, 897-902. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.053>

-
- [33] Forbes, E.E., Hariri, A.R., Martin, S.L., *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>
- [34] Light, S.N., Heller, A.S., Johnstone, T., *et al.* (2011) Reduced Right Ventrolateral Prefrontal Cortex Activity While Inhibiting Positive Affect Is Associated with Improvement in Hedonic Capacity after 8 Weeks of Antidepressant Treatment in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, **70**, 962-968. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.031>
- [35] Rzepa, E. and McCabe, C. (2018) Anhedonia and Depression Severity Dissociated by DmPFC Resting-State Functional Connectivity in Adolescents. *Journal of Psychopharmacology*, **32**, 1067-1074. <https://doi.org/10.1177/0269881118799935>
- [36] Borsini, A., Wallis, A.S.J., Zunszain, P., *et al.* (2020) Characterizing Anhedonia: A Systematic Review of Neuroimaging across the Subtypes of Reward Processing Deficits in Depression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, **20**, 816-841. <https://doi.org/10.3758/s13415-020-00804-6>
- [37] Loureiro, J.R.A., Leaver, A., Vasavada, M., *et al.* (2020) Modulation of Amygdala Reactivity Following Rapidly Acting Interventions for Major Depression. *Human Brain Mapping*, **41**, 1699-1710. <https://doi.org/10.1002/hbm.24895>
- [38] Stuhrmann, A., Dohm, K., Kugel, H., *et al.* (2013) Mood-Congruent Amygdala Responses to Subliminally Presented Facial Expressions in Major Depression: Associations with Anhedonia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **38**, 249-258. <https://doi.org/10.1503/jpn.120060>