

Université de Montréal

**CorrélatS neuronaux du circuit des récompenses chez les
jeunes à risque parental de troubles de l'humeur**

par
Caroline Kraushaar

Département de psychologie
Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en psychologie – recherche & intervention
option neuropsychologie clinique

Décembre 2015

© Caroline Kraushaar, 2015

Résumé

Cette thèse a pour objectif l'investigation du circuit des récompenses, sur les plans comportementaux et neuronaux, chez des adolescents à risque parental élevé de dépression majeure et de trouble bipolaire, en comparaison à des jeunes à risque parental peu élevé. Plus précisément, le but est d'identifier des marqueurs comportementaux et neuronaux du risque de développer une dépression majeure ou un trouble bipolaire, afin d'être en mesure de détecter et de prévenir ces troubles le plus tôt possible pour éviter, ou du moins retarder, leur émergence. Pour ce faire, nous avons réalisé deux études, présentées ici dans deux articles empiriques.

Dans le premier article, le fonctionnement comportemental et neuronal du circuit des récompenses a été investigué au moyen d'une tâche d'anticipation et d'obtention de gains et de pertes monétaires, chez des adolescents à risque parental de dépression majeure (i.e., jeunes asymptomatiques dont un des parents souffre de dépression majeure), des adolescents à risque parental de trouble bipolaire (i.e., jeunes asymptomatiques dont un des parents souffre de trouble bipolaire) et des adolescents contrôles (i.e., jeunes asymptomatiques dont les deux parents sont en bonne santé mentale). Au niveau comportemental, les résultats ont révélé une meilleure performance chez les jeunes à risque de dépression majeure lorsqu'ils devaient éviter d'obtenir des pertes monétaires de magnitude variée (0,20\$, 1\$ ou 5\$), ainsi qu'une meilleure performance chez les jeunes à risque de trouble bipolaire sur les essais impliquant d'éviter des pertes monétaires de magnitude nulle (0\$). Au niveau neuronal, les jeunes à risque de dépression majeure démontraient une diminution de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral lors de l'anticipation de potentielles pertes monétaires de magnitude variée, tandis que les jeunes à risque de trouble bipolaire démontraient une diminution de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral lors de l'anticipation de potentielles pertes monétaires de magnitude nulle. De plus, les jeunes à risque de dépression majeure tendaient à démontrer une augmentation de l'activité du cortex orbitofrontal durant l'évitement réussi de pertes monétaires, tandis que les jeunes à risque de trouble bipolaire tendaient à démontrer une augmentation de l'activité du cortex orbitofrontal lors de l'obtention de pertes monétaires.

Dans le deuxième article, l'intégrité structurelle des régions fronto-limbiques a été investiguée, au moyen de mesures du volume, de l'épaisseur corticale et de la superficie corticale. Les résultats ont mis en évidence, chez les jeunes à risque de trouble bipolaire, un volume plus élevé du cortex préfrontal dorsolatéral, par rapport aux jeunes à risque de dépression majeure et contrôles. De plus, les jeunes à risque de trouble bipolaire présentaient un volume plus élevé du cortex cingulaire postérieur, en comparaison aux jeunes à risque de dépression majeure. Enfin, une diminution de l'épaisseur corticale du cortex orbitofrontal et du gyrus frontal moyen a été observée chez les adolescents à risque de trouble bipolaire, en comparaison au groupe contrôle.

L'ensemble de ces résultats démontre ainsi l'existence de particularités comportementales et d'altérations neuronales sur les plans fonctionnel et structurel, chez des jeunes à risque élevé de troubles de l'humeur, et ce, avant même l'émergence des premiers symptômes thymiques. Plus particulièrement, ces caractéristiques pourraient constituer des marqueurs du risque de développer un trouble de l'humeur. Par conséquent, ces marqueurs pourraient aider à mieux identifier les jeunes qui sont le plus à risque de développer un trouble de l'humeur, et ainsi permettre la mise en place précoce de stratégies préventives adaptées, afin d'éviter des trajectoires développementales psychopathologiques.

Mots-clés : trouble dépressif majeur, trouble bipolaire, risque parental, adolescents, circuit des récompenses, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, imagerie structurelle.

Abstract

This thesis aims to investigate the behavioral and neural reward circuitry, in youths at high parental risk for major depressive and bipolar disorder, in comparison to youths at low parental risk for mood disorders. More specifically, the goal is to identify behavioral and neural markers of the risk to develop a major depressive or a bipolar disorder in order to early detect and prevent these disorders, and ultimately to avoid, or at least delay, their emergence. To do so, we conducted two experiments, presented herein in two empirical articles.

In the first article, behavioral and neuronal reward circuitry were investigated in youths at high parental risk for major depressive disorder (i.e, asymptomatic youths which one of the parents is suffering from major depression), youths at high parental risk for bipolar disorder (i.e, asymptomatic youths which one of the parents is suffering from bipolar disorder) and control youths (i.e, asymptomatic youths from mentally healthy parents). Therefore, we used a monetary incentive delay task allowing the assessment of monetary gain and loss anticipation and outcome. Behaviorally, results revealed a better performance in youths at risk for major depressive disorder on trials involving potential losses of various magnitude (0,20\$, 1\$ or 5\$), as well as a better performance in youths at risk for bipolar disorder on trials involving potential null losses (0\$). Regarding imaging data, youths at risk for major depressive disorder demonstrated a reduced activity in the dorsolateral prefrontal cortex during the anticipation of potential monetary losses of various magnitude, while youths at risk for bipolar disorder showed a reduced activity in the dorsolateral prefrontal cortex during the anticipation of potential null losses. Moreover, youths at risk for major depressive disorder tended to have an increased activity in the orbitofrontal cortex during successful avoidance of monetary losses, while youths at risk for bipolar disorder tended to demonstrate an increased activity in the orbitofrontal cortex during feedback of monetary losses.

In the second article, structural integrity of fronto-limbic regions was investigated, through volumetric, cortical thickness and surface area measures. Results have highlighted, in youths at risk for bipolar disorder, an increased volume in the dorsolateral prefrontal cortex,

compared to both youths at risk for major depressive disorder and controls. Moreover, youths at risk for bipolar disorder showed an increased volume in the posterior cingulate cortex, in comparison to youths at risk for major depressive disorder. Finally, a reduced thickness in the orbitofrontal cortex and middle frontal gyrus were observed in youths at risk for bipolar disorder, in comparison to control youths.

Taken together, these results demonstrate the existence of behavioral particularities, and neuronal abnormalities regarding functional and structural data, in youths at high risk for mood disorders, and this, even before the emergence of the first mood symptoms. More specifically, these characteristics might constitute markers of the risk to develop a mood disorder. Consequently, these markers could help to better identify youths who are most at risk to develop a mood disorder, and thus allow the early implementation of adapted preventive strategies to avoid psychopathological developmental trajectories.

Keywords: major depressive disorder, bipolar disorder, parental risk, adolescent, reward circuitry, functional magnetic resonance imaging, structural imaging.

Table des matières

| | |
|--|------|
| Résumé..... | i |
| Abstract..... | iii |
| Table des matières..... | v |
| Liste des tableaux..... | vii |
| Liste des figures..... | viii |
| Liste des sigles et abréviations..... | ix |
| Remerciements..... | xi |
| Introduction générale..... | 1 |
| 1. Les troubles de l’humeur..... | 3 |
| 1.1 Historique et définition..... | 3 |
| 1.2 Particularités de la présentation clinique des troubles chez l’enfant et l’adolescent .. | 6 |
| 1.3 Épidémiologie et troubles associés..... | 7 |
| 2. Le risque parental de développer un trouble de l’humeur..... | 8 |
| 1.1 Facteurs héréditaires..... | 8 |
| 1.2 Facteurs environnementaux..... | 9 |
| 1.3 La dysrégulation émotionnelle comme vecteur de risque des troubles de l’humeur. | 12 |
| 3. Le circuit des récompenses..... | 12 |
| 3.1 Fonctionnement général..... | 12 |
| 3.2 Différences et similarités entre l’adulte et l’adolescent..... | 16 |
| 4. Altérations associées aux troubles de l’humeur et au risque de troubles de l’humeur..... | 19 |
| 4.1 Études comportementales..... | 19 |
| 4.1.1 Chez les adultes et adolescents avec ou à risque de TDM..... | 19 |
| 4.1.2 Chez les adultes et les adolescents avec ou à risque de TB..... | 21 |
| 4.2 Études en imagerie structurelle..... | 24 |
| 4.2.1 Chez les adultes et adolescents avec ou à risque de TDM..... | 26 |

| | |
|---|-----|
| 4.2.2. Chez les adultes et adolescents avec ou à risque de TB | 27 |
| 4.3 Études en imagerie fonctionnelle..... | 28 |
| 4.3.1. Chez les adultes et adolescents avec ou à risque de TDM..... | 28 |
| 4.3.2. Chez les adultes et adolescents avec ou à risque de TB | 31 |
| 5. Objectifs expérimentaux de la thèse | 33 |
| Articles..... | 35 |
| Article 1: Neural reward processing in youths at parental risk for mood disorders | 36 |
| Article 2: Structural fronto-limbic alterations as neural marker of familial risk for bipolar disorder in youths..... | 67 |
| Discussion générale et Conclusion | 91 |
| 1. Rappel des objectifs expérimentaux et intégration des principaux résultats | 92 |
| 2. Limites et critiques des études | 105 |
| 3. Avenues futures de recherche | 109 |
| Références bibliographiques..... | i |

Liste des tableaux

Article 1. Neural reward processing in youths at familial risk for mood disorders.

| | |
|--|----|
| Table S1. Demographic characteristics of participants..... | 61 |
| Table S2. Clinical characteristics of participants..... | 62 |
| Table S3. Means and standard deviations of Hit Rates and Reaction Times..... | 63 |
| Table S4. Significant peak voxels of activation in response to the contrast of interest..... | 64 |

Article 2. Structural fronto-limbic alterations as neural marker of familial risk for bipolar disorder in youths.

| | |
|--|----|
| Table 1. Demographic characteristics of youths..... | 87 |
| Table S1. Clinical characteristics of youths..... | 89 |
| Table S2. Significant gray matter volume and cortical thickness differences..... | 90 |

Discussion

| | |
|---|----|
| Tableau 1. Résumé des résultats principaux d'imagerie fonctionnelle et anatomique | 95 |
|---|----|

Liste des figures

Introduction

| | |
|---|----|
| Figure 1. Voie dopaminergique méso-cortico-limbique..... | 14 |
| Figure 2. Modèle triadique des comportements motivés..... | 17 |

Article 1. Neural reward processing in youths at familial risk for mood disorders.

| | |
|--|----|
| Figure 1. Dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) activation..... | 55 |
| Figure 2. Dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) activation..... | 56 |
| Figure 3. Nucleus accumbens activation..... | 57 |
| Figure 4. Orbitofrontal cortex (OFC) activation..... | 58 |
| Figure S1. Timeline and cues of the monetary incentive delay task used in the study..... | 65 |
| Figure S2. Percentage of hit rates..... | 66 |
| Figure S3. Mean reaction times..... | 66 |

Article 2. Structural fronto-limbic alterations as neural marker of familial risk for bipolar disorder in youths.

| | |
|--|----|
| Figure 1. Regions of interest (ROIs) examined in this study..... | 87 |
| Figure 2. Group differences in the left dorsolateral prefrontal cortex grey matter volume..... | 88 |
| Figure 3. Volume of the left isthmus PCC (panel A) and cortical thickness of the medial OFC (panel B) and rostral middle frontal cortex (panel C)..... | 88 |

Liste des sigles et abréviations

| | |
|-----|----------------------------------|
| i.e | id este (« c'est-à-dire ») |
| e.g | exempli gratia (« par exemple ») |

Français

| | |
|------|---|
| AB | Aire de Brodmann |
| CCA | Cortex cingulaire antérieur |
| CCP | Cortex cingulaire postérieur |
| COF | Cortex orbitofrontal |
| CPF | Cortex préfrontal |
| HHS | Hypothalamo-hypophysio-surrénalien |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| IRMf | Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle |
| TB | Trouble bipolaire |
| TDM | Trouble dépressif majeur |

Anglais

| | |
|--------|--|
| ACC | Anterior cingulate cortex |
| ADHD | Attentional deficit hyperactivity disorder |
| ANCOVA | Analysis of covariance |
| APA | American psychiatric association |
| AR-MDD | At risk for major depressive disorder |
| AR-BD | At risk for bipolar disorder |
| BA | Brodman area |
| BAI | Beck anxiety inventory |
| BD | Bipolar disorder |
| BDI | Beck depression inventory |
| BOLD | Blood oxygenation level-dependent |
| CDI | Child depression inventory |
| CT | Cortical thickness |
| dIPFC | dorsolateral Prefrontal cortex |

| | |
|-----------|--|
| DSM-IV-TR | Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fourth edition, Text Revision |
| DSM-5 | Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fifth edition |
| fMRI | functional magnetic resonance imaging |
| FOV | Field of view |
| FWE | Family-wise error |
| GMV | Grey matter volume |
| HR | Hit rate |
| IQ | Intellectual quotient |
| K-SADS-PL | Kiddie-Schedule for affective disorders and schizophrenia (Present and Lifetime version) |
| MDD | Major depressive disorder |
| MDQ | Mood disorder questionnaire |
| mPFC | medial Prefrontal cortex |
| MRI | Magnetic resonance imaging |
| OFC | Orbitofrontal cortex |
| PCC | Posterior cingulate cortex |
| ROI | Region of interest |
| RT | Reaction time |
| SA | Surface area |
| SCARED-R | Screen for child anxiety related disorders - Revised |
| SCID-I | Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders |
| SES | Socio-economic status |
| SPM | Statistical parametric map |
| TBV | Total brain volume |
| TE | Echo time |
| TI | Inversion time |
| TR | Repetition time |
| YMRS | Young mania rating scale |
| VBM | Voxel-based morphometry |
| WISC-IV | Wechsler intelligence scale for children, Fourth version |

Remerciements

Je tiens d'abord à exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude à Françoise, ma directrice de recherche, qui m'a guidée et soutenue tout au long de ce parcours. Merci pour la confiance que tu m'as accordée, ta disponibilité et tes précieux conseils qui m'ont permis de mener à terme ce projet. Je tiens également à remercier chaleureusement Franco, mon co-directeur pour le soutien, les encouragements et les conseils qu'il m'a offerts, en particulier en fin de parcours. Merci à Maria pour sa grande disponibilité. Merci aussi à Line, Marie-Ève et Myriam, qui ont participé à mon cheminement clinique et ont renforcé et enrichi ma passion pour la neuropsychologie.

Je tiens à remercier vivement tous les participants et leurs parents, pour le temps et la générosité qu'ils nous ont offerts, et sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour. Merci également aux assistantes de recherche, Vickie, Gaëlle, Anne-Marie et Catrine, pour votre précieuse aide.

Un immense merci à mes collègues de laboratoire, devenus amis. Marouane, merci pour la patience dont tu as su faire preuve avec mes multiples questionnements d'analyse. Mélissa, merci pour tes compétences hors-normes dans tous les domaines, tu es une vraie super-héros! Valérie, merci pour ta bonne humeur et ton humour, qui m'ont permis de relativiser bien souvent. Sabrina, merci pour tous ces moments partagés et pour ton amitié qui m'est très chère. Merci mille fois pour votre aide, votre soutien et votre présence, à chaque étape et à chaque jour de cette aventure, que vous avez rendue bien plus agréable. Un grand merci également à la cohorte 2010 pour votre soutien!

J'aimerais remercier mes amis, ici et là-bas, qui m'ont encouragée et soutenue, à leur façon, à un moment ou à un autre au cours de ce parcours, en particulier Steph, Caro, Carlos, Tom, Eve, Julien, Spyros, Arnaud. Un merci tout particulier à Sandrine, pour ta présence inestimable, dans les hauts et dans les bas, et ce, depuis bien avant le commencement de cette aventure.

Mes derniers remerciements s'adressent à ma famille, pour votre présence et vos encouragements, même de loin: Amatxi, Pascal, Fred, Anne, Kattalin, Greg, Thomas, Élodie, Alexis, Maxime, Léna. Enfin, un « merci » ne sera jamais suffisant pour témoigner toute la reconnaissance et l'amour que j'éprouve envers mes parents. Vous m'avez inculqué la curiosité, la persévérance, la détermination mais aussi le lâcher prise. Merci pour votre amour inconditionnel, pour m'avoir toujours soutenue dans le moindre de mes projets et pour ne jamais avoir lâché ma main quand j'en avais besoin.

Introduction générale

Les troubles de l'humeur, qui débutent souvent durant l'adolescence et persistent fréquemment de manière chronique tout au long de l'âge adulte, ont des conséquences incontestablement dévastatrices (Avenevoli & Merikangas, 2006; Kessler, Avenevoli, & Merikangas, 2001). Bien que différents facteurs de risque interviennent, un historique parental de troubles de l'humeur semble être le facteur de risque le plus robuste quant à l'émergence de ces troubles (Avenevoli & Merikangas, 2006; Merikangas & Low, 2004). Selon différentes études, 20 à 41% des enfants dont un des parents souffre de trouble dépressif majeur (TDM) développeront à leur tour un TDM (Goodman, 2007). Parmi les enfants dont un des parents est atteint de trouble bipolaire (TB), 4 à 15% souffriront au cours de leur vie de la même psychopathologie (Goldstein et al., 2010). Ces jeunes sont ainsi considérés comme étant à risque parental élevé de développer un trouble de l'humeur.

Fondamentalement, les troubles de l'humeur s'articulent autour d'une dysrégulation émotionnelle. Par exemple, une diminution de l'intérêt pour les stimuli positifs (Forbes & Dahl, 2005) et une réponse exagérée ou inadaptée aux rétroactions négatives (Eshel & Roiser, 2010) caractérisent le TDM, tandis que le TB est défini par une réactivité émotionnelle exagérée envers les stimuli positifs et négatifs (Johnson, 2005). Cette dysrégulation émotionnelle pourrait en fait refléter des atteintes du circuit des récompenses sous-jacent, dont les altérations neuronales sous-tendraient les symptômes cliniques du TDM et du TB. Plus intéressant encore, ces atteintes neuronales pourraient être présentes chez les personnes à risque de développer ces troubles, avant même que n'apparaissent les premiers symptômes. Étant donné que les troubles de l'humeur émergent le plus souvent durant la période emplie de bouleversements qu'est l'adolescence (Kessler et al., 2001), il semble extrêmement pertinent d'examiner le fonctionnement et l'intégrité du circuit des récompenses chez des jeunes asymptomatiques, mais à risque parental élevé de développer un trouble de l'humeur (i.e., du fait de la présence du trouble chez un de leurs parents), afin d'identifier au plus tôt d'éventuels marqueurs neuronaux prédictifs de la psychopathologie. Plus précisément, identifier des marqueurs spécifiques au TDM d'une part, et au TB d'autre part, apparaît primordial, dans la mesure où le TB débute généralement par un épisode dépressif (Perlis et al., 2004), complexifiant le diagnostic différentiel précoce avec le TDM (Bechdolf et al., 2010; Duffy, Alda, Hajek, & Grof, 2009) et retardant de plusieurs années le diagnostic précis et la mise en

place d'un traitement adéquat (Scott & Leboyer, 2011). Ces éléments justifient l'importance de découvrir des marqueurs de chacun de ces troubles permettant l'établissement de diagnostics précoces et précis, afin de prévenir une trajectoire développementale psychopathologique.

L'objectif de cette thèse est donc de caractériser le fonctionnement comportemental et neuronal (fonctionnel et structurel) du circuit des récompenses, chez des adolescents à risque parental élevé de développer un trouble dépressif majeur ou un trouble bipolaire, afin de mettre en évidence des marqueurs neuronaux spécifiques au TDM d'une part et spécifiques au TB d'autre part.

Afin de bien situer la problématique, la première partie de l'introduction traitera des troubles de l'humeur, et en particulier de la dépression majeure et du trouble bipolaire. La deuxième partie se centrera sur les facteurs héréditaires et environnementaux impliqués dans le risque parental de développer un trouble de l'humeur, puis présentera les liens entre ce risque, la dysrégulation émotionnelle et le circuit des récompenses. La troisième partie s'attardera à décrire les caractéristiques du circuit des récompenses. La quatrième partie présentera les tableaux des altérations comportementales et cérébrales associées aux troubles de l'humeur et au risque de développer un trouble de l'humeur. Enfin, les objectifs expérimentaux de nos études seront exposés.

1. Les troubles de l'humeur

1.1 Historique et définition

Bien que très souvent considérés comme « le mal du siècle », les troubles de l'humeur ont pourtant été décrits pour la première fois bien avant notre ère. En effet, le papyrus Ebers, un des plus anciens traités médicaux datant de l'Égypte antique (1500 avant Jésus-Christ), contient un chapitre intitulé « Le livre des cœurs » où y était décrite une pathologie ressemblant à notre conception de la dépression (Bardinet, 1995). Au Ve siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate faisait également référence à un état de « mélancolie » découlant d'un excès de bile noire, tandis qu'Arétée de Cappadoce, célèbre médecin grec, établissait les premiers liens entre la mélancolie et la manie quelques siècles plus tard (Bourgeois, Gay,

Henry, & Masson, 2014). Au cours du XIX^e siècle émergent alors les concepts de « folie circulaire » (Falret, 1854) ou « folie à double forme » (Baillarger, 1854) pour décrire les différentes phases d'une même pathologie, que Kraepelin nommera « psychose maniaco-dépressive » en 1899 (Bourgeois et al., 2014). En parallèle, les théories freudiennes en pleine expansion rapprochent l'état mélancolique de celui du deuil (Freud, 1917). Au cours des décennies suivantes, les progrès scientifiques tels que la découverte des électrochocs et des antidépresseurs pour le traitement de la dépression unipolaire, ainsi que les distinctions de plus en plus précises des troubles uni- et bipolaires, ont mené aux nosographies que nous connaissons actuellement.

Ainsi, selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4^{ème} édition révisée; DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000), le trouble dépressif majeur se définit par la survenue d'un ou plusieurs épisodes dépressifs. Ceux-ci se caractérisent par la présence d'une constellation de symptômes, manifestés pendant une durée d'au moins deux semaines, presque tous les jours et toute la journée, et contrastant avec le fonctionnement antérieur. Une humeur dépressive et/ou une perte d'intérêt et de plaisir constituent le critère cardinal du tableau clinique et s'accompagnent d'au moins quatre autres symptômes parmi les suivants: 1) perte ou gain de poids, 2) insomnie ou hypersomnie, 3) agitation ou ralentissement psychomoteur, 4) fatigue ou perte d'énergie, 5) sentiments de dévalorisation ou de culpabilité, 6) diminution de la capacité à se concentrer ou à prendre des décisions, 7) pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes. Les symptômes ne doivent pas être induits par les effets physiologiques d'une substance ou par une affection médicale générale. Ils doivent entraîner une souffrance cliniquement significative ou une perturbation du fonctionnement social, professionnel ou d'autres domaines importants. Le trouble dépressif majeur est dit isolé si un seul épisode dépressif survient, ou récurrent si au moins deux épisodes dépressifs majeurs distincts sont observés. Pour être considérés distincts, les épisodes doivent être séparés d'une période de deux mois consécutifs durant laquelle les critères diagnostiques ne sont pas remplis. Le DSM-5 conserve les critères de manière identique. Toutefois, certains spécificateurs ont été ajoutés, notamment pour la présence de caractéristiques mixtes (au moins trois symptômes de manie) et de symptômes anxieux. Également ont été ajoutés le « trouble dépressif persistant » regroupant désormais le trouble dysthymique et le trouble

dépressif majeur récurrent, le « trouble dysphorique prémenstruel » et le « trouble dysruptif avec dérégulation émotionnelle » (irritabilité persistante et épisodes fréquents de manque de contrôle du comportement importants, chez les jeunes avant 18 ans).

La description des troubles bipolaires apparaît plus complexe. En effet, le trouble bipolaire de type I est caractérisé par la présence d'au moins un épisode maniaque, associé ou non à des épisodes hypomaniaques, dépressifs ou mixtes. Le trouble bipolaire de type II est quant à lui défini par la présence d'au moins un épisode hypomaniaque et un épisode dépressif. Un épisode maniaque correspond à une période d'au moins une semaine durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable, de manière anormale et persistante. Au cours de cette période, trois des symptômes suivants (ou quatre si l'humeur est seulement irritable) sont présents: 1) augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur, 2) diminution du besoin de sommeil, 3) plus grande communicabilité ou désir de parler constamment, 4) fuite des idées ou impression subjective que les pensées défilent, 5) distractibilité, 6) augmentation de l'activité orientée vers un but ou agitation psychomotrice, 7) engagement excessif dans des activités agréables, mais à potentiel élevé de conséquences dommageables. Les symptômes ne sont pas induits par les effets physiologiques d'une substance ou par une affection générale. Ils doivent entraîner une altération du fonctionnement social, professionnel ou d'autres domaines. Ils peuvent s'accompagner de caractéristiques psychotiques. De sévérité plus légère, un épisode hypomaniaque requiert les mêmes critères, mais sur une période d'au moins quatre jours. La perturbation de l'humeur et du fonctionnement est manifeste, mais n'entraîne pas d'altération marquée du fonctionnement social ou professionnel, et ne s'accompagne pas de caractéristiques psychotiques. Enfin, un épisode mixte réunit simultanément les critères diagnostiques d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur, durant une période d'au moins une semaine. Le DSM-5 ajoute une emphase sur le « changement » d'humeur, du niveau d'énergie et d'activité. Les épisodes mixtes ont été supprimés, tandis que des spécificateurs « avec caractéristiques mixtes » et « symptômes anxieux » ont été ajoutés.

1.2 Particularités de la présentation clinique des troubles chez l'enfant et l'adolescent

Les critères diagnostiques établis par le DSM-IV-TR (2000) sont généralement applicables à l'enfant et l'adolescent. Toutefois, les tableaux cliniques peuvent différer de la présentation adulte. Ainsi, le DSM-IV-TR (2000) précise que l'humeur dépressive du TDM peut se manifester plutôt par une irritabilité chez l'enfant et l'adolescent. De plus, l'échec à prendre du poids tel qu'attendu pour l'âge de l'enfant ou de l'adolescent peut suffire à compléter le symptôme de perte de poids ou d'appétit.

Concernant la présentation juvénile du trouble bipolaire, les jeunes bipolaires semblent passer plus de temps symptomatiques, ainsi que présenter davantage de cycles rapides avec des changements fréquents de polarité et des épisodes mixtes, par rapport aux adultes bipolaires. Ce tableau clinique atypique, associé aux nombreuses pathologies comorbides au TB, rend le diagnostic chez les jeunes plus complexe et sujet à controverse (Birmaher et al., 2006). Ainsi, bien qu'il existe des évidences que le TB débute fréquemment avant l'âge adulte et que les jeunes bipolaires partagent un certain nombre de caractéristiques biologiques et cliniques avec les adultes bipolaires (Chang, 2007), la présentation clinique particulière du TB chez l'enfant et l'adolescent fait depuis longtemps l'objet d'une controverse quant à l'existence même du trouble avant l'âge adulte. En effet, certaines études ont montré que les symptômes les plus communs de la présentation pédiatrique du TB sont une augmentation du niveau d'énergie, une distractibilité et une accélération du débit de parole (Kowatch, Youngstrom, Danielyan, & Findling, 2005), plutôt que l'humeur euphorique et les idées de grandeur observées chez l'adulte (Weckerly, 2002). Or, ces symptômes sont également inclus dans la description clinique du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, qui est rapporté comme le trouble le plus fréquemment comorbide au TB (Kowatch et al., 2005), rendant difficile le diagnostic différentiel entre les deux troubles. D'autre part, certains auteurs rapportent que ce serait avant tout une humeur irritable qui caractériserait la présentation du TB chez l'enfant (Weckerly, 2002), complexifiant d'autant plus le diagnostic précoce puisque les symptômes dépressifs se manifestent également communément par de l'irritabilité chez l'enfant (Chang, 2009). C'est dans ce contexte de controverse quant à la présentation atypique du trouble chez certains enfants qu'a émergé le concept de « dysrégulation émotionnelle

sévère » comme une nouvelle catégorie diagnostique au sein du DSM-5 (American-Psychiatric-Association, 2013). Cette catégorie permet de mieux caractériser les enfants aux prises avec des crises de colère sévères, disproportionnées et récurrentes, associées à une humeur irritable ou colérique persistant la plupart du temps en dehors des crises.

1.3 Épidémiologie et troubles associés

Au Canada, la prévalence du TDM au cours de la vie est estimée à 11,3% chez les personnes de plus de 15 ans, tandis que celle du TB est estimée à 2,6% (Pearson, Janz, & Ali, 2013). Par ailleurs, un rapport récent basé sur les données recueillies par l'Organisation Mondiale de la Santé montre que la première et la quatrième cause de maladie et d'handicap à travers le monde, chez les jeunes âgés de 10 à 24 ans, ne sont autres que le TDM et le TB, respectivement (Gore et al., 2011).

Bien que plusieurs études dont le DSM-5 montrent que les troubles de l'humeur débutent souvent à la fin de l'adolescence et au cours de la vingtaine (American Psychological Association, 2013), de nombreuses autres études montrent que les taux de TDM et de TB augmentent progressivement à partir du début de l'adolescence (Duffy et al., 2009; Merikangas et al., 2010). Bien que dans l'enfance les taux soient équivalents selon le genre, le TDM se retrouve deux fois plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes à partir de l'adolescence, tandis que le TB semble toucher autant les femmes que les hommes tout au long de la vie (Merikangas & Low, 2004; Merikangas, Nakamura, & Kessler, 2009; Parikh, Lam, & Group, 2001).

Aggravant les effets délétères des troubles de l'humeur sur la vie sociale, scolaire puis professionnelle, des troubles comorbides sont fréquemment rapportés, aussi bien au cours de l'adolescence qu'à l'âge adulte. Parmi ceux-ci, les troubles anxieux et les troubles de consommation sont particulièrement associés aussi bien aux TDM (Kessler et al., 2001; Kessler et al., 2003) qu'aux TB (Leverich et al., 2007; Weckerly, 2002), tandis que les troubles externalisés du comportement incluant le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, le trouble oppositionnel avec provocation et le trouble des conduites se retrouvent plus spécifiquement en comorbidité aux TB (Donfrancesco et al., 2014; Kessler et

al., 2001; Weckerly, 2002). De plus, il semblerait que plus le TB survient tôt, plus la sévérité en serait marquée en regard du caractère chronique et de la présence de troubles comorbides (Perlis et al., 2004).

Ceci montre bien l'importance de déceler au plus tôt les troubles de l'humeur chez l'enfant et l'adolescent afin d'en prévenir l'émergence et les conséquences désastreuses associées. Pour ce faire, s'intéresser aux jeunes à risque de développer un trouble de l'humeur constitue une stratégie extrêmement pertinente pour identifier des signes précoces et prédicteurs de ces troubles. Parmi les facteurs de risque étudiés, le risque parental, impliquant des facteurs héréditaires et environnementaux, apparaît comme le plus robuste dans la littérature (Avenevoli & Merikangas, 2006; Merikangas & Low, 2004).

2. Le risque parental de développer un trouble de l'humeur

1.1 Facteurs héréditaires

Les études portant sur les populations à haut risque familial de troubles de l'humeur démontrent que la présence du trouble chez un parent constitue un des prédicteurs les plus robustes du développement de la pathologie chez l'enfant et l'adolescent (Kessler et al., 2001). En effet, les enfants dont un des parents souffre de TDM ont jusqu'à quatre fois plus de risque de développer à leur tour un TDM (Rice, Harold, & Thapar, 2002). De manière encore plus prépondérante, les enfants de parents atteints de TB ont huit à dix fois plus de risque de souffrir de TB au cours de leur vie (Nurnberger et al., 2011). En outre, les enfants de parents atteints de TB ont trois fois plus de risque de souffrir de TDM (Merikangas & Low, 2004; Nurnberger et al., 2011), tandis que les évidences d'un plus grand risque de TB chez les enfants dont les parents ont un TDM sont moins claires (Smoller & Finn, 2003). En parallèle, les études de jumeaux démontrent l'implication de facteurs héréditaires dans la transmission des troubles de l'humeur, et ce, de manière plus marquée pour le TB que pour le TDM (Craddock & Jones, 1999; Hirshfeld & Weissman, 2002; Hodgins, Faucher, Zarac, & Ellenbogen, 2002; Merikangas & Low, 2004).

De plus, les enfants issus de familles dont un des parents est bipolaire ont davantage de risque de développer d'autres psychopathologies, notamment des troubles anxieux, des

troubles de consommation ou des troubles externalisés du comportement, tels qu'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, un trouble oppositionnel avec provocation ou un trouble des conduites (Akdemir & Gökler, 2008; Bella et al., 2011; Duffy, Horrocks, et al., 2012; Singh et al., 2007). Des taux plus élevés de troubles anxieux et de troubles de consommation sont également rapportés chez les enfants dont les parents sont dépressifs (Lieb, Isensee, Höfler, Pfister, & Wittchen, 2002; Vandeleur et al., 2012).

Par ailleurs, certaines études montrent que lorsque les deux parents souffrent de TB, leur enfant a davantage de risque de développer un trouble de l'humeur que lorsqu'un seul des parents souffre du trouble. En revanche, les enfants dont un parent souffre de TB et l'autre de TDM ont autant de risque de développer un trouble de l'humeur que ceux dont un seul parent souffre de TB (Vandeleur et al., 2012). En outre, les enfants dont les deux parents ont un TDM ont autant de risque de développer un TDM que les enfants dont un seul parent souffre de TDM (Lieb et al., 2002). Par contre, le risque de développer un trouble externalisé du comportement (Vandeleur et al., 2012) et un TB de type II sont augmentés lorsque les deux parents sont atteints de TDM (Lieb et al., 2002).

Ainsi, les facteurs héréditaires constituent un élément majeur de la transmission des troubles de l'humeur, et ce de manière sensiblement plus marquée pour le TB. Toutefois, il est évident que les facteurs héréditaires ne peuvent à eux seuls expliquer la survenue des troubles chez les personnes à haut risque, étant donné que ces dernières ne développeront pas toutes une psychopathologie. Il est alors fort probable que des facteurs environnementaux interagissent avec les facteurs héréditaires dans l'expression de la maladie.

1.2 Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux ont été identifiés comme conférant un risque accru de développer un trouble de l'humeur. Parmi ceux-ci, des expériences d'adversité dans l'enfance, tels que des abus physiques, sexuels ou émotionnels ou encore de la négligence, constituent un facteur de risque considérable pour le développement du TDM et du TB chez l'adolescent et l'adulte. En effet, jusqu'à la moitié des patients rapportent des antécédents de maltraitance infantile (Alloy, Abramson, Smith, Gibb, & Neeren, 2006; Alvarez et al., 2011;

Brown, Cohen, Johnson, & M., 1999; Chapman et al., 2004; Marchand, Laurel Wirth, & Cindy Simon, 2005). Une des théories les plus fréquemment proposées pour expliquer les liens entre l'adversité précoce et les troubles de l'humeur subséquents est celle d'une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). Ce système est un mécanisme adaptatif permettant de réagir adéquatement à un facteur de stress par le déclenchement d'une cascade hormonale (Shea, Walsh, Macmillan, & Steiner, 2005). Toutefois, un dérèglement de ce système perturbe l'homéostasie en entraînant des sécrétions anormalement élevées d'hormones de stress telles que le cortisol, qui ont à leur tour des effets neurotoxiques sur l'intégrité de certaines structures cérébrales (Shea et al., 2005). Des perturbations fonctionnelles de ce système ont été rapportées chez les adultes et les jeunes souffrant de TDM (Shea et al., 2005) et de TB (Duffy, Lewitzka, Doucette, Andreazza, & Grof, 2012). De façon intéressante, une altération de cet axe a également été mise en évidence en lien avec la maltraitance infantile (Penza, Heim, & Nemeroff, 2003). Dans le but de lier ensemble l'adversité précoce, les troubles de l'humeur et la dysrégulation de l'axe HHS, l'hypothèse de la sensibilisation a alors été avancée. Elle propose que, suite à l'adversité précoce, la récurrence des épisodes thymiques chez les personnes ayant vécu des expériences d'adversité dans l'enfance requière des niveaux de stress plus faibles que chez les personnes n'ayant pas vécu d'adversité. Ceci a été vérifié autant chez les patients avec un TDM qu'avec un TB (Dienes, Hammen, Henry, Cohen, & Daley, 2006; Hammen, Henry, & Daley, 2000). Ainsi, l'adversité précoce pourrait favoriser la survenue des troubles de l'humeur à travers son action sur l'axe HHS.

D'autant plus vrai lorsque des facteurs héréditaires sont en jeu, l'environnement dans lequel un enfant grandit a donc un impact majeur sur son développement. Toutefois, les liens causaux entre l'adversité précoce et le développement subséquent des troubles de l'humeur sont encore mal compris, puisque la question de savoir quelle expérience survient avant l'autre demeure irrésolue à ce jour. Par exemple, certaines études montrent que les parents des enfants bipolaires ont des pratiques parentales caractérisées par des attitudes hostiles, critiques ou de sur-implication, qui peuvent avoir pour conséquences des pratiques éducatives inadéquates et adverses (l'adversité vécue entraînerait le développement du TB chez l'enfant). À l'inverse, les enfants bipolaires présentent divers troubles comportementaux comorbides, qui peuvent

mener leurs parents à avoir des pratiques parentales inadéquates (le TB entraînerait la survenue d'expériences adverses). Enfin, la présence de psychopathologies chez les parents confère à la fois un risque génétique de transmission du TB, mais également favorise la création d'un environnement adverse par le fait même des symptômes cliniques et de leurs comorbidités (Etain, Henry, Bellivier, Mathieu, & Leboyer, 2008). En regard au TDM, les attitudes parentales dysfonctionnelles observées chez des parents dépressifs, telles que des pratiques hostiles et coercitives, des attitudes négatives et critiques envers l'enfant ou un faible niveau de soutien social, ont été liées au développement subséquent d'un TDM, mais aussi de troubles externalisés, chez leur enfant. Les auteurs mettent également en évidence que les enfants vivant avec un parent dépressif, à travers les mécanismes d'apprentissage par l'imitation, l'observation et le renforcement, vont intérioriser et reproduire les comportements, les affects et les cognitions négatives inhérents au TDM observés chez leur parent. Par conséquent, ces enfants auront tendance à avoir recours à des stratégies de résolution de problèmes ou de régulation émotionnelle inefficaces, une estime de soi plus faible et plus négative, ainsi que des compétences interpersonnelles et sociales inadéquates, ce qui leur confèrent alors une vulnérabilité cognitive au développement de symptômes dépressifs, s'ajoutant au risque génétique et environnemental de développer un TDM (Goodman, 2007).

En somme, il est évident que les enfants qui ont vécu de l'adversité ou dont un des parents souffre de trouble de l'humeur ne développeront pas tous eux-mêmes un trouble de l'humeur au cours de leur vie. Toutefois, il semble primordial de parvenir à identifier le plus tôt possible ceux qui sont le plus à risque de s'orienter vers une trajectoire développementale pathologique, afin de prévenir l'émergence des troubles et leurs conséquences inéluctables. De plus en plus d'études se consacrent à l'identification de marqueurs précoces du TDM et du TB. Pris isolément, chacun de ces facteurs de risque n'est pas spécifique aux troubles de l'humeur et leur valeur prédictive est donc limitée. L'origine multifactorielle des troubles de l'humeur apparaît donc évidente et elle pourrait avoir comme point d'ancrage des altérations des mécanismes de régulation émotionnelle.

1.3 La dysrégulation émotionnelle comme vecteur de risque des troubles de l'humeur

Dans le contexte de la dépression majeure, les études s'accordent pour démontrer que les affects négatifs sont amplifiés, les affects positifs apparaissent diminués et la motivation à rechercher des situations plaisantes est réduite, avec notamment une faible anticipation des récompenses futures et un plaisir diminué lors de l'obtention de récompenses (Forbes & Dahl, 2005). À l'inverse, le trouble bipolaire est plutôt associé à une recherche excessive de plaisir, une motivation accrue et une réactivité exagérée aussi bien lors de l'anticipation que lors de l'obtention de récompenses (Gruber, 2011). L'ensemble de ces caractéristiques cliniques suggère une altération de la régulation émotionnelle, définie par l'ensemble des mécanismes visant l'achèvement de comportements adaptés, par la mise en place, le maintien et la modulation des réponses émotionnelles (Forbes & Dahl, 2005). La dysrégulation émotionnelle, caractéristique cardinale des troubles de l'humeur, pourrait découler d'une altération du système des récompenses, aboutissant à l'expression des symptômes dépressifs ou bipolaires, et qui serait possiblement présente avant même la survenue des premiers symptômes thymiques.

3. Le circuit des récompenses

3.1 Fonctionnement général

C'est en mettant au point une ingénieuse expérience basée sur le concept du renforcement positif que les psychologues Olds et Milner (1954) ont découvert les prémises du circuit des récompenses. Équipés d'électrodes implantées dans différentes régions du cerveau, des rats pouvaient stimuler eux-mêmes les régions en question en appuyant sur un levier. Dépendamment de l'endroit où étaient placées les électrodes, les rats étaient capables de s'auto-stimuler sans s'arrêter. C'est ainsi qu'ont débuté plusieurs décennies de travaux visant à identifier les « centres cérébraux du plaisir » et à comprendre le fonctionnement de ce circuit des récompenses.

Le circuit des récompenses est ce système qui guide un vaste éventail de nos comportements, en allant de la recherche de satisfaction de nos besoins primaires jusqu'aux

prises de décision les plus complexes, en passant par la motivation et les apprentissages (Camara, Rodriguez-Fornells, Ye, & Münte, 2009). Ainsi, nos comportements orientés vers un but se basent sur la recherche de récompenses en étant modulés par divers facteurs tels que l'apprentissage, le renforcement ou encore l'addiction, et ce, dans le but ultime de maximiser les récompenses et de réduire au minimum la possibilité de résultats négatifs (Camara et al., 2009). Ernst et collaborateurs (2009) envisagent de définir le concept de récompense à différents niveaux. Tout d'abord, dans une perspective émotionnelle, une récompense est considérée comme un élément source de sentiments positifs du fait de ses propriétés hédoniques. À un niveau motivationnel, la récompense peut être vue comme un élément qui va provoquer un comportement d'approche, à l'inverse d'une punition qui entraînera plutôt un comportement de retrait et d'évitement. Enfin, à partir des notions de renforcement et d'apprentissage, une récompense peut s'interpréter comme un élément source de renforcement positif dans la mesure où elle va augmenter la probabilité que se produisent des comportements précédemment renforcés ou récompensés, par opposition aux punitions qui auront l'effet inverse, c'est-à-dire un effet de renforcement négatif entraînant une diminution de l'incidence des comportements précédents. Ainsi, dans la vie de tous les jours, nous portons attention à tous les éléments de notre environnement et aux comportements qui pourraient être sources de potentielles récompenses ou de résultats négatifs. Dans notre quête permanente de recherche de plaisir, nous nous basons ainsi sur les rétroactions que nous recevons suite à nos agissements afin de moduler nos comportements futurs (Camara et al., 2009). C'est ainsi, par exemple, que nous apprenons que manger du chocolat peut être source de plaisir, mais que toucher un plat brûlant est à éviter, car cela entraîne un résultat négatif de douleur. Chaque comportement motivé dans lequel nous nous engageons peut se décomposer en plusieurs étapes successives, à savoir l'évaluation de la situation ou des stimuli, la formation de préférence, l'exécution de l'action, l'anticipation du résultat et la réponse face à la rétroaction (Ernst, Pine, & Hardin, 2006). Cette spirale dynamique est modulée par l'apprentissage et la motivation, dans la mesure où les rétroactions obtenues et nos réactions face à celles-ci nous fournissent des informations par rapport à la valeur positive ou négative des stimuli et influencent nos décisions futures et donc nos agissements (Ernst et al., 2006).

Le circuit des récompenses englobe un ensemble de structures corticales et sous-corticales, impliquées à différents niveaux dans le traitement des récompenses. Reposant principalement sur la voie dopaminergique méso-cortico-limbique (confère Figure 1), ce système forme une boucle complexe mettant en interaction plusieurs structures cérébrales et transmetteurs neurochimiques (Camara et al., 2009).

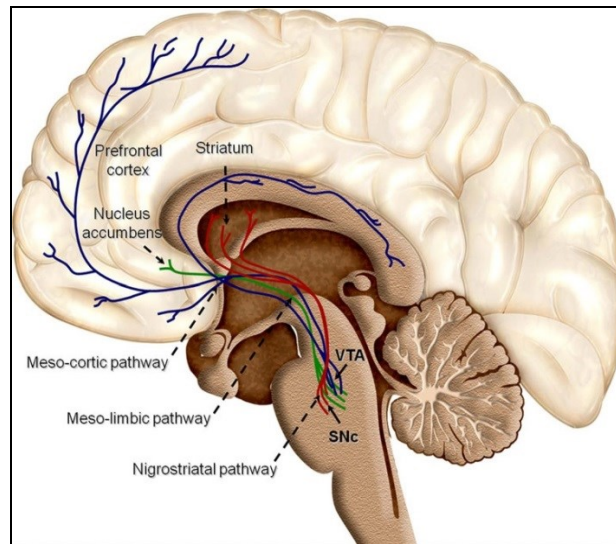


Figure 1. Voie dopaminergique méso-cortico-limbique (Arias-Carrion, Stamelou, Murillo-Rodriguez, Menendez-Gonzalez, & Poppel, 2010).

Dans ce système, certaines régions jouent des rôles majeurs lors de l'anticipation et de l'obtention de récompenses et de punitions, qui sont les phases auxquelles nous nous intéressons dans cette thèse. Ainsi, le striatum (noyau accumbens, noyau caudé et putamen), impliqué dans la détection et le traitement immédiat des récompenses anticipées ou obtenues et dans une moindre mesure des punitions (Camara, Rodriguez-Fornells, & Munte, 2008; Delgado, Nystrom, Fissell, Noll, & Fiez, 2000; Knutson, Fong, Adams, Varner, & Hommer, 2001; Leppänen, 2006; Schultz, 2000), joue le rôle clé de relais entre de nombreuses structures frontales et limbiques notamment par l'intermédiaire du noyau accumbens (Camara et al., 2009). Les différentes régions du cortex préfrontal sont impliquées dans la régulation émotionnelle. Plus précisément parmi celles-ci, le cortex préfrontal (CPF) médial, incluant le cortex cingulaire antérieur (CCA; Aire de Brodmann AB 24, 32) et le pôle frontal médial (AB

10), interviennent dans la supervision/surveillance des conflits de réponse à venir dans les contextes d'anticipation de gains ou de punitions incertains, dans la détection d'erreur lors de l'obtention ou de l'omission de récompenses attendues, ainsi que dans la représentation des états internes. Le cortex orbitofrontal (COF; AB 11, 47) supporte l'apprentissage des associations entre les stimuli et leurs conséquences positives ou négatives, ainsi que la représentation des valeurs des récompenses et des punitions obtenues. (Breiter, Aharon, Kahneman, Dale, & Shizgal, 2001; Bush et al., 2002; Hare, O'Doherty, Camerer, Schultz, & Rangel, 2008; Knutson, Bhanji, Cooney, Atlas, & Gotlib, 2008; Knutson, Fong, Bennett, Adams, & Hommer, 2003; Konarski et al., 2008; O'doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, & Andrews, 2001). D'autres régions sont également impliquées dans le traitement des récompenses et des punitions, de manière moins spécifique. Parmi celles-ci, l'hippocampe et l'amygdale interviennent dans le traitement de l'information émotionnelle, notamment menaçante, afin de permettre un comportement adapté, en étant respectivement spécialisés dans les aspects mnésiques et dans le traitement des émotions négatives (i.e. la peur). Le CPF dorsolatéral (AB 9, 46) joue un rôle majeur dans la régulation de la réponse émotionnelle par l'exercice d'un contrôle cognitif modulateur (Konarski et al., 2008). Enfin, le cortex cingulaire postérieur (CCP), impliqué dans l'évaluation des stimuli ayant une valence émotionnelle saillante (Maddock, 1999), fait partie du réseau « mode par défaut » associé au traitement centré sur soi durant l'état de repos (« self-referential processing ») (Brewer et al., 2011; Lois, Linke, & Wessa, 2014).

Chez l'adulte, tel que décrit ci-dessus, les études investiguant le circuit des récompenses rapportent des activations du striatum, plus marquées lors de l'anticipation et de l'obtention de gains que de pertes (Breiter et al., 2001; Delgado et al., 2000; Elliott, Newman, Longe, & Deakin, 2003; Ernst, Nelson, et al., 2004; Ernst & Paulus, 2005; Knutson et al., 2001; Liu et al., 2007; Spreckelmeyer et al., 2009; Yacubian et al., 2006). Concernant les régions frontales, des activations du CCA, du COF, du CPF médial et dorsal sont rapportées, lors des phases d'anticipation et d'obtention de gains et de pertes (Breiter et al., 2001; Critchley, Mathias, & Dolan, 2001; Dillon et al., 2008; Elliott, Agnew, & Deakin, 2008, 2010; Ernst, Nelson, et al., 2004; Knutson et al., 2001; Knutson et al., 2003; Liu et al., 2007; O'doherty et al., 2001; Yacubian et al., 2006).

D'une manière générale, la plupart des études n'ont pas investigué simultanément les phases d'anticipation et d'obtention, en utilisant à la fois des récompenses et des punitions. De plus, davantage d'études se sont consacrées à l'exploration du fonctionnement face aux récompenses, au détriment des punitions. Les avancées de notre compréhension du circuit des récompenses ont été opérationnalisées par l'utilisation de diverses tâches, telles que des tâches de pari (i.e., deviner la valeur d'une carte), de prise de décision (i.e., roue de la fortune) ou de temps de réaction (i.e., anticipation et obtention dépendant de la vitesse motrice). Ces tâches impliquent des renforçateurs variés (i.e. argent, points, images...), de valeurs plus ou moins élevées et apparaissant avec des probabilités plus ou moins certaines (Bjork et al., 2004; Forbes et al., 2010; Galvan et al., 2006; Gotlib et al., 2010; Knutson et al., 2001). Ainsi, l'ensemble de ces éléments disparates peut mener à des résultats inconsistants entre les études, de par la diversité des processus impliqués dans les tâches. Par conséquent, il demeure peu clair de savoir si certaines structures cérébrales sont davantage impliquées dans l'anticipation que dans l'obtention, et davantage dans le traitement des récompenses que des punitions. Toutefois, bien que l'implication de l'ensemble des structures du réseau ait été démontrée lors de l'anticipation et de l'obtention de récompenses et de punitions, il semblerait que le striatum et le CCA soient préférentiellement recrutés lors de l'anticipation et l'obtention de récompenses, tandis que le CPF médial et le COF semblent plutôt actifs lors de la phase d'obtention de récompenses et de punitions (Dillon et al., 2008; Knutson et al., 2001). Aussi, le COF latéral semble plutôt impliqué dans le traitement des stimuli négatifs, tandis que le COF médial serait plutôt dédié au traitement des stimuli positifs (Liu et al., 2007; O'doherty et al., 2001).

3.2 Différences et similarités entre l'adulte et l'adolescent

L'adolescence est une période bien connue de grands changements développementaux. Parmi les transformations comportementales observées, la recherche de sensations plaisantes et l'augmentation des comportements pouvant mener à l'obtention de récompenses très fortes mais ayant des conséquences potentiellement négatives et risquées sont au premier plan (Forbes & Dahl, 2005). Pour expliquer la survenue de tels comportements, deux modèles ont

été proposés. Le premier repose sur l'idée que le circuit des récompenses et le niveau de motivation seraient plus faibles chez les adolescents, ce qui les entrainerait à s'engager dans une recherche de récompenses et une prise de risque plus intenses afin de parvenir par compensation à ressentir un niveau de plaisir équivalent à celui de l'adulte (Bjork et al., 2004). Le deuxième modèle, à l'inverse, explique les comportements des adolescents par un circuit des récompenses hyperactif, qui leur procurerait une hypersensibilité aux récompenses les entrainant vers des comportements intenses de recherche de fortes récompenses et de prise de risque (Galvan, 2010). Cette deuxième hypothèse, plus largement soutenue par la littérature, a permis l'élaboration d'un modèle triadique postulant que l'équilibre entre le système d'approche basé sur les récompenses (sous-tendu par le striatum), le système d'évitement basé sur les punitions (sous-tendu par l'amygdale) et le système superviseur (sous-tendu par le CPF médial) garantirait des comportements motivés adaptés (confère Figure 2; Ernst et al., 2006). Ce modèle propose que, contrairement à l'adulte chez qui les trois systèmes seraient équilibrés, l'adolescent démontrerait un système d'approche prédominant au détriment du système d'évitement, supplantés par un système superviseur pas encore suffisamment mature pour exercer un contrôle cognitif adéquat.

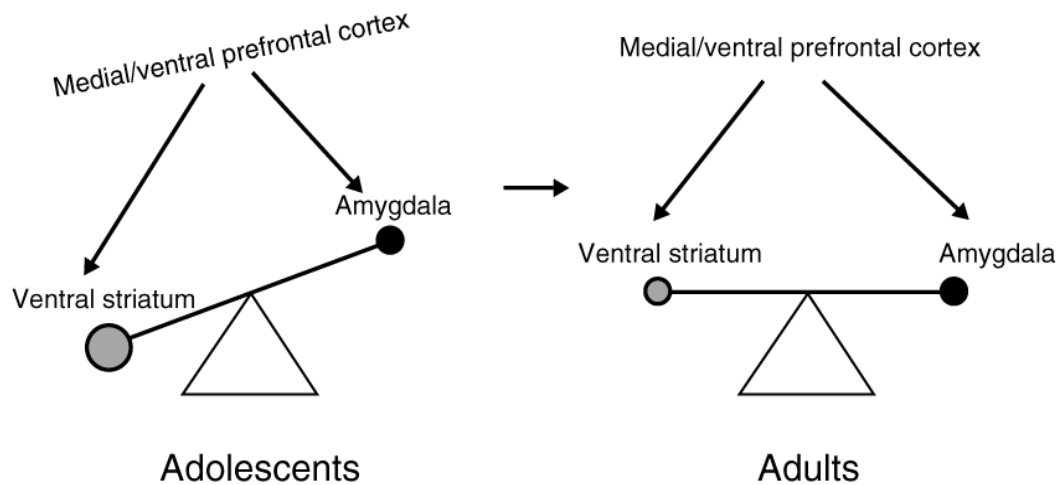


Figure 2 : Modèle triadique des comportements motivés (Ernst et al., 2006).

Dans un espoir d'uniformité, Bjork et collaborateurs (2010) suggèrent toutefois que les deux modèles ne sont pas incompatibles. En effet, il est possible que, dépendamment du contexte, les adolescents soient plus ou moins motivés à obtenir des récompenses. Par exemple, ils peuvent être davantage incités à obtenir des résultats positifs dans un contexte attractif (i.e. gagner 10\$ en faisant une course de voiture), mais moins motivés lorsqu'un effort important doit être fourni pour obtenir une récompense (i.e. gagner 10\$ en faisant du ménage). En prenant en considération l'immaturation du contrôle cognitif à cette période développementale, l'importance accordée au contexte pourrait expliquer l'aspect motivationnel des comportements risqués typiques de l'adolescence.

L'investigation du fonctionnement du circuit des récompenses chez les adolescents en bonne santé révèle le recrutement du même circuit que chez les adultes sains. En effet, les études retrouvent des activations dans les mêmes régions cérébrales que chez l'adulte (Bjork et al., 2010; Bjork et al., 2004; Ernst et al., 2005; Ernst, Romeo, & Andersen, 2009; Galvan et al., 2006; May et al., 2004; van Leijenhorst, Crone, & Bunge, 2006). Toutefois, les adolescents recrutent les différentes structures du réseau avec des intensités plus ou moins fortes, par rapport aux adultes. Ainsi, certaines études ont mis en évidence que les jeunes démontraient des activations du striatum plus faibles que les adultes lors de l'anticipation de gains et de pertes, mais similaires lors de l'obtention de gains. Lors de l'anticipation de gains et de pertes, et lors de l'obtention de pertes, des activations du CCA étaient observées seulement chez les adultes, mais pas chez les adolescents. S'appuyant sur les modèles développementaux décrits ci-dessus, ceci a été interprété par un système de récompenses plus faible et soumis à un contrôle cognitif moins développé, entraînant les jeunes à prendre davantage de risques en recherchant des récompenses plus élevées pour compenser leur faible activité striatale (Bjork et al., 2010; Bjork et al., 2004). À l'inverse, en utilisant des tâches plus attrayantes impliquant une prise de décision, d'autres études ont démontré des activations du striatum plus élevées chez les jeunes que chez les adultes lors de l'obtention de récompenses, suggérant une plus grande réactivité motivationnelle chez les adolescents lorsque le degré de risque augmente, et donc une plus grande attractivité envers la recherche de récompenses (Galvan et al., 2006). Durant l'obtention de gains ou de pertes, les adolescents activaient

davantage le CCA, impliqué lors de conflits, que les adultes (Ernst et al., 2005). En étudiant des enfants plus jeunes (i.e. 9-12 ans), Van Leijenhorst et collaborateurs (2006) ont montré que ces derniers activaient plus fortement le COF que les adultes lors de l'obtention de pertes. En procédant à une étude développementale, Galvan et collaborateurs (2006) précisent d'ailleurs que les adolescents activeraient le striatum de la même façon que les adultes mais avec une intensité plus forte, tandis qu'ils auraient des patterns d'activité du COF plutôt similaires aux enfants, suggérant ainsi une maturation du système débalancée.

Ainsi, en prenant en considérant les aspects développementaux, le circuit neuronal des récompenses s'avère fonctionner de manière similaire chez les adultes et chez les jeunes en bonne santé. Cependant, il semblerait que les troubles de dépression majeure et bipolaires aient un impact sur le fonctionnement de ce circuit, et il serait même possible que des atteintes existent de manière précoce chez les personnes à risque de développer ces troubles.

4. Altérations associées aux troubles de l'humeur et au risque de troubles de l'humeur

4.1 Études comportementales

4.1.1 Chez les adultes et adolescents avec ou à risque de TDM

Chez les adultes souffrant de dépression majeure, divers déficits ont été mis en évidence concernant le traitement émotionnel, et plus récemment, en ce qui concerne le traitement des récompenses. En effet, en plus d'être moins attirés par les récompenses (Eshel & Roiser, 2010) et d'anticiper avec moins d'enthousiasme les gains monétaires (McFarland & Klein, 2009), les adultes dépressifs sont plus lents à répondre aux stimuli négatifs (Surguladze et al., 2005) et à identifier parmi plusieurs, le stimulus associé à la récompense dont la magnitude est la plus élevée (Pizzagalli, Iosifescu, Hallett, Ratner, & Fava, 2008). À plusieurs reprises, il a été noté qu'à l'inverse des sujets contrôles qui répondent généralement plus rapidement aux stimuli positifs qu'aux négatifs ou neutres, les adultes avec dépression majeure ne modulent pas leur vitesse de réponse selon le type de stimuli (Epstein et al., 2006; Pizzagalli et al., 2009). En outre, ils ont des difficultés à moduler leurs comportements en fonction des renforcements précédents, avec notamment de faibles capacités à maintenir un

biais de réponse envers les stimuli associés aux récompenses de magnitudes les plus élevées et à tenir compte des résultats négatifs pour améliorer leurs performances (Eshel & Roiser, 2010; Liu et al., 2011).

Chez les jeunes souffrant de dépression majeure, très peu d'études se sont intéressées aux processus de récompenses. Néanmoins, il a été mis en évidence que l'introduction de récompenses dans une tâche antisaccadique avait peu d'influence sur les capacités d'inhibition cognitive, alors que cela a un effet positif chez les jeunes contrôles (Hardin, Schroth, Pine, & Ernst, 2007; Jazbec, McClure, Hardin, Pine, & Ernst, 2005). Parmi les études effectuées, la seule s'étant intéressée aux processus d'anticipation de récompenses a utilisé une tâche où les phases d'anticipation et de prise de décision sont confondues. Sur cette tâche, les temps nécessaires pour prendre une décision et la qualité des décisions sont équivalents entre les jeunes dépressifs et les jeunes contrôles (Forbes et al., 2006). De plus, les jeunes dépressifs, tout comme les contrôles, ont tendance à répondre moins rapidement suite à l'obtention de pertes que de gains (Forbes et al., 2006). Par contre, lorsqu'ils doivent prendre une décision en contexte de probabilité élevée de gagner, les jeunes dépressifs semblent avoir des difficultés à choisir les options les plus avantageuses, c'est-à-dire à sélectionner plus souvent les options associées à des gains de magnitude élevée que les options associées à des gains de faible magnitude (Forbes, Shaw, & Dahl, 2007).

Au sein de la population adulte à risque, les études ayant investigué le risque de développer une dépression majeure se sont attardées à évaluer des individus en bonne santé présentant des niveaux élevés de symptômes dépressifs ou d'anhédonie. Chez les adolescents, la stratégie privilégiée repose sur l'évaluation de jeunes en bonne santé dont les parents souffrent de dépression majeure. Extrêmement peu d'études se sont centrées de manière spécifique sur les processus de récompenses dans ces populations à risque, d'où la nécessité de s'appuyer sur les études ayant investigué le fonctionnement émotionnel plus global. Chez les adultes à risque de dépression majeure, une étude portant sur les habiletés de catégorisation émotionnelle montre qu'ils sont plus lents à catégoriser des stimuli positifs et négatifs que les sujets contrôles (Mannie, Bristow, Harmer, & Cowen, 2007). Les quelques études qui se sont intéressées au traitement des récompenses ont surtout porté sur la phase d'obtention de

récompenses, et montrent que, similairement aux adultes dépressifs, les adultes à risque ont des difficultés à maintenir à travers le temps un biais de réponse envers les stimuli dont la magnitude des récompenses associées est la plus élevée, et ont tendance à se désintéresser rapidement des stimuli récompensant (Liu et al., 2011). De plus, ils apparaissent plus sensibles aux pertes d'argent (Henriques, Glowacki, & Davidson, 1994), avec une tendance à les évaluer comme plus aversives que ne le jugent les individus contrôles (Layne, Gross, & Buckley, 1980).

Chez les adolescents à risque de dépression majeure, peu d'études ont évalué le fonctionnement du système de récompenses. Cependant, en plus de démontrer moins d'affects positifs au cours de leur développement (Olino, Lopez-Duran, et al., 2011) et de présenter un biais mnésique (Miles, MacLeod, & Pote, 2004) et attentionnel (Joormann, Talbot, & Gotlib, 2007) envers les stimuli négatifs, les jeunes à risque interprètent les stimuli ambigus plus négativement que ne le font les jeunes contrôles (Dearing & Gotlib, 2009). La seule étude ayant spécifiquement évalué le traitement des récompenses met en évidence que les filles à risque ont des temps de réaction et des taux de réussite similaires à ceux des filles contrôles sur une tâche d'anticipation de récompenses monétaires (Gotlib et al., 2010). Les conclusions négatives de cette unique étude ne nous permettent cependant pas de nous prononcer sur l'existence ou non d'une altération des comportements d'anticipation des récompenses chez les jeunes à risque.

De manière générale, les jeunes et des adultes atteints ou à risque de dépression majeure présentent des difficultés en ce qui a trait au traitement des stimuli émotionnels, avec une hyporéactivité aux stimuli positifs tels que les récompenses, ainsi qu'une sensibilité accrue aux stimuli négatifs.

4.1.2 Chez les adultes et les adolescents avec ou à risque de TB

Les études examinant spécifiquement les processus de récompenses chez les adultes bipolaires étant rares, il est nécessaire de porter notre attention sur le fonctionnement émotionnel au sens large. Ainsi, pour les tâches émotionnelles n'impliquant pas les processus de récompenses (i.e., go/no-go avec stimuli positifs et négatifs), comme pour les tâches

incluant ces processus (i.e., tâches de récompense monétaire ou de prise de décision), les adultes bipolaires ont des difficultés à choisir les meilleures options, commettent davantage d'erreurs lorsqu'ils doivent sélectionner un stimulus parmi plusieurs, et ont besoin de plus de temps pour répondre aux cibles positives et négatives et pour prendre des décisions, par rapport aux adultes contrôles (Abler, Greenhouse, Ongur, Walter, & Heckers, 2008; Rubinsztein, Michael, Underwood, Tempest, & Sahakian, 2006). En outre, Abler et collaborateurs (2008) observent que, contrairement aux individus contrôles qui répondent plus rapidement aux récompenses de magnitude élevée que faible, les adultes bipolaires n'adaptent pas leur vitesse de réaction en fonction de la magnitude des gains anticipés, répondant aussi rapidement pour des gros que des petits gains. Par ailleurs, ils ont des difficultés à tenir compte des renforcements précédents pour maximiser les récompenses qu'ils reçoivent et à différencier les stimuli récompensant des neutres (Pizzagalli, Goetz, Ostacher, Iosifescu, & Perlis, 2008; Roiser et al., 2009).

Chez les jeunes souffrant de trouble bipolaire, la majorité des travaux effectués a porté sur des tâches émotionnelles n'impliquant pas les processus de récompenses de façon spécifique. D'une manière générale, des temps de réaction variables/allongés et/ou des taux de réussite plus faibles sont rapportés chez les jeunes bipolaires, par rapport aux jeunes contrôles, lors de tâches attentionnelles avec interférence (Brotman, Rooney, Skup, Pine, & Leibenluft, 2009), durant des tâches de rapidité impliquant des stimuli positifs et négatifs (Rich, Brotman, et al., 2010) et durant des tâches cognitives où des gains et des pertes monétaires sont introduits (Rich, Holroyd, et al., 2010; Rich et al., 2007). Il a été mis en évidence que l'introduction de récompenses dans une tâche antisaccadique n'améliore pas leurs capacités d'inhibition cognitive, contrairement aux jeunes contrôles (Mueller et al., 2010). Par ailleurs, les études s'étant intéressées spécifiquement au système de récompenses se sont surtout centrées sur les phases d'obtention de récompenses et de prise de décision. Sur ces tâches de type Wisconsin Card Sorting Test où des gains et des pertes monétaires sont introduits selon la performance, les jeunes bipolaires démontrent des difficultés à adapter leur comportement en fonction des renforcements reçus (Dickstein et al., 2009; Dickstein et al., 2007). De plus, Ernst et collaborateurs (2004) ont montré lors d'une tâche de prise de décision, que les jeunes bipolaires sont moins confiants lorsqu'ils font un choix risqué, et qu'ils apparaissent plus

satisfaits que les jeunes contrôles lorsqu'ils gagnent et plus insatisfaits lorsqu'ils ne gagnent pas. Enfin, la seule étude ayant investigué l'anticipation de gains et pertes monétaires a mis en évidence des temps de réaction plus rapides chez les adolescents bipolaires en réponse aux gains potentiels, et équivalents en réponse aux pertes potentielles, comparés aux jeunes contrôles (Singh et al., 2013).

Le risque de développer un trouble bipolaire a principalement été étudié à l'aide d'adultes présentant un score élevé de symptômes maniaques (Gruber & Johnson, 2009). Chez les adolescents, la méthode privilégiée pour étudier ce risque est la présence de trouble bipolaire parental. Très peu d'études ont investigué les liens entre le risque de développer un trouble bipolaire et le système des récompenses. Cependant, l'investigation du fonctionnement émotionnel des adultes à risque met en évidence un profil similaire à celui des adultes souffrant de trouble bipolaire. Les seules études s'étant intéressées à l'influence des récompenses sur le comportement d'adultes à risque montrent qu'un niveau élevé de symptômes maniaques est associé avec des comportements élevés de recherche d'émotions positives et de récompenses (Gruber & Johnson, 2009), ainsi qu'une réactivité et des attentes positives exagérées après avoir reçu une récompense (Johnson, Ruggero, & Carver, 2005).

Chez les jeunes à risque de trouble bipolaire, la seule étude s'étant attardée à investiguer le traitement des récompenses a rapporté des temps de réaction et de taux de réussite similaires aux jeunes contrôles (Singh et al., 2014). Toutefois, sur des tâches impliquant une dimension cognitive, à l'instar des déficits observés chez les jeunes et les adultes bipolaires, les jeunes à risque ont des temps de réaction allongés lors de tâches attentionnelles avec interférence et lors d'épreuves de type Stroop impliquant des stimuli à valence négative (Brotman et al., 2009; Gotlib, Traill, Montoya, Joormann, & Chang, 2005), ainsi qu'un biais mnésique envers les stimuli négatifs (Gotlib et al., 2005). Similairement aux jeunes bipolaires, des difficultés à identifier des émotions positives et négatives ont aussi été observées chez les jeunes à risque (Brotman et al., 2008).

Ainsi, les adolescents et des adultes bipolaires et à risque de trouble bipolaire présentent des difficultés au niveau de leurs profils émotionnels, notamment une hyperréactivité envers les stimuli positifs et une hypersensibilité envers les stimuli négatifs.

4.2 Études en imagerie structurale

Jusqu'à la fin de la vingtaine, le cerveau subit d'importants changements développementaux, dont une grande partie survient pendant la période critique de l'adolescence. Il nous a paru important, dans le cadre de cette thèse, de présenter un bref aperçu du déroulement de la maturation cérébrale à l'adolescence. Tout d'abord, le volume cérébral total atteint son maximum vers l'âge de 14,5 ans chez les garçons et de 11,5 ans chez les filles. Plus spécifiquement, les volumes de matière blanche et de matière grise suivent des trajectoires inversées. En effet, le volume de matière blanche augmente progressivement avec l'âge depuis l'enfance et ne commence à décroître qu'à partir de la trentaine. Le volume de matière grise suit plutôt une courbe en U inversé, dont les pics surviennent à différents âges selon les régions cérébrales. Les régions primaires unimodales semblent atteindre leur pic maximum en premier, suivies des régions associatives hétéromodales telles que le CPF dorsolatéral. Dans le lobe frontal, le volume de matière grise augmente jusqu'à 12,1 ans chez les garçons et 11 ans chez les filles, avant de diminuer jusqu'à la fin de la vingtaine. Concernant la matière grise des structures sous-corticales, le volume du noyau caudé augmente jusqu'à l'âge de 10 ans chez les garçons et 7,5 ans chez les filles (Lenroot & Giedd, 2006). L'amygdale et l'hippocampe semblent atteindre leur volume maximal de matière grise entre 9 et 20 ans (Goddings et al., 2014; Hu, Pruessner, Coupé, & Collins, 2013; Mills, Goddings, Clasen, Giedd, & Blakemore, 2014; Uematsu et al., 2012; Wierenga et al., 2014).

Bien qu'une littérature très abondante existe concernant les données volumétriques chez les adultes dépressifs ou bipolaires, les résultats sont très inconsistants, voire contradictoires, entre les différentes études. Dans ce contexte, il est donc nécessaire de prendre en compte différentes variables confondantes permettant d'expliquer l'origine de telles différences. Tout d'abord, les études incluent des patients non médicamenteux et d'autres soumis à différentes catégories de médications. Certaines d'entre elles, de par leurs propriétés

neurotrophiques (i.e., liées à la croissance des tissus neuronaux), ont des effets notables sur le volume des structures cérébrales. Ainsi, selon la durée du traitement, la combinaison de plusieurs molécules et l'efficacité médicamenteuse, les données volumétriques pourront varier d'une étude à l'autre (Hamilton, Siemer, & Gotlib, 2008; Kempton, Geddes, Ettinger, Williams, & Grasby, 2008). Par ailleurs, le TDM et le TB sont des troubles dont la présentation des symptômes cliniques peut grandement varier d'un patient à l'autre, possiblement en lien avec l'hétérogénéité des atteintes volumétriques. De plus, l'âge auquel le trouble est apparu, l'âge actuel, le genre, le nombre d'épisodes thymiques vécus, la présence de troubles associés, ainsi que les tailles de groupe et les différentes méthodologies utilisées, sont tout autant de facteurs confondants, qu'il est nécessaire de prendre en compte pour expliquer les résultats discordants de la littérature (Agarwal, Port, Bazzocchi, & Renshaw, 2010; Chen et al., 2004; Serafini et al., 2014; Videbech & Ravnkilde, 2004; Yucel et al., 2008). Par conséquent, le recours à des groupes de population à risque de troubles de l'humeur apparaît encore plus pertinent, puisque cela permet de supprimer un grand nombre de ces variables confondantes. Toutefois, il est à noter que même dans ce contexte, les résultats peuvent être contradictoires, notamment en raison de la définition donnée du risque de développer un trouble de l'humeur (i.e., présence de symptômes sous-cliniques, trouble présent chez un parent/enfant/jumeaux/fratrie...), de la présence de psychopathologies autres que les troubles de l'humeur dans les échantillons d'individus à risque (i.e., troubles anxieux, trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité...) ou de la présence de traitements médicamenteux (Nery, Monkul, & Lafer, 2013; Noga, Vladar, & Torrey, 2001; Singh, Delbello, Adler, Stanford, & Strakowski, 2008).

Malgré ces inconsistances, nous avons tenté d'établir le profil des altérations structurelles liées d'une part à la dépression majeure et au risque de dépression majeure, et d'autre part au trouble bipolaire et au risque de le développer, chez les adultes et les adolescents. Dans un souci de concision et de clarté, seules les tendances générales des altérations structurelles sont rapportées dans les sections suivantes.

4.2.1 Chez les adultes et adolescents avec ou à risque de TDM

Les études structurales réalisées chez les adultes et les adolescents souffrant de TDM rapportent des altérations au niveau du volume, de l'épaisseur et de la surface corticales des différentes régions cérébrales impliquées dans le traitement émotionnel. D'une manière générale, les adultes dépressifs démontrent des réductions du volume, de l'épaisseur et de la surface corticales dans le CPF/COF/CCA (e.g. (Bora, Fornito, Pantelis, & Yücel, 2012; Canu et al., 2015; Grieve, Korgaonkar, Koslow, Gordon, & Williams, 2013; Peng et al., 2015; Treadway et al., 2015). À l'inverse, l'épaisseur et la surface corticales du CCP semblent plus élevées chez les adultes dépressifs (Eijndhoven et al., 2013; Peng et al., 2015). Chez les adolescents dépressifs, aucune différence n'est généralement rapportée concernant le volume et la surface corticale du CPF/COF (Chen et al., 2008; MacMaster, Carrey, Langevin, Jaworska, & Crawford, 2014; Reynolds et al., 2014), tandis que le volume du CCA semble diminué (MacMaster et al., 2014; Pannekoek et al., 2014). À l'inverse, l'épaisseur corticale du CPF/COF/CCA semble plus élevée chez des adolescents de 17 ans (Reynolds et al., 2014) et diminuée chez les enfants dont la dépression a débuté à l'âge préscolaire (Marrus et al., 2015). Concernant les régions sous-corticales, les adultes et les jeunes dépressifs démontrent généralement un volume diminué dans le striatum (e.g. (Grieve et al., 2013; Matsuo et al., 2008; Shad, Muddasani, & Rao, 2012), ainsi que dans l'hippocampe (e.g. (Arnone, McIntosh, Ebmeier, Munafò, & Anderson, 2012; Suzuki et al., 2013)). Enfin, aucune différence n'est généralement rapportée pour le volume de l'amygdale (e.g. (Arnone et al., 2012; Pannekoek et al., 2014)).

Chez les individus à risque de dépression majeure, en particulier chez les adolescents, très peu d'études ont investigué les changements anatomiques cérébraux. Chez les adultes à risque du fait d'avoir un parent dépressif du premier ou deuxième degré, les études rapportent des résultats inconsistants, avec un volume du CPF diminué (Amico et al., 2011) ou augmenté (Romanczuk-Seiferth et al., 2014). Le volume du CCA n'est généralement pas différent (Amico et al., 2011). À l'inverse, l'épaisseur corticale du CPF/CCA/CCP semble réduite (Peterson et al., 2009). Sur le plan des structures sous-corticales, aucune altération structurale du striatum n'est rapportée (Amico et al., 2011). Le volume de l'hippocampe apparaît réduit (Amico et al., 2011), tandis que le volume de l'amygdale semble augmenté (Boccardi et al.,

2010; Romanczuk-Seiferth et al., 2014). Chez les jeunes à risque de TDM, soit du fait de la présence de symptômes dépressifs sous-cliniques soit du fait de la présence d'une TDM chez un de leurs parents, une étude montre une réduction du volume du CCA chez les garçons (Boes, McCormick, Coryell, & Nopoulos, 2008), bien qu'une autre étude ne retrouve pas de différence (Yap et al., 2008). L'épaisseur corticale du CPF/CCA/CCP est généralement diminuée (Peterson et al., 2009; Sandman, Buss, Head, & Davis, 2015). Par ailleurs, la plupart des études n'a pas trouvé de différences volumétriques de l'hippocampe (Chai et al., 2015; Lupien et al., 2011; Yap et al., 2008). Par contre, le volume de l'amygdale est rapporté diminué (Chai et al., 2015; Yap et al., 2008) ou augmenté (Lupien et al., 2011). Aucune étude n'a investigué la surface corticale chez les personnes à risque de TDM.

4.2.2. Chez les adultes et adolescents avec ou à risque de TB

Parmi les adultes bipolaires, un volume et une épaisseur corticale diminués sont généralement rapportés dans le CPF/COF/CCA/CCP, tandis que la surface corticale semble inchangée dans ces structures (e.g. (Elvsåshagen et al., 2013; Foland-Ross et al., 2011; Oertel-Knöchel et al., 2015)). Chez les adolescents bipolaires, le volume du CPF/COF/CCA/CCP semble également diminué (e.g. (Adleman et al., 2012; Kaur et al., 2005; Lisy et al., 2011; Singh et al., 2012)). La seule étude ayant investigué l'épaisseur et la surface corticales chez les jeunes bipolaires démontre une diminution de l'épaisseur du cortex frontal, mais une surface équivalente (Janssen et al., 2014). Concernant les structures sous-corticales, les adultes et les adolescents bipolaires ont généralement un volume préservé du striatum (e.g. (Geller et al., 2009; Hwang et al., 2006)) et de l'hippocampe (e.g. (Baykara et al., 2012; Maller, Thaveenthiran, Thomson, McQueen, & Fitzgerald, 2014)). Le volume de l'amygdale est le plus souvent préservé chez les adultes bipolaires (e.g. (Maller et al., 2014; Qiu, Gan, Wang, & Sim, 2013)), tandis qu'il est généralement diminué chez les adolescents bipolaires (e.g. (Kalmar et al., 2009; Lisy et al., 2011)).

Chez les adultes à risque de trouble bipolaire, en vertu de la présence du trouble chez un de leur parent du premier degré (i.e., enfant/jumeaux/fratrie), les études rapportent généralement une augmentation du volume du CPF/COF (Eker et al., 2014; Hajek et al., 2013; Sariçiçek et al., 2015), tandis que le volume du CCA/CCP n'est pas différent (Hajek et al.,

2008; Hajek et al., 2010; Kempton et al., 2008; McIntosh et al., 2004). À l'inverse, l'épaisseur corticale du CPF/COF/CCA/CCP semble diminuée (Bootsman et al., 2015; Hulshoff Pol, van Baal, Schnack, & et al., 2012). Une surface corticale plus élevée du CCP est également rapportée (Bootsman et al., 2015). Sur le plan des structures sous-corticales, les études ne trouvent généralement pas de différences volumétriques du striatum, de l'hippocampe et de l'amygdale (e.g. (Andreas Bechdolf et al., 2012; Hajek et al., 2009a; Hajek et al., 2009b; Kempton et al., 2008). Chez les adolescents à risque de TB, soit du fait de la présence du trouble chez un parent du premier degré, soit du fait de la présence de symptômes sous-cliniques, très peu d'études ont été réalisées. Aucune différence concernant le volume du CPF/OFC/CCA/CCP n'est généralement rapportée (Bauer et al., 2014; Hajek et al., 2008; Hajek et al., 2010; Ladouceur et al., 2008; Paillere Martinot et al., 2014; Singh et al., 2008). Concernant les structures sous-corticales, aucune différence n'est observée au niveau du volume du striatum, de l'hippocampe et de l'amygdale (Bauer et al., 2014; Hajek et al., 2009a; Karchemskiy et al., 2011; Ladouceur et al., 2008; Singh et al., 2008; Sugranyes et al., 2015). Aucune étude n'a investigué l'épaisseur ou la surface corticales chez les jeunes à risque de trouble bipolaire.

Ainsi, malgré les nombreuses inconsistances observées dans la littérature, les régions fronto-limbiques semblent anatomiquement altérées chez les adultes et adolescents souffrant de TDM ou de TB, mais également chez les adultes et adolescents à risque de ces troubles. Ceci démontre l'existence d'altérations structurelles préalables à l'émergence des troubles de l'humeur, qui pourraient constituer des marqueurs de risque potentiels. En parallèle, des atteintes fonctionnelles sont également démontrées dans ces populations.

4.3 Études en imagerie fonctionnelle

4.3.1 Chez les adultes et adolescents avec ou à risque de TDM

Les premières études ayant investigué le système des récompenses chez les adultes dépressifs utilisaient des tâches émotives non-spécifiques aux processus de récompenses. Des activations plus faibles du striatum (Epstein et al., 2006; Lawrence et al., 2004; Surguladze et

al., 2005) et du CPF dorsolatéral (Lawrence et al., 2004), mais plus élevées du CPF ventromédial (Keedwell, Andrew, Williams, Brammer, & Phillips, 2005) ont été observées chez les adultes dépressifs lors de la présentation de stimuli positifs. Lors de la présentation de stimuli négatifs, des activations plus faibles du COF (Keedwell et al., 2005; Lawrence et al., 2004) et du CPF dorsolatéral (Epstein et al., 2006; Lawrence et al., 2004), ainsi que des activations plus élevées du CCA (Epstein et al., 2006) ont été montrées, en comparaison aux sujets contrôles.

Par la suite, les avancements en neurosciences ont permis le développement de tâches visant directement l'évaluation des processus de récompenses. Lors de l'anticipation de gains monétaires, certaines études ont observé des activations plus faibles du noyau caudé et du putamen (Pizzagalli et al., 2009; Smoski et al., 2009) chez les adultes dépressifs, tandis que d'autres études n'ont pas trouvé de différence au niveau du noyau accumbens (Knutson et al., 2008; Pizzagalli et al., 2009). Par ailleurs, des activations plus marquées du CPF dorsolatéral lors de l'anticipation de gains, du CPF médial lors de l'anticipation de pertes (Pizzagalli et al., 2009), et du CCA à la fois lors de l'anticipation de gains (Knutson et al., 2008) et de pertes monétaires (Pizzagalli et al., 2009) ont été observées chez les adultes dépressifs. Lors de la phase d'obtention, les sujets dépressifs ont des réponses striatales plus faibles aussi bien lors de l'obtention de gains (Knutson et al., 2008; Pizzagalli et al., 2009; Steele, Kumar, & Ebmeier, 2007) que de pertes monétaires (Smoski et al., 2009). De plus, les activations du noyau accumbens et du noyau caudé chez les adultes dépressifs sont équivalentes quelle que soit la valence de la récompense obtenue (gain, perte, nulle), alors que les adultes contrôles démontrent des activations plus importantes pour les gains et les pertes par rapport aux récompenses nulles (Pizzagalli et al., 2009). De plus, des activations plus faibles du CCA, du COF, du CPF médial et dorsolatéral lors de l'obtention de gains (Elliott, Sahakian, Paykel, & Dolan, 1998; Pizzagalli et al., 2009) et de pertes (Elliott et al., 1998; Pizzagalli et al., 2009; Steele et al., 2007; Taylor Tavares et al., 2008) ont été observées chez les individus dépressifs.

Chez les adolescents dépressifs, un pattern similaire à celui des adultes dépressifs est observé, avec des activations plus faibles du noyau caudé et du noyau accumbens (Forbes et al., 2006; Forbes et al., 2009), du CCA, du COF et du gyrus frontal inférieur (Chantiluke et al., 2012; Forbes et al., 2006), mais plus élevées du CPF médial et dorsolatéral (Forbes et al.,

2009) lors de l'anticipation et de l'obtention de gains et de pertes. De plus, suite à un gain, les jeunes dépressifs tendent à anticiper plus faiblement les récompenses à venir, avec des activations plus faibles du noyau caudé, en comparaison aux jeunes contrôles (Olino, McMakin, et al., 2011).

Les rares études s'intéressant au fonctionnement émotif des adultes à risque de dépression majeure ont mis en évidence que ces sujets démontraient des activations plus faibles du noyau caudé et du CPF dorsolatéral en réponse à un matériel négatif et du CCA lors de la présentation de stimuli positifs et négatifs (Mannie et al., 2008). La seule étude ayant examiné le circuit des récompenses dans cette population montre des activations plus faibles du noyau accumbens lors de l'obtention de gains monétaires en lien avec les symptômes d'anhédonie (Wacker, Dillon, & Pizzagalli, 2009). Chez les jeunes à risque de troubles dépressifs, la majorité des études portant sur le fonctionnement du circuit des récompenses utilise des tâches non spécifiquement liées aux processus de récompenses. Ainsi, des activations plus faibles du noyau accumbens lors de la présentation de stimuli positifs et plus élevées du CPF médial lors de la présentation de stimuli négatifs (Monk et al., 2008) ont été notées en comparaison aux jeunes contrôles. La seule étude ayant porté spécifiquement sur les récompenses montre des activations plus faibles du putamen chez les filles de mères dépressives lors de l'anticipation et de l'obtention de gains et/ou de pertes monétaires, ainsi que des activations plus élevées du CCA lors de l'obtention de pertes monétaires (Gotlib et al., 2010).

Ainsi, les études en imagerie fonctionnelle démontrent des altérations du circuit des récompenses chez les adultes et les adolescents à risque de dépression majeure, similaires à celles observées chez les adultes et les adolescents souffrant de dépression majeure. Ceci suggère que des patterns de fonctionnement prédictifs du risque de développer un TDM pourraient être identifiables chez les adolescents à risque, avant l'émergence des premiers symptômes.

4.3.2 Chez les adultes et adolescents avec ou à risque de TB

Lors de tâches émotionnelles incluant des stimuli positifs et négatifs, les adultes bipolaires semblent présenter une hyperactivité de certaines régions limbiques, notamment du noyau caudé et du putamen (Chen, Suckling, Lennox, Ooi, & Bullmore, 2011; Delvecchio et al., 2012; Hassel et al., 2008), du CPF ventral (Lawrence et al., 2004), ainsi que de activations plus faibles du CCA, du COF (Delvecchio et al., 2012) et du CPF dorsolatéral (Hassel et al., 2008; Lawrence et al., 2004), en comparaison à des sujets contrôles. Sur des tâches d'anticipation de gains et de pertes monétaires, BERPPOHL et collaborateurs (2010) ont montré, chez les adultes bipolaires, des activations du noyau accumbens similaires aux sujets contrôles. Cependant, une autre étude a mis en évidence des activations striatales plus élevées chez les sujets bipolaires lors de l'anticipation de gains, mais similaires aux sujets contrôles lors de l'anticipation de pertes (Nusslock et al., 2012). D'autre part, les sujets bipolaires montrent une augmentation de l'activation du COF en lien avec l'anticipation de gains (Berpohl et al., 2010; Nusslock et al., 2012), ainsi qu'une diminution de l'activation du COF lors de l'anticipation de pertes, alors que les sujets contrôles présentent le pattern inverse (Berpohl et al., 2010). Durant la phase d'obtention, les adultes bipolaires démontrent une activité striatale similaire pour l'obtention et l'omission de gains attendus, tandis que les sujets contrôles modulent leur activité striatale selon le résultat obtenu (Abler et al., 2008). Par ailleurs, des activations plus élevées du COF ont été rapportées lors de l'obtention de récompenses (Linke et al., 2012). Par contre, en utilisant une tâche de pari (i.e., deviner si le chiffre inscrit sur une carte est supérieur ou inférieur à 5), une autre étude n'a pas trouvé de différences d'activations entre les patients bipolaires et les sujets contrôles dans le striatum et dans le COF lors de l'obtention de gains ou de pertes (Nusslock et al., 2012). Enfin, sur une tâche de prise de décision, des activations plus élevées du CCA ont été observées chez des adultes bipolaires, en lien avec un état plus marqué de conflit et d'excitation, en comparaison aux adultes contrôles (Jogia, Dima, Kumari, & Frangou, 2012).

Chez les jeunes souffrant de troubles bipolaires, les quelques études ayant eu recours à des tâches émotionnelles ont mis en évidence chez les jeunes bipolaires des activations plus fortes du noyau caudé, du CCA, du CPF dorsolatéral et du COF (Chang et al., 2004), et plus faibles du CPF dorsomédial et ventrolatéral (Pavuluri, O'Connor, Harral, & Sweeney, 2008) en

réponse à des stimuli positifs. Lors de la présentation de stimuli négatifs, des activations plus élevées du CPF dorsolatéral et ventrolatéral (Chang et al., 2004) et du CCA, tandis que des activations plus faibles du CPF dorsomédial, dorsolatéral et ventrolatéral ont aussi été rapportées (Pavuluri et al., 2008). Ces résultats discordants pourraient s'expliquer par le recours à différents types de stimuli, puisque Chang et collaborateurs (2004) ont utilisé des images tandis que Pavuluri et collaborateurs (2008) ont utilisé une tâche d'appariement de mots. Lors de l'obtention de résultats négatifs, aussi bien dans des tâches d'apprentissage réversible que dans des tâches de flexibilité cognitive, les jeunes bipolaires tendent à activer plus fortement le CPF dorsomédial (Dickstein et al., 2010) et dorsolatéral (Dickstein et al., 2010; Rich et al., 2011), par rapport aux jeunes contrôles. La seule étude ayant investigué le circuit des récompenses a mis en évidence une augmentation de l'activation du gyrus frontal moyen lors de l'anticipation de pertes, ainsi qu'une diminution de l'activation du gyrus frontal supérieur lors de l'obtention de pertes monétaires (Singh et al., 2013).

Chez les adultes à risque de développer un trouble bipolaire, la seule étude réalisée rapporte une augmentation de l'activité du COF durant l'obtention de gains et de pertes (Linke et al., 2012). Chez les jeunes à risque de TB, l'unique étude réalisée à ce jour démontre une diminution de l'activité du CCA durant l'anticipation de pertes. De plus, une plus grande activité du COF latéral était observée lors de l'obtention de gains, tandis qu'une réduction de l'activation dans cette même région était présente lors de l'évitement de pertes, chez les jeunes à risque parental de TB (Singh et al., 2014).

À l'instar des altérations observées dans la population dépressive ou à risque de TDM, les études démontrent des atteintes neuronales du circuit des récompenses chez les adultes et les adolescents à risque de trouble bipolaire, semblables à celles observées chez les adultes et les jeunes bipolaires. Ceci suggère la possibilité d'identifier des patterns neuronaux de fonctionnement prédictifs du développement subséquent d'un trouble bipolaire, qui permettraient la détection et la prévention précoces de ce trouble.

5. Objectifs expérimentaux de la thèse

Bien que la littérature actuelle soit riche et variée concernant le fonctionnement émotionnel des patients souffrant de TDM ou de TB, nos connaissances restent limitées, voire contradictoires, lorsqu'il s'agit de dresser le profil comportemental et neuronal du fonctionnement émotionnel des adolescents considérés à risque parental de développer un TDM ou un TB. Étant données les conséquences dévastatrices de ces troubles de l'humeur sur l'ensemble des sphères de vie des individus, il apparaît indispensable de parvenir à identifier, le plus tôt possible, des marqueurs prédictifs de ces troubles afin d'en prévenir l'émergence.

L'objectif de notre premier article était donc de caractériser le fonctionnement comportemental et neuronal du circuit des récompenses chez des adolescents à risque parental élevé de développer un TDM ou un TB, en comparaison à des adolescents à faible risque. Pour ce faire, nous avons recruté des jeunes asymptomatiques mais considérés à risque parental de TDM ou de TB, en vertu de la présence du trouble chez un de leurs parents. Nous avons utilisé une tâche de récompenses monétaires, largement validée dans la littérature, durant une session d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, afin d'obtenir un profil comportemental et neuronal du circuit des récompenses chez ces jeunes. Cette étude est la première à comparer simultanément des jeunes à risque de TDM et de TB. À la lumière des études menées chez les adultes et les adolescents, avec ou à risque de TDM ou de TB, nous avons émis les objectifs suivants: (1) déterminer s'il existe des particularités comportementales quant au traitement des récompenses et des punitions chez les jeunes à risque élevé de troubles de l'humeur; (2) identifier des altérations neuronales du circuit des récompenses chez ces jeunes à risque, afin de mettre en évidence des marqueurs neuronaux susceptibles de permettre l'identification précoce des jeunes qui risqueraient de développer, soit un TDM, soit un TB.

L'adolescence est une période de grande restructuration cérébrale. C'est également la période où émergent le plus fréquemment les premiers épisodes de troubles de l'humeur. Par conséquent, un développement cérébral atypique durant cette période critique pourrait être à l'origine de l'apparition des premiers symptômes thymiques. Il nous a donc paru intéressant d'investiguer l'organisation structurelle des régions impliquées dans le circuit des récompenses et plus largement dans le traitement et la régulation émotionnelle. L'objectif principal de notre second article était donc d'identifier l'existence d'altérations structurelles

chez des adolescents à risque parental élevé de TDM ou de TB, en comparaison à des adolescents à faible risque. À notre connaissance, aucune étude n'a encore directement comparé des jeunes à risque de TDM et de TB quant à l'intégrité structurelle cérébrale. Ceci nous a permis de mettre en parallèle des altérations anatomiques avec les atteintes fonctionnelles observées chez ces jeunes, afin d'obtenir un profil plus complet de leur fonctionnement cérébral.

Articles

Article 1

Neural reward processing in youths at parental risk for mood disorders

Running head: Reward and risk for mood disorders.

Caroline Kraushaar^{1,2,3}, Mélissa Chauret^{1,4}, Marouane Nassim¹, Franco Lepore^{1,2,3}, Serge Beaulieu^{5,6}, Françoise S. Maheu^{1,2,7}.

Manuscrit en préparation

¹ Research Center, Sainte-Justine Hospital, University of Montreal, Canada.

² Research Center in Neuropsychology and Cognition, University of Montreal, Canada.

³ Department of Psychology, University of Montreal, Canada.

⁴ Department of Psychology, University of Quebec in Montreal, Canada.

⁵ Department of Psychiatry, McGill University, Canada.

⁶ Douglas Mental Health University Institute, Canada.

⁷ Department of Psychiatry, University of Montreal, Canada.

Correspondence to: Françoise S. Maheu, PhD, Department of Psychiatry, University of Montreal, Research Centre Ste-Justine University Hospital, 3175 Côte Ste-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5.

Acknowledgements

This research was supported by grants from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR; #MOP-97983), the Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ), the Quebec Bio-Imaging Network (QBIN), and the Ste.Justine's Hospital Research Center to FSM. FSM is a CIHR New Investigator and FRSQ Junior 1 Awardee.

Apport de chaque co-auteur

Caroline Kraushaar a effectué la revue de la littérature, élaboré les objectifs et les hypothèses de recherche, recruté et testé les participants, analysé les données et rédigé l'article.

Mélissa Chauret a programmé et mis au point la tâche expérimentale.

Marouane Nassim a formé Caroline Kraushaar aux analyses d'imagerie et participé aux analyses des données.

Serge Beaulieu a collaboré au recrutement des participants.

Franco Lepore et Françoise S. Maheu ont supervisé toutes les étapes énumérées ci-haut.

Abstract

Objective. The offspring of parents with major depressive disorder (MDD) or bipolar disorder (BD) are at higher risk of developing mood disorders. Altered neural reward processing has been linked to mood disorders. Studies investigating these links in adolescents have been scarce. In the present study, we directly compare for the first time neural reward processing of asymptomatic youths at parental risk for MDD and for BD.

Method. 22 youths at risk for MDD (AR-MDD), 22 youths at risk for BD (AR-BD) and 25 comparison youths (10 to 17 years old) underwent fMRI while engaging in a monetary incentive delay task. This task was designed to assess emotional and cognitive processing related to financial gains and losses, during reward anticipation and outcomes.

Results. Neuroimaging findings showed reduced activation in the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) in AR-MDD youths during anticipation of negative events ($p < .05$), and in AR-BD youths during anticipation of non-negative events ($p < .01$). During the outcome phase, AR-MDD youths tended to have increased orbitofrontal cortex (OFC) activation in response to avoided-loss outcomes ($p = .06$), while AR-BD youths tended to have increased OFC activation in response to loss outcomes ($p = .08$).

Conclusions. Altered neural reward processing is evident in asymptomatic youths at parental risk for mood disorders. Similar patterns of neural activations were observed in youths at risk for MDD and for BD. Longitudinal studies are needed to investigate whether such neural alterations predict the onset of mood disorders.

Key words: *Mood disorders, reward processing, parental risk, youths, fMRI.*

Introduction

The offspring of parents with mood disorders (major depressive disorder (MDD) or bipolar disorder (BD)) have a 4% to 40% risk of developing mood disorders, compared to lower risk in offspring without such family histories.^{1, 2} Paediatric mood disorders are markedly impairing, and associated with increased risk for adult psychopathology.³ Mechanisms underlying the risk for mood disorders remain unclear. Recent work suggest that reward cognitive processing, such as anticipation (the prospect of potential future incentive) and outcome (the actual obtainment or omission of incentive), may underlie these mechanisms. Reduced interest for rewarding cues and greater reactivity to punitive stimuli is indeed related to MDD,^{4, 5} whereas exaggerated emotional reactivity to both rewarding and punitive cues is related to BD.^{6, 7}

Interestingly, this hypothesis is supported by research performed on the neural reward circuit, which encompasses the striatum, the orbitofrontal cortex (OFC), the medial prefrontal cortex (mPFC, including the anterior cingulate cortex (ACC)) and the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC).⁸⁻¹² In adults with or at risk for MDD as well as in youths with MDD, reduced activation in the striatum and OFC during the anticipation of gains, and during gain and loss outcomes is generally reported.^{8, 10, 13-17} As well, greater activity in the dlPFC, mPFC and ACC during gain and/or loss anticipation or outcomes is generally observed.^{8, 10, 16, 18} Thus far, only one study has been conducted for youths who are at risk for MDD, with results showing blunted activation in the striatum during the anticipation and outcome for gains and losses, and increased ACC activation during loss outcome.¹⁹

In contrast, findings observed in adults with or at risk adults for BD, as well as in youths with BD, show increased activation in the striatum, OFC and middle/superior frontal gyrus to gain and/or loss anticipation or outcomes.²⁰⁻²⁴ Again, only one study thus far has investigated adolescents at risk for BD, with findings reporting increased OFC activation when receiving gains.²⁵

Hence, very few studies have investigated reward circuitry function in at risk adolescents. Considering that parental history of mood disorders is one of the most reliable risk factor for mood disorders,^{26, 27} and that opposite reward circuitry neural patterns seem to

distinguish MDD (reduced striatum/OFC activation, enhanced mPFC/dlPFC activation) and BD (enhanced striatum, OFC, mPFC and dlPFC activation), investigating reward circuitry function in at risk adolescents could help identify neural markers as endophenotypes that may translate into liability for mood disorders. Such neural endophenotypes could in turn help determine more clearly whether symptoms have the potential to evolve into either MDD or BD, thus guiding the administration of better defined and targeted (MDD-focused or BD-focused) preventive interventions, in the hopes of interrupting a dysfunctional developmental trajectory early in its course, before it becomes chronic.

Consequently, the goal of this study was to characterize reward circuitry function using a monetary incentive delay task,¹⁸ in adolescents at high risk of developing MDD or BD, by virtue of having a parent suffering from MDD or BD. To our knowledge, this is the first time reward circuitry function has been investigated simultaneously in three distinct groups of adolescents: at risk youths for MDD (AR-MDD), at risk youths for BD (AR-BD), and comparison youths. We hypothesized that, during anticipation and outcome of gains and losses, AR-MDD youths would show a blunted activation in the striatum and OFC, whereas AR-BD youths would exhibit an increased activation in these regions. Moreover, we predicted that both AR-MDD and AR-BD youths would have a greater activation in the mPFC (including ACC) and dlPFC.

Methods and Materials

Participants

69 asymptomatic youths aged 10 to 17 years old participated in the study. All of the adolescents and their parents gave informed and written assent/consent, respectively. This study was ethically approved by the Douglas Mental Health University Institute and the Sainte-Justine University Hospital Center Institutional Review Boards.

To assess current and past psychiatric disorders, all participants and their parents (about their children) were interviewed using the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL).²⁸ A different interviewer administered the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I

Disorders (SCID-I)²⁹ to all parents to assess current and past clinical diagnosis. All youths were free of current or past psychiatric diagnosis, except for one adolescent at risk for BD, diagnosed with mild Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms, and who withdrew from medication 48 hours before the scan. Because including this adolescent did not influence our behavioral and brain imaging findings, we retained this subject in all the analyses reported here. In the AR-MDD group (n=22), one or both of the parents presented current or past MDD diagnosis. Very few of the parents presented comorbidity with anxiety disorder (n=2) or alcohol/substance abuse (n=2). In the AR-BD group (n=22), one or both of the parents presented BD type I or II. Few parents presented comorbidity with anxiety disorder (n=2) or alcohol/substance abuse (n=4). For seven families with one parent diagnosed with BD, the other parent was diagnosed with MDD. We included the offspring in the AR-BD group because familial transmission is reported greater for BD than for MDD.^{26, 30-32} In the comparison group (n=25), all of the parents were free of any current or past psychiatric disorders. Exclusion criteria for all adolescents were IQ < 70, fMRI contraindications, past concussion with loss of consciousness, medical disease and current medication.

The Children Depression Inventory (CDI),³³ Young Mania Rating Scale (YMRS),³⁴ Mood Disorder Questionnaire (MDQ),³⁵ and Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders questionnaire (SCARED),³⁶ were administered to both teenagers and their parents (answering about their child) to assess the severity of possible depression, mania and anxiety symptoms. The CDI aims to assess the level of depression symptoms during the last two weeks, while the MDQ and YMRS aim to assess the existence of a manic episode and severity of manic symptoms during the last 48 hours, respectively. Finally, the SCARED aim to assess the level of anxiety symptoms during the last three months. Socio-economic status (SES ; calculated with parental level of occupation and education)³⁷ and puberty stages³⁸ were also measured.

Paradigm

We used a monetary incentive delay (MID) task (see Supplement 1 and Figure S1 for detailed description, available online).¹⁸ During each trial, subjects were first shown a cue signaling the incentive value of the trial, followed by a fixation cross of variable duration

(anticipatory phase). Nine different cues were presented. Circle cues indicated potential gain of \$0, \$0.20, \$1 or \$5. Square cues signaled potential loss of \$0, \$0.20, \$1 or \$5. Triangle cues were motor control trials, where subjects were required to withhold their response. In order to win or avoid losing the money announced, participants needed to rapidly respond, by pressing a button, when presented with a target. For reward trials, the participants won money if they responded while the target was onscreen ('win'). Otherwise, no penalties were applied ('missed-win'). For loss trials, they avoided losing money when responding while the target was onscreen ('avoided-loss'). Otherwise, they lost the amount presented ('loss'). Following the target disappearance, the amount of money won or lost on that trial and the current cumulated total amount were presented (outcome phase).

Behavioral Performance Analysis

We recorded hit rates and reaction times on each trial of the task. Mixed analyses of variance (ANOVAs) were performed with group (AR-MDD, AR-BD, comparison group) as the between-subjects factor, and incentive valence (gain vs. loss) and magnitude (\$0, \$0.20, \$1, \$5) as within-subjects factors, separately for hit rates and for reaction times. Because of group differences regarding SES (see Table 1) and a large age range within participants in each group (10-17 years old), SES and age were included as covariates in all behavioral and fMRI analyses. Both hit and reaction times did not differ as a function of incentive level (all $F_s < 2$, all $p_s > .07$). Consequently, in order to increase statistical power, we pooled trials presenting incentives of \$0.20, \$1 and \$5 in the gain and loss conditions, during anticipation. Hence, the behavioral data reported here are findings from mixed ANCOVAs with group (AR-MDD, AR-BD, comparison group) as the between-subjects factor, incentive valence (gain vs. loss) and magnitude (all amounts confounded (\$0.20, \$1 and \$5) vs. \$0) as within-subjects factors, and SES and age as covariates. Separate analyses were conducted for hit rates and for reaction times.

fMRI Data Analysis

Descriptions of fMRI data acquisition, preprocessing and first-level analyses are detailed in the Supplement 2, available online.

Using the general linear model approach implemented in SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, United Kingdom; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), we computed contrasts of interest based on the behavioral analyses and findings: anticipation of potential gain (pooled +\$0.20, +\$1, +\$5) vs. non-gain (+\$0) and anticipation of potential loss (pooled -\$0.20, -\$1, -\$5) vs. non-loss (-\$0); outcomes of win vs. missed-win and avoided-loss vs. loss. Each individual contrast images were then taken to the second level. Given our strong a priori hypotheses, we employed small volume correction (SVC) implemented in SPM8 for the following areas: striatum (nucleus accumbens, caudate and putamen), OFC (BA 11, 47), mPFC (BA 10, 24, 32) and dlPFC (BA 9, 46), corrected for multiple comparisons with Gaussian random field threshold set at $\alpha < 0.05$. SVC analyses were performed using anatomically defined masks (WFU Pick-Atlas; Wake Forest University; Winston-Salem, NC, USA; <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>). Analyses of covariance (ANCOVAs), using SES and age as covariates, were then conducted, with group (AR-MDD, AR-BD, comparison group) as the between-subjects factor on each of the above mentioned contrasts (e.g., potential gain (pooled +\$0.20, +\$1, +\$5) vs. non-gain (+\$0)), for each of the brain structures of interest.

Finally, in order to understand the influence of each condition (anticipation of gains, no-gain and loss, non-loss; outcome for win, non-win and avoided-loss, loss) and each group specifically, follow-up analyses were performed for each contrast where significant SPM findings were observed, in specific regions of interest. These follow-up analyses were based on extracted individual signal change blood oxygenation level-dependent (BOLD) values at the peak voxel coordinates of the structures with significant SPM findings ($p < .05$, family-wise error [FWE]-corrected). These values were then analyzed using ANCOVAs in SPSS 19.0 (IBM Corp, Armonk, NY). This method follows procedures established in previous work,³⁹⁻⁴¹ allowing systematic analyses of the variables that may have modulated the activation. Analyses of the extracted peak voxel values included ANCOVAs using SES and age as covariates, with group (AR-MDD, AR-BD, comparison group) as the between-subjects factor, and magnitude or outcome (e.g., pooled (\$0.20, \$1, \$5), \$0) as the within-subjects factors, separately for the anticipation and the outcome condition. Within these two conditions, ANCOVAs were also conducted separately for gains and for losses.

Results

Demographic and Clinical Characteristics

Demographic and clinical data for the three groups are presented in Tables S1 and S2, available online. The three groups did not differ in terms of age ($F_{2, 66} = 0.38, p > .05$), gender distribution ($\chi^2(2) = 1.24, p > .05$), pubertal status (Tanner score; $\chi^2(2) = 0.19, p > .05$) or IQ ($F_{2, 66} = 3.1, p > .05$). However, groups differed on SES ($F_{2, 66} = 4.55, p = .01$) with AR-BD youths having a lower SES than comparison youths ($p = .01$).

Regarding clinical data, groups did not differ in terms of depression, manic and anxiety scores (all $F_s < 1.53$, all $p_s > .05$). Moreover, the level of scores were below the clinical significance.

Behavioral Data

Behavioral performance data is presented in Table S3, available online. The total amount of money earned did not differ between the groups ($F_{2, 64} = 0.54, p > .05$).

Regarding hit rates (see Figure S2, available online), there was a significant two-way interaction of group x magnitude ($F_{2, 64} = 4.01, p = .02$), subsumed by a significant three-way interaction of group x valence x magnitude ($F_{2, 64} = 4.08, p = .02$). Post hoc analyses revealed that AR-MDD youths had significantly higher hit rates than both comparison ($p = .03$) and AR-BD youths ($p = .03$) for cues signaling potential loss (all amounts confounds), whereas AR-BD youths had significantly higher hit rates than both comparison ($p = .002$) and AR-MDD ($p = .006$) youths for cues announcing non-loss (-\$0). There were no significant main effects of group, incentive magnitude and valence, or other two-way interactions (all $F_s < 3.73$, all $p_s > .05$).

Regarding reaction times (see Figure S3, available online), there were no significant main effects of group ($F_{2, 64} = 0.28, p > .05$), incentive valence ($F_{1, 64} = 0.08, p > .05$) and

magnitude ($F_{1, 64} = 1.11, p > .05$). As well, there were no significant two- or three-way interactions (all F s < 1.87 , all p s $> .05$).

fMRI Data

Anticipation of Gain:

We first investigated whether groups differed on the contrast anticipation of gain (all amounts collapsed) vs. non-gain (+\$0). Results showed no significant group differences in any of our regions of interest. Therefore, no further analyses were conducted.

Anticipation of Loss:

We investigated whether groups differed on the contrast anticipation of loss (all amounts collapsed) vs. non-loss (-\$0). SPM findings showed that activation in the left dlPFC significantly differed between groups ($F_{2, 64} = 12.67, p = .01$). Follow-up ANCOVAs using SPSS 19.0 on the BOLD responses in the identified peak suprathreshold voxels (see Table S4 available online, for coordinates) revealed a significant two-way group by magnitude interaction ($F_{2, 64} = 11.42, p < .001$, partial $\eta^2 = 0.26$; Figure 1). This interaction reflected significantly reduced left dlPFC activation for losses (pooled -\$0.20, -\$1, -\$5) in the AR-MDD group compared to comparison youths ($p = .02, d^2=1.44$). This reduced left dlPFC activation for pooled losses felt to a trend in AR-MDD compared to AR-BD youths ($p = .079, d^2=1.11$). For the non-loss (-\$0) condition, reduced left dlPFC activation felt to a trend in the AR-BD group compared to comparison youths ($p = .089, d^2=1.18$). No other group comparisons (all p s $> .17$) or main effects of magnitude or group were observed (all F s < 1.12 , all p s $> .31$).

SPM findings also showed that activation in the right dlPFC in response to anticipation of loss (all amounts pooled) vs. non-loss (-\$0) significantly differed between groups ($F_{2, 64} = 11.53, p = .02$). Follow-up ANCOVAs using SPSS 19.0 for anticipation of loss (all amounts pooled) vs. non-loss (-\$0) on the BOLD responses in the identified peak suprathreshold voxels (see Table S4 available online, for coordinates) revealed a trend for a main effect of group ($F_{2, 64} = 2.82, p = .07$), and a significant two-way group by magnitude interaction ($F_{2, 64} = 11.8, p < .001$, partial $\eta^2 = 0.27$; Figure 2). This interaction reflected significantly reduced right dlPFC

activation for losses (pooled -0.20\$, -1\$, -5\$) in the AR-MDD group compared to comparison youths ($p = .046$, $d'=0.9$). Reduced right dlPFC activation for non-losses (-0\$) were also observed in AR-BD youths compared to AR-MDD youths ($p = .006$, $d'=1.33$) and comparison youths ($p = .001$, $d'=1.73$). No other group comparisons (all $ps > .13$) or main effect of magnitude was observed ($F_{1, 64} = 0.87$, $p = .36$).

Win Outcomes:

We investigated whether groups differed in response to outcomes of win vs. missed-win. SPM findings showed that activation in the right nucleus accumbens significantly differed between groups ($F_{2, 64} = 7.58$, $p = .02$). Follow-up ANCOVAs using SPSS 19.0 on the BOLD responses in the identified peak suprathreshold voxels (see Table S4 available online, for coordinates) revealed a significant two-way group by magnitude interaction in the right nucleus accumbens ($F_{2, 64} = 7.95$, $p = .001$, partial $\eta^2 = 0.19$; Figure 3). However, when decomposing this interaction, no group differences reached significance (all $ps > .2$, $0.16 < d' < 1.09$). Thus, all three groups appeared to have similar striatal function. SPM results may have arisen from a type I error, giving a false impression of group differences. No main effects of group or outcome were observed (all $F_s < 0.47$, all $ps > .5$).

Loss Outcomes:

We investigated whether groups differed in response to outcomes of loss vs. avoided-loss. SPM findings showed that activation in the left OFC significantly differed between groups ($F_{2, 64} = 10.22$, $p = .04$). Follow-up ANCOVAs using SPSS 19.0 on the BOLD responses in the identified peak suprathreshold voxels (see Table S4 available online, for coordinates) revealed a significant two-way group by magnitude interaction in the left OFC ($F_{2, 64} = 9.99$, $p < .001$, partial $\eta^2 = 0.24$; Figure 4). This interaction reflected a trend to an increased left OFC activation for outcome of losses in the AR-BD group compared to AR-MDD youths ($p = .082$, $d'=1.25$). For the outcome of avoided-loss, increased left OFC activation felt to a trend in the AR-MDD group compared to comparison youths ($p = .057$,

$d'=1.2$). No other group comparisons (all $ps > .13$) or main effects of group or outcome were observed (all $Fs < 0.91$, all $ps > .38$).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to simultaneously contrast neural reward function in youths at parental risk for MDD and for BD, relative to comparison subjects. We found similar neural reward patterns in the dlPFC and OFC in both at risk groups, relative to comparison youths. Contrary to our expectations, we did not find similar activation in the mPFC/ACC, as well as opposite activation in the striatum and OFC, between AR-MDD and AR-BD youths. No group differences were observed in the striatum and ACC.

In youths at risk for MDD, reduced dlPFC and enhanced OFC activations may reflect impaired emotional regulatory mechanisms. Indeed, in relation to MDD and risk for MDD, reduced dlPFC activation is thought to reflect inefficient inhibitory mechanisms of negative emotions.⁴²⁻⁴⁵ This suggests that reduced dlPFC activation in AR-MDD youths to negative cues may reflect an inability to inhibit negative emotions, leading to difficulty to disengage attention from negative stimuli⁴⁶ and thus to enhanced persistence of negative affect. Moreover, since MDD was linked to hypersensitivity to negative outcomes,⁴⁷ higher hit rates on potential loss trials may reflect AR-MDD youths' increased effort to focus on the task in order to avoid loss outcomes. Consequently, it is possible that AR-MDD youths are able to recruit enough regulatory control to achieve a good performance, but not enough to efficiently inhibit negative thoughts and emotions elicited by the prospect of negative outcomes.⁴⁴ Interestingly, the OFC is involved in the processing of violated expected outcomes.⁴⁸ Thus, since MDD was linked to negative expectations of life events,⁴ enhanced OFC activation in AR-MDD youths in response to successfully avoided-loss outcomes may reflect their surprise of not losing.¹³

Regarding AR-BD youths, reduced dlPFC and enhanced OFC activations may also reflect inefficient emotional regulatory mechanisms. Studies showed that, in response to neutral stimuli, BD youths exhibited reduced activation in the dlPFC⁴⁹ and judged them as more negative.^{50, 51} Hence, when playing for nothing, AR-BD youths may experiment

increased negative emotions such as frustration, which they may struggle to down-regulate, because of inefficient recruitment of inhibitory mechanisms underpinned by the dlPFC.⁵² In addition, since BD was related to a difficulty to modulate behavior according to the value of stimuli-associated incentives,⁵³ higher hit rates for trials involving null losses (-\$0) in AR-BD youths may reflect difficulty to distinguish between important and irrelevant information. Consequently, this difficulty to adequately filter and inhibit information may lead them to over-involvement or exaltation for minor stimuli and eventually to exhaustion, as seen in BD (e.g. over-involvement in activities at the expense of sleep or professional responsibilities). Because the OFC is involved in the process of violations of expected outcomes⁴⁸ and since BD and risk for BD have been linked to elevated confidence in success,⁵⁴ it is possible that AR-BD subjects exhibited greater OFC activation during loss outcomes as a demonstration of their surprise of losing.

Our results do not support our hypotheses of opposite neural reward pattern in AR-MDD and AR-BD youths. Several reasons might explain the lack of differences, which contrasts with the only two previous studies examining neural reward circuitry, separately in AR-MDD and AR-BD youths.^{19, 25} Firstly, we reported increased OFC activation in AR-BD youths, as did Singh et al.²⁵ In contrast to our hypotheses, we also found increased OFC activation in AR-MDD youths. However, the only previous study realized in adolescents at risk for MDD did not examine the OFC,¹⁹ suggesting the eventuality that they might actually have similar OFC alterations to the AR-BD youths on the MID task. Secondly, we replicated Singh et al.'s²⁵ findings of a normal striatal activity in AR-BD youths, suggesting that striatal impairment may not become evident before bipolar symptoms emerge. However, we did not find the expected reduced striatal activation in AR-MDD youths.¹⁹ This lack of striatal differences may arise from the type of reinforcements we used. Indeed, our participants were playing for money, which might represent a greater incentive than the points used in Gotlib et al.'s¹⁹ study. Consequently, when attractive enough reinforcements are used, AR-MDD subjects may show intact motivation and reactivity in regards to rewards, thus masking potential group differences. Finally, our modest group size may not have allowed us to identify distinct neural patterns between our at risk groups.

Unlike our expectations, we did not find any group differences in the area of the mPFC/ACC. This is quite surprising, because neural alteration of this structure in emotional context has been largely reported in adults and adolescents with or at risk for MDD^{13, 18, 19} and with or at risk for BD.^{25, 55, 56} However, impaired functional connectivity between the ACC and the ventrolateral PFC were reported in AR-BD youths.²⁵ In our sample, it is thus plausible that potential ACC dysfunctions in at risk groups were masked by the influence exercised by other prefrontal regions, such as the OFC.

We should note several study limitations. First, the lack of clinical MDD and BD groups in our cross-sectional study limits our conclusions regarding the value of neural findings to predict emergence of MDD or BD. Longitudinal studies are needed to follow the developmental course of MDD and BD to clearly identify neural brain markers associated with conversion to mood disorders. Second, it would have been interesting to question participants about their feelings and arousal regarding gain and loss anticipation and outcomes, to get closer to their subjective experience and bind it to neural function. Finally, we included youths having both BD and MDD parents in the AR-BD group, which might have tainted some of our results. Therefore, it would be interesting in future studies to constitute such an at risk group of youths, to explore how the double risk modulates offspring's functioning.

In conclusion, asymptomatic youths at parental risk for mood disorders exhibit neural reward circuitry alterations that may be used as neural risk markers. Longitudinal studies are strongly required to investigate the developmental trajectories of such alterations in their links with the subsequent appearance of mood disorders. Such work could help to follow the emergence of distinct neural patterns specifically predictive of MDD or BD, thus guiding the implementation of targeted preventive interventions to avoid, or at least delay, the onset of mood disorders.

References

1. Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, et al. Clinical, Demographic, and Familial Correlates of Bipolar spectrum disorders among school-aged offspring of

- parents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;49(4):388-396.
2. Goodman SH. Depression in mothers. *Annual review of clinical psychology*. 2007;3:107-135.
 3. Kessler RC, Avenevoli S, Merikangas KR. Mood Disorders in Children and Adolescents: An Epidemiologic Perspective. *Biological psychiatry*. 2001;49:1002-1014.
 4. Eshel N, Roiser JP. Reward and punishment processing in depression. *Biological psychiatry*. Jul 15 2010;68(2):118-124.
 5. Forbes EE, Dahl RE. Neural systems of positive affect: Relevance to understanding child and adolescent depression? *Development and psychopathology*. 2005;17(03):827-850.
 6. Roiser JP, Cannon DM, Gandhi SK, et al. Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. Mar 2009;11(2):178-189.
 7. Gruber J. A review and synthesis of positive emotion and reward disturbance in bipolar disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy*. 2011;18:356–365.
 8. Smoski MJ, Felder J, Bizzell J, et al. fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. Nov 2009;118(1-3):69-78.
 9. May JC, Delgado MR, Dahl RE, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging of reward-related brain circuitry in children and adolescents. *Biological psychiatry*. Feb 15 2004;55(4):359-366.
 10. Forbes EE, Hariri AR, Martin SL, et al. Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. Jan 2009;166(1):64-73.
 11. Ernst M, Nelson EE, McClure EB, et al. Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 2004;42(12):1585-1597.
 12. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Brain Imaging*. 2001;12(17):3683-3687.
 13. Forbes EE, Christopher May J, Siegle GJ, et al. Reward-related decision-making in pediatric major depressive disorder: an fMRI study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. Oct 2006;47(10):1031-1040.
 14. Wacker J, Dillon DG, Pizzagalli DA. The role of the nucleus accumbens and rostral anterior cingulate cortex in anhedonia: integration of resting EEG, fMRI, and volumetric techniques. *NeuroImage*. May 15 2009;46(1):327-337.
 15. Chantiluke K, Halari R, Simic M, et al. Fronto-striato-cerebellar dysregulation in adolescents with depression during motivated attention. *Biological psychiatry*. Jan 1 2012;71(1):59-67.

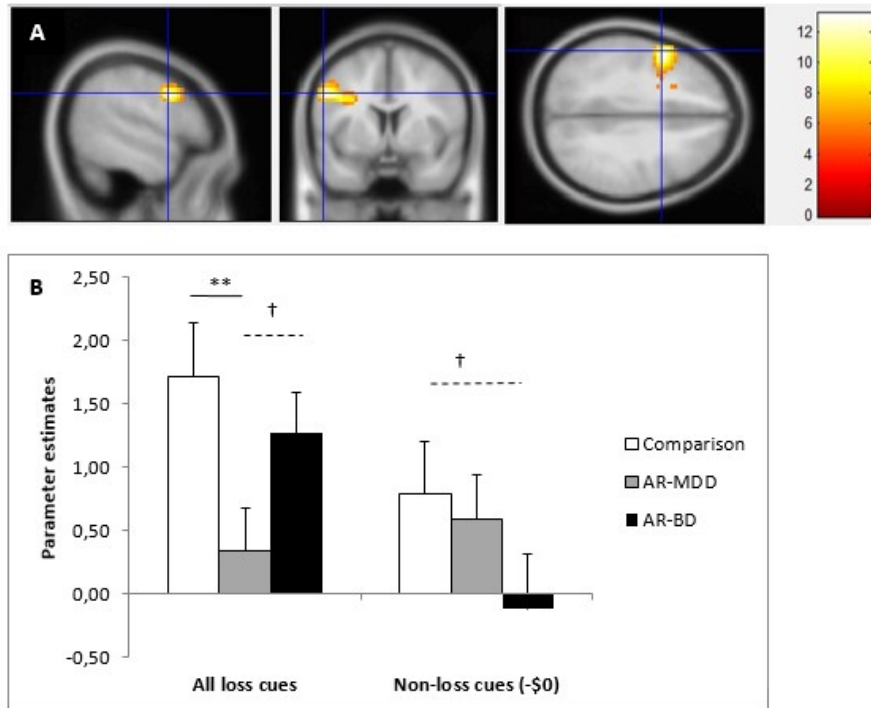
16. Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, et al. Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to reward in unmedicated individuals with major depressive disorder. *The American journal of psychiatry*. 2009;166:702-710.
17. Steele JD, Kumar P, Ebmeier KP. Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain : a journal of neurology*. Sep 2007;130(Pt 9):2367-2374.
18. Knutson B, Bhanji JP, Cooney RE, Atlas LY, Gotlib IH. Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biol Psychiatry*. 2008;63(7):686–692.
19. Gotlib IH, Hamilton JP, Cooney RE, Singh MK, Henry ML, Joormann J. Neural processing of reward and loss in girls at risk for major depression. *Archives of general psychiatry*. Apr 2010;67(4):380-387.
20. Berman F, Kahnt T, Dalanay U, et al. Altered representation of expected value in the orbitofrontal cortex in mania. *Human brain mapping*. Jul 2010;31(7):958-969.
21. Singh MK, Chang KD, Kelley RG, et al. Reward processing in adolescents with bipolar I disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Jan 2013;52(1):68-83.
22. Dickstein DP, Finger EC, Skup M, Pine DS, Blair JR, Leibenluft E. Altered neural function in pediatric bipolar disorder during reversal learning. *Bipolar disorders*. Nov 2010;12(7):707-719.
23. Linke J, King AV, Rietschel M, et al. Increased Medial Orbitofrontal and Amygdala Activation: Evidence for a Systems-Level Endophenotype of Bipolar I Disorder. *The American journal of psychiatry*. 2012;169:316–325.
24. Nusslock R, Almeida JR, Forbes EE, et al. Waiting to win: elevated striatal and orbitofrontal cortical activity during reward anticipation in euthymic bipolar disorder adults. *Bipolar disorders*. May 2012;14(3):249-260.
25. Singh MK, Kelley RG, Howe ME, Reiss AL, Gotlib IH, Chang KD. Reward processing in healthy offspring of parents with bipolar disorder. *JAMA psychiatry*. Oct 2014;71(10):1148-1156.
26. Merikangas KR, Low NP. The epidemiology of mood disorders. *Current psychiatry reports*. 2004/12/01 2004;6(6):411-421.
27. Avenevoli S, Merikangas KR. Implications of high-risk family studies for prevention of depression. *American Journal of Preventive Medicine*. 2006;31(6, Supplement 1):126-135.
28. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997;36(7):980-988.
29. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2002.

30. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar disorders*. Sep 2012;14(6):641-653.
31. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. Paper presented at: American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics 2003.
32. Aukes MF, Laan W, Termorshuizen F, et al. Familial clustering of schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Genet Med*. 2012;14(3):338-341.
33. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacology bulletin*. 1984;21(4):995-998.
34. Youngstrom EA, Danielson CK, Findling RL, Gracious BL, Calabrese JR. Factor structure of the Young Mania Rating Scale for use with youths ages 5 to 17 years. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*. Dec 2002;31(4):567-572.
35. Wagner KD, Robert MA, Emslie GJ, Findling RL, Gracious BL, Reed ML. Validation of the Mood Disorder Questionnaire for bipolar disorders in adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:827-830.
36. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale Construction and Psychometric Characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(4):545-553.
37. Hollingshead A. *Four-factor index of social status*. New Haven: Yale University Press; 1973.
38. Tanner J, Whitehouse R. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of disease in childhood*. 1976;51(3):170-179.
39. Maheu F, Dozier M, Guyer A, et al. A preliminary study of medial temporal lobe function in youths with a history of caregiver deprivation and emotional neglect. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2010;10(1):34-49.
40. Pérez-Edgar K, Roberson-Nay R, Hardin MG, et al. Attention alters neural responses to evocative faces in behaviorally inhibited adolescents. *NeuroImage*. 2007;35(4):1538-1546.
41. Mueller SC, Mandell D, Leschek EW, Pine DS, Merke DP, Ernst M. Early Hyperandrogenism Affects the Development of Hippocampal Function: Preliminary Evidence from a Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Boys with Familial Male Precocious Puberty. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(1):41-50.

42. Lee BT, Seok JH, Lee BC, et al. Neural correlates of affective processing in response to sad and angry facial stimuli in patients with major depressive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. Apr 1 2008;32(3):778-785.
43. Zhong M, Wang X, Xiao J, et al. Amygdala hyperactivation and prefrontal hypoactivation in subjects with cognitive vulnerability to depression. *Biological psychology*. Dec 2011;88(2-3):233-242.
44. Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biological psychiatry*. Jan 15 2007;61(2):198-209.
45. Gotlib IH, Hamilton JP. Neuroimaging and Depression. Current Status and Unresolved Issues. *Current directions in psychological science*. 2008;17(2):159-163.
46. Colich NL, Foland-Ross LC, Eggleston C, Singh MK, Gotlib IH. Neural Aspects of Inhibition Following Emotional Primes in Depressed Adolescents. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*. Jan 30 2015:1-10.
47. Epstein J, Pan H, Kocsis JH, et al. Lack of Ventral Striatal Response to Positive Stimuli in depressed versus normal subjects. *The American journal of psychiatry*. 2006;163:1784–1790.
48. Schoenbaum G, Saddoris MP, Stalnaker TA. Reconciling the Roles of Orbitofrontal Cortex in Reversal Learning and the Encoding of Outcome Expectancies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1121:320–335.
49. Wegbreit E, Passarotti AM, Ellis JA, et al. Where, when, how high, and how long? The hemodynamics of emotional response in psychotropic-naive patients with adolescent bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. May 2013;147(1-3):304-311.
50. Rich BA, Vinton DT, Roberson-Nay R, et al. Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Jun 6 2006;103(23):8900-8905.
51. Brotman MA, Tseng WL, Olsavsky AK, et al. Fronto-limbic-striatal dysfunction in pediatric and adult patients with bipolar disorder: impact of face emotion and attentional demands. *Psychological medicine*. Jun 2014;44(8):1639-1651.
52. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*. 2008;13(9):833-857.
53. Abler B, Greenhouse I, Ongur D, Walter H, Heckers S. Abnormal Reward System Activation in Mania. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2008;33(9):2217-2227.
54. Johnson SL. Mania and dysregulation in goal pursuit: a review. *Clinical psychology review*. Feb 2005;25(2):241-262.

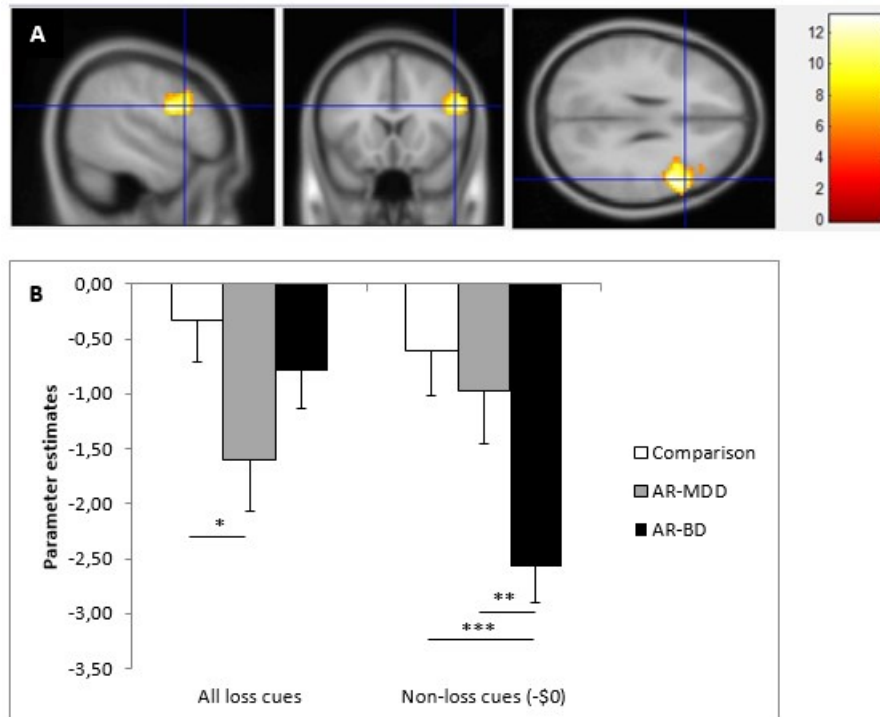
55. Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*. 2004;61:781-792.
56. Jogia J, Dima D, Kumari V, Frangou S. Frontopolar cortical inefficiency may underpin reward and working memory dysfunction in bipolar disorder. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. Dec 2012;13(8):605-615.

Figure 1. Dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) activation in youths at-risk for major depressive disorder (AR-MDD) and at-risk for bipolar disorder (AR-BD), relatives to comparison youths.



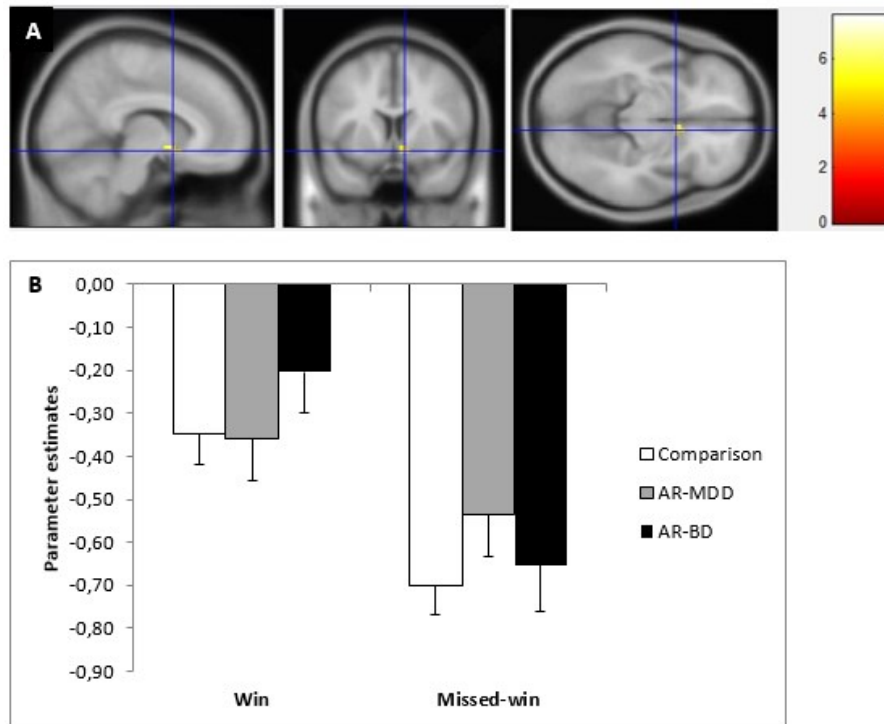
(A) Left dlPFC activation (BA9 ; x y z = -54 5 35) among groups in the contrast loss vs. non-loss during anticipation (F-map). (B) Parameter estimates extracted at the identified peak voxel for all losses (pooled -\$0.20, -\$1, -\$5) and non-losses (-\$0). * $p = .02$. † trend at $p = .079$ for all losses (pooled -\$0.20, -\$1, -\$5) and at $p = .089$ for non-losses (-\$0). Error bars represent standard error of the mean.

Figure 2. Dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) activation in youths at-risk for major depressive disorder (AR-MDD) and at-risk for bipolar disorder (AR-BD), relatives to comparison youths.



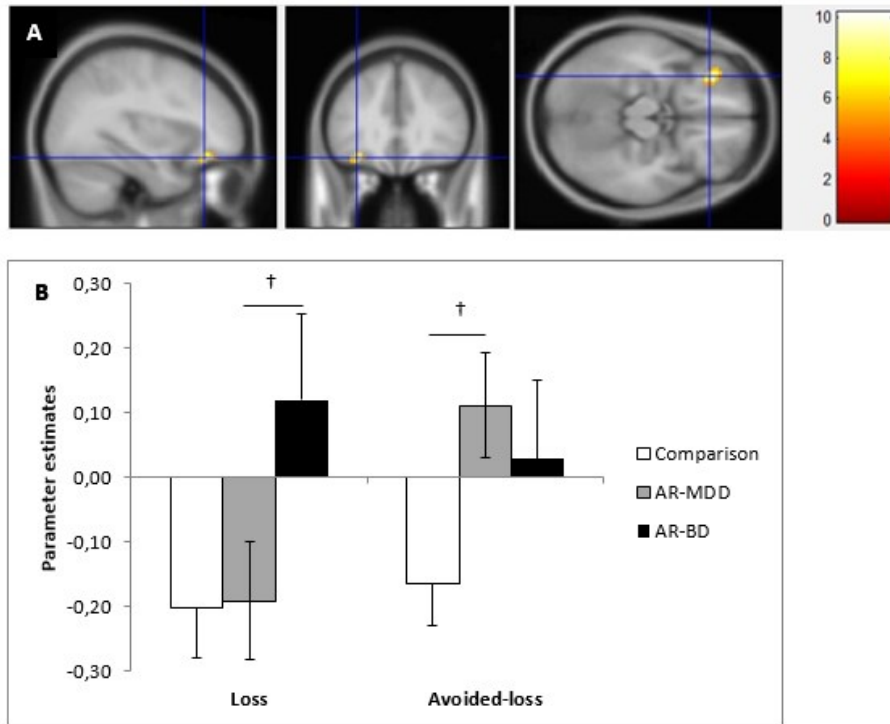
(A) Right dlPFC activation (BA9 ; x y z = 51 17 26) among groups in the contrast loss vs. non-loss during anticipation (F-map). (B) Parameter estimates extracted at the identified peak voxel for all losses (pooled -\$0.20, -\$1, -\$5) and non-losses (-\$0). * $p = .046$. ** $p = .006$. *** $p = .001$. Error bars represent standard error of the mean.

Figure 3. Nucleus accumbens activation in youths at-risk for major depressive disorder (AR-MDD) and at-risk for bipolar disorder (AR-BD), relatives to comparison youths.



(A) Right nucleus accumbens activation ($x y z = 9 8 -10$) among groups in the contrast win vs. missed-win during outcome (F-map). (B) Parameter estimates extracted at the identified peak voxel for win and missed-win. Error bars represent standard error of the mean.

Figure 4. Orbitofrontal cortex (OFC) activation in youths at-risk for major depressive disorder (AR-MDD) and at-risk for bipolar disorder (AR-BD), relatives to comparison youths.



(A) Left OFC activation (BA47; $x\ y\ z = -33\ 32\ -16$) among groups in the contrast losses vs. avoided-loss during outcome (F-map). (B) Parameter estimates extracted at the identified peak voxel for outcome of losses and avoided loss. † trend at $p = .082$ for outcome of losses and at $p = .057$ for avoided-loss. Error bars represent standard error of the mean.

Supplementary Material

Supplement 1

Paradigm

The monetary incentive delay (MID) task consisted of two runs composed of 72 contiguous 6-seconds trials each, with variable inter-stimulus intervals (3 to 12 sec). During each trial, subjects were shown one of 9 cues (250 ms) signalling the incentive value of the trial, followed by a fixation cross of variable duration (anticipatory phase; 2000 to 2500 ms). Then, in order to win or avoid losing the money announced, they had to rapidly respond with a button press when presented with a white target (160 to 360 ms). For reward trials, they won money if they responded while the target was onscreen ('win'). Otherwise, no penalties were applied ('missed-win'). For loss trials, they avoided losing money when responding while the target was onscreen ('avoided-loss'). Otherwise, they lose the amount announced ('loss'). Following the target disappearance, the amount of money won or lost on that trial and the current total cumulated were notified (outcome phase; 1650 ms).

Nine different cues were presented. Circle cues (n=64) indicated potential gain of \$0 (0 line; n=16), \$0.20 (1 line; n=16), \$1 (2 lines; n=16) or \$5 (3 lines; n=16). Square cues (n=64) signalled potential loss of \$0 (0 line; n=16), \$0.20 (1 line; n=16), \$1 (2 lines; n=16) or \$5 (3 lines; n=16). Triangle cues (n=16) were motor control trials, where subjects were required to withhold their response. Trials were pseudo-randomly ordered within each run. Based on the reaction times recorded in the practice session for each participant, an adaptive algorithm was applied to the target duration, in order to guarantee a success rate of 66%.

Before entering the scan, participants were trained in a simulator to familiarize with the MRI environment. They completed a practice run of the task to make sure they acquired the rules and to determine their average reaction times. Before beginning, subjects were told they would receive all the money they earned during the task. Nevertheless, for ethical reasons, each participant won a \$15 gift certificate from a book shop at the end of the task. Immediately after the scanning session, subjects' understanding of the procedure was assessed with a debriefing and a questionnaire.

Supplement 2

fMRI data acquisition

Scanning was conducted at the Research Center of the Geriatric Institute of the University of Montreal, using a Siemens TRIO 3-Tesla scanner with a 32-channels head coil. Stimuli were presented on a laptop with E-Prime software (PST, Inc., Pittsburg, PA). Functional images were acquired using echoplanar single shot gradient echo T2* weighting. Thirty-six ascending four-mm sagittal slices of the entire brain, parallels to the AC-PC line + 15°, were acquired with following parameters: repetition time (TR) = 2500 ms, echo time (TE) = 28 ms, voxel dimensions = 3.75 x 3.75 x 4 mm, matrix size = 64 x 64 mm, field of view (FOV) = 240 mm. Each run lasted 716 seconds, resulting in 300 volumes per run for each subject. High-resolution structural scans were acquired with a T1 MP-RAGE IPAT 2 sequence, with following parameters: 176 1 mm-axial slices, TR = 2300 ms, TE = 2.98 ms, inversion time (TI) = 900 ms, flip angle = 9°, matrix size = 256 x 256 mm, FOV = 256 mm.

fMRI data analysis

Images were pre-processed and analyzed with SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, United Kingdom; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Preprocessing included realignment, slice-timing correction, coregistration to the individual anatomic image, segmentation, normalization into the Montreal Neurological Institute (MNI) stereotactic space and smoothing of our images (full-width half-maximum (FWHM) smoothing kernel = 8 mm).

Pre-processed images were analyzed following a two-steps procedure in the context of the general linear model approach implemented in SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, United Kingdom; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). First-level, individual analyses were performed by modeling the nine different cue conditions presented during anticipation (+\$0, +\$0.20, +\$1, +\$5, -\$0, -\$0.20, -\$1, -\$5, triangles), the targets and six outcome conditions (win, missed-win, loss, avoided-loss, neutral (+/- \$0), triangles), convolved with the canonical hemodynamic response function. Movement parameters from Artifact

Detection Tools were also included in the statistical model as additional regressors. A high-pass filter cutoff of 128 s was applied to avoid slow drift.

Contrasts of interest were based on the behavioral analyses and findings, with pooled incentive magnitude values (to enhance statistical power, since magnitude did not have an influence on behavioral performance; cf. behavioral performance analysis section).

Table S1. Demographic characteristics of participants.

| | AR-MDD youths (n=22) | AR-BD youths (n=22) | Comparison youths (n=25) |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Age | 14.32 (1.36) | 13.91 (2.14) | 14.2 (1.19) |
| Gender (male/female) | 10 / 12 | 13 / 9 | 11 / 14 |
| IQ | 115 (11.82) | 107.09 (10.55) | 112.02 (9.63) |
| SES | 30.16 (9.61) | 34.18 (10.51) | 25.64 (9.05) |
| Tanner | 3.86 (0.95) | 3.9 (1.02) ^a | 3.88 (0.86) |

Note. Mean (Standard Deviation). AR-MDD = at risk for major depressive disorder; AR-BD = at risk for bipolar disorder.

^a n=20 because of lost data. SES: higher score means lower socio-economic status.

Table S2. Clinical characteristics of participants.

| Questionnaire ^a | AR-MDD youths (n=22) ^b | AR-BD youths (n=22) ^c | Comparison youths (n=25) ^d | Clinical threshold |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------|
| <u>Child current depression symptoms</u> | | | | |
| CDI youths (T score) | 44.27 (6.32) | 47.1 (10.19) | 43.36 (6.14) | 70 |
| CDI parents (T score) | 48.91 (8.98) | 49.33 (8.77) | 45.4 (5.98) | 70 |
| <u>Child current mania symptoms</u> | | | | |
| MDQ youths | 3.05 (2.33) | 4 (2.57) | 3 (2.34) | 9 |
| MDQ parents | 1.05 (1.76) | 0.76 (1.51) | 0.96 (1.55) | 9 |
| YMRS youths | 0.77 (1.15) | 1.09 (1.79) | 1.04 (1.66) | 12 |
| YMRS parents | 0.73 (1.42) | 0.75 (1.45) | 0.74 (1.18) | 12 |
| <u>Child current anxiety symptoms</u> | | | | |
| SCARED-R youths | 18.33 (11.34) | 19.95 (10.36) | 19.72 (11.01) | 31 |
| SCARED-R parents | 13.95 (11.39) | 10.67 (11.5) | 9.36 (9.36) | 31 |

Note. Mean (Standard Deviation). AR-MDD = at risk for major depressive disorder; AR-BD = at risk for bipolar disorder; CDI = Children Depression Inventory; MDQ = Mood Disorder Questionnaire; YMRS = Young Mania Rating Scale; SCARED-R = Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders-Revised questionnaire.

^a for all the parents' questionnaires, parents answered about their child.

^b AR-MDD' MDQ youths and SCARED youths: n=21 because of data lost.

^c AR-BD' all questionnaires: n=21, except YMRS parents: n=20, because of data lost.

^d comparison youths' MDQ youths, MDQ parents, YMRS youths and YMRS parents: n=23 because of data lost.

Table S3. Means and standard deviations of Hit Rates and Reaction Times for comparison (n=25), AR-MDD (n=22) and AR-BD (n=22) groups.

| Conditions | Hit rates (%) | | | Reaction times (msec) | | |
|--|------------------|------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| | AR-MDD youths | AR-BD youths | Comparison youths | AR-MDD youths | AR-BD youths | Comparison youths |
| Non-gain cues (+\$0) | 60.56 (16.55) | 59.81 (12.21) | 57.96 (13.43) | 220.90 (41.94) | 221.90 (31.74) | 226.38 (35.17) |
| All gain cues (pooled +\$0.20, +\$1, +\$5) | 66.34 (8.46) | 65.17 (8.92) | 67.00 (5.97) | 226.21 (32.15) | 220.07 (24.21) | 217.45 (36.59) |
| Non-loss cues (-\$0) | 54.62 (17.19) | 67.17 (15.93) | 53.31 (14.00) | 233.11 (33.30) | 221.02 (37.65) | 221.56 (42.24) |
| All loss cues (pooled -\$0.20, -\$1, -\$5) | 68.67 (6.01) | 63.52 (6.60) | 64.06 (8.57) | 226.66 (29.10) | 222.14 (26.32) | 221.24 (31.68) |
| Total | 64.76 (7.76) | 64.02 (5.37) | 63.11 (6.03) | 223.8 (29.74) | 218.46 (22.96) | 211.58 (45.61) |
| Total earnings (\$) | 37.59 | 29.75 | 36.98 | | | |

Note. Mean (Standard Deviation). AR-MDD = at risk for major depressive disorder; AR-BD = at risk for bipolar disorder.

Table S4. Significant peak voxels of activation in response to the contrast of interest.

| Primary analyses (SPM) | | | | | | | p value |
|---|----------------------|--------------------------|-----|----|-----|-------------------|---------------------|
| Contrasts | Region | Cluster size (voxels) | x | y | z | F _{2,64} | (FWE- corrected) |
| <i>Anticipation</i> | | | | | | | |
| All loss (pooled -\$0.20, -\$1, -\$5) vs. non-loss (-\$0) | dIPFC Left (BA9) | 86 | -54 | 5 | 35 | 12.67 | .01 |
| | dIPFC Right (BA9) | 144 | 51 | 17 | 26 | 11.53 | .02 |
| <i>Outcome</i> | | | | | | | |
| Win vs. missed-win | Nacc Right | 15 | 9 | 8 | -10 | 7.58 | .02 |
| Avoided-loss vs. loss | OFC Left (BA47) | 50 | -33 | 32 | -16 | 10.22 | .04 |

Note. Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates reported. BA = Brodmann's area. dIPFC = dorsolateral prefrontal cortex. Nacc = Nucleus accumbens. OFC = orbitofrontal cortex.

Figure S1. Timeline and cues of the monetary incentive delay task used in the study.

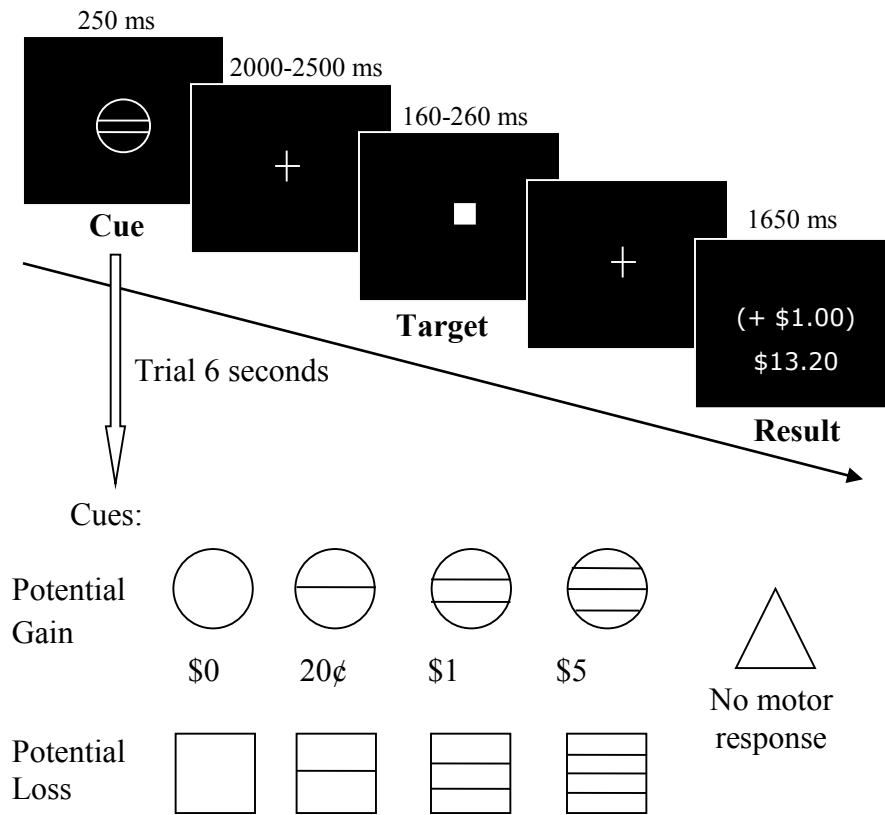
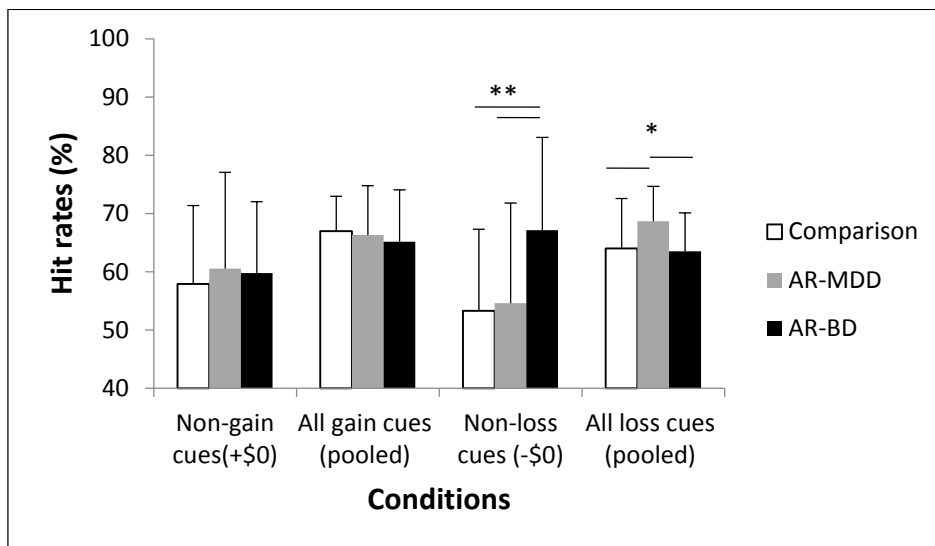
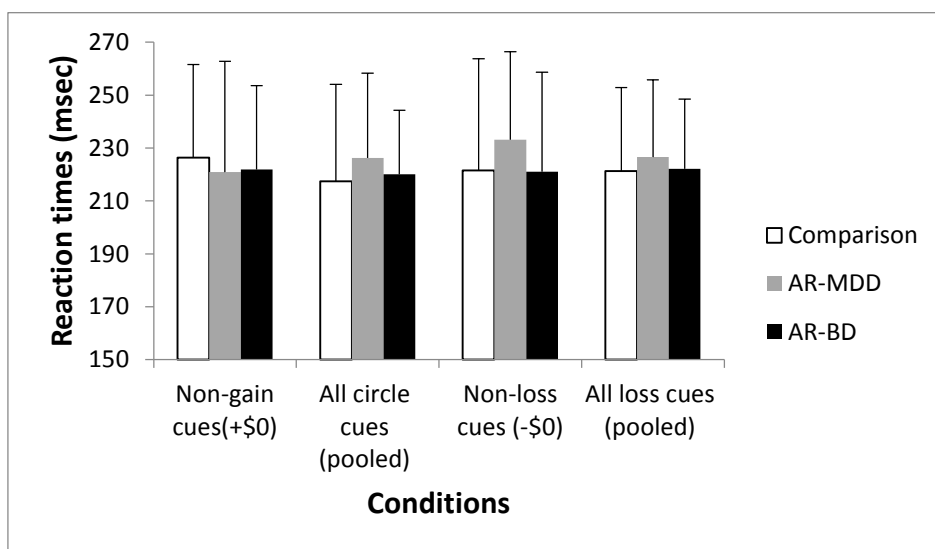


Figure S2. Percentage of hit rates for comparison (n=25), AR-MDD (n=22) and AR-BD (n=22) youths.



Note. Error bars reflect standard deviation. * $p < .05$. ** $p < .01$. AR-MDD = at risk for major depressive disorder; AR-BD = at risk for bipolar disorder.

Figure S3. Mean reaction times for comparison (n=25), AR-MDD (n=22) and AR-BD (n=22) youths.



Note. Error bars reflect standard deviation. AR-MDD = at risk for major depressive disorder; AR-BD = at risk for bipolar disorder.

Article 2

Structural fronto-limbic alterations as neural marker of familial risk for bipolar disorder in youths

Running head: Neural markers of risk for bipolar disorder.

Caroline Kraushaar^{a, b, c*}, Sabrina Suffren^{a, b, c*}, Mena Goubran^{a, d}, Marouane Nassim^a, Amine Zoughlami^a, Franco Lepore^{a, b, c}, Françoise S. Maheu^{a, b, d}

Manuscrit soumis à Neuropsychologia

* Both authors equally contributed to the accomplishment of this work.

^a Research Centre, Sainte-Justine University Hospital, Montreal, Canada;

^b Research Centre in Neuropsychology and Cognition, University of Montreal, Canada;

^c Department of Psychology, University of Montreal, Canada;

^d Department of Psychiatry, University of Montreal, Canada.

Corresponding author:

Françoise S. Maheu, PhD, Department of Psychiatry, University of Montreal, Research Centre, Sainte-Justine University Hospital, 3175 Côte Ste-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5.

Apport de chaque co-auteur

* Caroline Kraushaar et Sabrina Suffren ont contribué de manière égale à l'accomplissement de ce travail.

Caroline Kraushaar a effectué la revue de la littérature, élaboré les objectifs et les hypothèses de recherche, recruté et testé les participants, interprété les résultats et rédigé l'article.

Sabrina Suffren a effectué la revue de la littérature, élaboré les objectifs et les hypothèses de recherche, analysé les données, interprété les résultats et rédigé l'article.

Mena Goubran, Marouane Nassim et Amine Zoughlami ont participé à l'analyse des données.

Franco Lepore et Françoise S. Maheu ont supervisé chacune des étapes énumérées ci-haut.

Abstract

Objectives. The presence of a parental mood disorder, whether major depressive disorder (MDD) or bipolar disorder (BD), increases the risk for mood disorders during the lifespan. Mood disorders have been linked to brain structure alterations, especially in the fronto-limbic pathway. If observed in asymptomatic youths at high parental risk for either mood disorder, these alterations could serve as neural markers of liability for MDD or BD. In this study, we investigated fronto-limbic structural integrity in asymptomatic youths at parental risk for MDD or BD.

Methods. 20 adolescents at risk for major depressive disorder (AR-MDD), 21 adolescents at risk for bipolar disorder (AR-BD) and 25 comparison adolescents, were scanned using magnetic resonance imaging. Anatomical images were analyzed using two complementary region-of-interest (ROI) based structural neuroimaging approaches (Voxel-based morphometry and FreeSurfer).

Results. AR-BD youths had greater dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) volume compared to both AR-MDD ($p = .006$) and comparison youths ($p = .002$). They also had greater posterior cingulate cortex (PCC) volume compared to the AR-MDD group ($p = .04$) and showed cortical thinning in the middle frontal gyrus and orbitofrontal cortex (OFC) relative to comparison youths ($ps = .04$).

Conclusions. Greater dlPFC and PCC volumes, as well as middle frontal gyrus and OFC cortical thinning could be neural markers of liability for bipolar disorder compared to major depressive disorder. Such markers could inform specific preventive interventions, which could effectively interrupt a dysfunctional developmental trajectory early on, before a disorder becomes chronic.

Key words: *Major depressive disorder, bipolar disorder, parental risk, youths, magnetic resonance imaging.*

Introduction

Mood disorders have a high heritability, and a first-degree relative with a history of MDD or BD is one of the most consistent predictors of mood disorders among adolescents. It has been shown that adolescents of parents with MDD have a 3.6-fold increased risk of developing MDD, and, when parents suffer from BD, offspring have a 10.3-fold greater risk for BD (1). Research investigating the neural mechanisms underlying risk for MDD and BD has yielded limited results (2). Identifying such neural markers is essential, however, as they may hold predictive value. Indeed, it is suspected that neural alterations may develop before symptomatology appears (3, 4). Hence, identifying neural markers of liability for MDD or BD could facilitate preventive interventions and prevent these disorders from becoming chronic. A powerful strategy is thus to investigate individuals who are currently asymptomatic, but at high risk for developing mood disorders. Using this type of high risk family research design, where unaffected offspring of parents with mood disorders (i.e., high risk offspring) are compared to psychiatrically healthy adolescents of psychiatrically healthy parents (i.e., low risk offspring), permits a thorough investigation of neurobiological markers of liability for mood disorders (5).

The fronto-limbic pathway has been closely related to mood disorders and risk for MDD and BD (6). Within this network, the striatum is known to play a role in reward processing (7). The hippocampus and amygdala are implicated in the processing of emotional information. The prefrontal cortex (PFC), anterior cingulate cortex (ACC; BA 24, 32), orbitofrontal cortex (OFC; BA 11, 47), medial prefrontal cortex (mPFC; BA 10) and dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC; BA 9, 46), are involved in emotional regulation (8). Finally, the posterior cingulate cortex (PCC) seems to be at the interface between motivation/emotion and attention processing (9).

For MDD youths, relative to comparison youths, no differences were generally observed in PFC/OFC gray matter volume (GMV) or surface area (SA) (10-12), although ACC GMV seemed smaller (11, 13). PFC/OFC and ACC cortical thickness (CT), however, were reported as greater in adolescents with pubertal-onset depression (12) and smaller in children with preschool-onset depression (14). For subcortical structures, MDD youths

generally had smaller striatal (15, 16) and hippocampal (e. g. 11, 17) volumes, but no amygdala volumetric differences (13, 18-20).

In asymptomatic youths at parental risk for MDD, relative to comparison youths, PFC, ACC and PCC CT were generally smaller (e. g. (21, 22) *but see* (23)). For subcortical structures, no hippocampal volumetric differences were generally reported (24, 25). Amygdala was found to be smaller (24) or greater (25). No studies investigated striatum or SA in adolescents at parental risk for MDD.

For BD youths, relative to comparison youths, PFC/OFC, ACC and PCC GMV were generally reported as smaller (e.g. (26-28) *but see* e.g. (11)). One study reported smaller CT, but no SA differences in the frontal cortex were observed (29). For subcortical structures, BD youths generally had no striatal (e. g. 30, 31) or hippocampal (e. g. 32) volumetric differences, but they did have smaller amygdala (e. g. 27, 33).

In asymptomatic youths at parental risk for BD, relative to comparison youths, no PFC/OFC or ACC volumetric differences were generally reported (34-38). Nor were striatal, hippocampal or amygdala volumetric differences observed (34, 37-41). No studies investigated CT or SA in youths at parental risk for BD.

Studies of adolescents at risk for mood disorders are very limited. Using a high risk family research design, the goal of this study was to investigate brain structures integrity in adolescents at parental risk for MDD or BD by virtue of having a MDD or BD parent, respectively. Significantly, this was the first study to directly compare structural alterations between at risk for (AR-) MDD and AR-BD youths. Moreover, contrary to most magnetic resonance imaging (MRI) studies, we included all components involved in cortical maturation not only GMV, but also its two determinants: CT and SA (42).

In light of previous findings, we hypothesized that AR-MDD and AR-BD youths would show no GMV or SA differences, relative to the comparison group, but would show smaller CT in the PFC/OFC/ACC/PCC. Further, for subcortical regions, we expected both AR-MDD and AR-BD youths would show no striatal or hippocampal volumetric differences, but that AR-MDD youths would show decreased amygdala volume. Because of the absence of direct comparisons between AR-MDD and AR-BD youths in the literature, we had no a priori hypotheses regarding structural differences between these groups.

Methods

Participants

Participants were 10-17 years old, and were all biological offspring of their parents. Subjects were recruited through advertisements posted on the internet and print advertisements distributed in schools, community and health service centers. As well, we were able to recruit asymptomatic adolescents of parents suffering from MDD or BD through the Bipolar Disorders Program of the Douglas Mental Health University Institute. The study protocol was approved by the Douglas Mental Health University Institute and the Sainte-Justine University Hospital Center Institutional Review Boards in accordance with the Helsinki Declaration of 1975. Participants and their parents gave informed written assent and consent, respectively.

To assess current and past psychiatric disorders, all of the participants were evaluated with the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL) (43). All of their parents were evaluated by a different interviewer with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (44). In the AR-MDD group (n=20), participants were screened as free of current or past psychiatric disorders, while one or both of their parents presented current or past MDD. Very few of the parents presented comorbidity with anxiety disorder (n=2) or alcohol/substance abuse (n=2). In the AR-BD group (n=21), participants were free of current or past psychiatric disorders (except for one participant diagnosed with mild attentional deficit hyperactivity disorder [ADHD]), while one or both of their parents presented BD type I or II. Few parents presented comorbidity with anxiety disorder (n=2) or alcohol/substance abuse (n=4). For seven families with one parent diagnosed with BD, the other parent was diagnosed with MDD. We included the offspring in the AR-BD group because familial transmission is reportedly greater for BD than for MDD (1, 45-47). In the comparison group (n=25), participants and both of their parents were screened as free of current or past psychiatric disorders. Participants were excluded if they met any of the following criteria: magnetic resonance imaging contraindications (e.g., braces, metal implants), IQ score < 70, medical illness, current medication, past head trauma or psychiatric treatment in the last year (pharmacological / behavioral). Since the inclusion of the adolescent diagnosed with mild ADHD in the statistical analyses did not influence our findings, we retained this subject in the analyses reported here.

Groups did not differ in terms of gender, age, Tanner stage, IQ or total brain volume (TBV) (all $ps > .05$; Table 1). However, due to the large age range of participants in each group and since AR-BD participants had significantly lower socio-economic status (SES, calculated with parental level of occupation and education) than comparison participants ($F_{2,63} = 4.12, p = .017$), we included these variables as covariates of no interest in the MRI analyses. Following procedures established in the majority of MRI studies, we also included gender and TBV as covariates of no interest, as these variables were previously reported to have an influence on brain anatomy (48-51).

We also administered the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders–Revised (SCARED-R) (52), the Children Depression Inventory (CDI) (53), the Young Mania Rating Scale (YMRS) (54) and the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) (55), to participants and their parents (answering about their child) to assess levels of anxiety, depression and mania, respectively. The CDI aims to assess the level of depression symptoms during the last two weeks, while the MDQ and YMRS aim to assess the existence of a maniac episode and severity of maniac symptoms during the last 48 hours, respectively. Finally, the SCARED aim to assess the level of anxiety symptoms during the last three months. No differences between groups were observed regarding levels of anxiety, depression or mania (all $ps > .05$; see Table S1, available online), which were below the clinical significance.

MRI Procedures and Analyses

All scans were performed on a 3 Teslas MRI scanner (Magnetom TRIO Siemens) equipped with a 32-channels head coil. Whole-brain, high-resolution, T1-weighted anatomical images were acquired using an MP-RAGE IPAT 2 sequence (176 1 mm-axial slices, TR = 2300 ms, TE = 2.98 ms, inversion time [TI] = 900 ms, flip angle = 9°, matrix size = 256 x 256 mm, FOV = 256 mm). The two-dimensional DICOM files of each brain were organized into volumetric three-dimensional files using the MRICron software package (McCausland Center for Brain Imaging, Columbia, SC). Participants with data showing artefacts (ghosting, blurring) or anatomical anomalies were discarded from analyses (n=3). Voxel-based morphometry (VBM) was used to provide an unbiased, even-handed, voxel-by-voxel

assessment. FreeSurfer, a software program for cortical and subcortical surface-based reconstruction and analysis, was then used to extend findings.

VBM analyses (56, 57) were performed using SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>) and MATLAB 7.10.0 (R2009a; MathWorks, Natick, MA, USA). All T1-weighted anatomical images were manually reoriented to place the anterior commissure (AC) at the origin of the three-dimensional Montreal Neurological Institute (MNI) space. The images were then segmented into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid (58). These segmentations were then inspected for their quality. A diffeomorphic non-linear registration algorithm (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra toolbox-DARTEL) (59) was used to spatially normalize the segmented images and generate a study-specific brain template. The resulting images were then spatially normalized into the MNI space; normalized and warped to an isotropic voxel size of 1.5mm x 1.5mm x 1.5mm; modulated by the Jacobian transformed tissue probability maps (to obtain volume differences rather than concentration differences in gray matter) and then smoothed with an 10-mm full-width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. Based on our a priori hypotheses, we adopted an independent region-of-interest (ROI) based approach. Anatomical ROIs were defined with the WFU Pick-Atlas toolbox (60), using the TD Brodmann areas for BA 9, 10, 11, 24, 25, 32, 46 and 47, and automated anatomical labelling (61) for the posterior cingulate cortex (PCC), amygdala, hippocampus and striatum (nucleus accumbens, caudate nucleus and putamen). We corrected for multiple comparisons using small-volume correction (SVC) with a Gaussian random field threshold set at $\alpha = 0.05$, and an extent of at least 10 contiguous voxels. Significant peak voxels ($p < 0.05$, FWE-corrected) were then extracted. Coordinates were reported in the Montreal Neurological Institute (MNI) space in millimeters [x, y, z].

VBM volume measurements were then reevaluated and extended using the FreeSurfer independent automatic technique (version 5.1; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). We assessed cortical volumes, thickness and surface area, as well as subcortical volumes (42, 62, 63). FreeSurfer, a fully automated surface-based pipeline, was used to process the T1 images into a common stereotactic space, in which volumes, cortical thickness and surface area values could be derived on a participant-by-participant basis (64). Cortical and sub-cortical

segmentation procedure involves the assignment of a neuroanatomical label to each voxel in a MRI volume using voxel intensity, a probabilistic atlas estimated from a manually labeled training set, and Bayesian classification rules (65). This technique was previously shown to be comparable in accuracy to manual tracing (65, 66). Cortical thickness was automatically quantified within FreeSurfer on a vertex-by-vertex basis by computing the average shortest distance between the white matter boundary and the pial surface (i.e. the cerebral spinal fluid boundary) at each point on the cortex (67). Segmentation boundaries were visually inspected by a trained rater and errors due to segmentation miss-classification were reprocessed when necessary. We extracted cortical volumes, thickness and surface areas of the following ROIs (see Figure 1): rostral and caudal anterior cingulate cortex (ACC), isthmus and posterior cingulate cortices (PCC), medial and lateral orbitofrontal cortex (OFC), frontal pole, pars orbitalis, rostral middle frontal, as well as subcortical volumes of the amygdala, hippocampus and striatum (nucleus accumbens, caudate nucleus and putamen).

Analyses of Covariance (ANCOVAs) with group (AR-MDD, AR-BD, comparison) as the between-subjects factor, and gender, age, SES and TBV as covariates of no interest, were then performed in SPSS v.20 (IBM Corp, Armonk, NY), on the different extracted measures from VBM and FreeSurfer findings. When a significant effect of group emerged, pairwise comparisons were then conducted, with a Bonferroni correction for multiple comparisons.

Results

Only significant results are reported for the sake of brevity. VBM analyses revealed only one significant peak voxel in the left dlPFC (BA46) [-58.5, 31.5, 21] ($F_{2,57} = 8.41$, $p = .05$, FWE-corrected ; partial $\eta^2 = 0.29$), with increased left dlPFC (BA46) GMV in the AR-BD group, compared to the AR-MDD ($F_{2,63} = 7.6$, $p = .006$, $d^2=1.22$) and comparison ($F_{2,63} = 7.6$, $p = .002$, $d^2=1.56$) groups (see Figure 2 and Table S2, available online).

With the FreeSurfer data, ANCOVAs revealed greater GMV in the left isthmus PCC ($F_{2, 59} = 3.23$, $p = .04$, partial $\eta^2 = 0.09$; see Figure 3A), in AR-BD youths compared to the AR-MDD group ($d^2=0.81$). ANCOVAs also revealed smaller CT in the left medial OFC ($F_{2, 59}$

= 3.98, $p = .04$, partial $\eta^2 = 0.12$; see Figure 3B) and left rostral middle frontal gyrus ($F_{2, 59} = 3.38$, $p = .04$, partial $\eta^2 = 0.1$; see Figure 3C) in AR-BD youths relative to comparison youths ($d' = 0.88$ and $d' = 0.82$, respectively). SA measurements revealed no significant group effects (all $ps > .05$; see Table S2, available online).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to directly compare GMV, CT and SA between AR-MDD and AR-BD youths, relative to comparison youths. The first key finding of this study was the greater dlPFC volume in AR-BD youths compared to both AR-MDD and comparison youths, and the greater PCC volume of AR-BD youths compared to AR-MDD youths. The second key finding was the smaller rostral middle frontal gyrus and medial OFC thickness in AR-BD youths relative to comparison youths.

According to the literature on at risk youths, we found no GMV or SA differences in the OFC, ACC or PCC, in the AR groups relative to comparison youths. However, we did find that the AR-BD group had a greater dlPFC volume (BA46) compared to both the AR-MDD and comparison groups. Generally, no volumetric PFC differences were reported for AR-BD youths (38), while youths with BD have shown decreased PFC volumes (26, 27), relative to comparison youths. Abnormal functioning of the dlPFC, which is involved in emotional regulation (8), was reported in youths and young adults with or at risk for BD (68, 69). Thus, the greater dlPFC volume observed in at risk youths may result from neurotrophic compensatory mechanisms that are deployed in an effort to maintain adequate emotional regulation. However, with the emergence of mood disorders, these mechanisms may begin to falter, leading to decreased volume (70, 71). Alternatively, studies have shown that cerebral development normally pursues a course characterized by initial neurogenesis and synaptogenesis, followed by extensive pruning processing throughout adolescence (72). Thus, the greater dlPFC volume in AR-BD youths may reflect a delayed maturation of the dlPFC, which could arise from inefficient neural pruning (70, 71).

Interestingly, AR-BD youths showed greater PCC volume, but only in comparison to

AR-MDD youths. The PCC constitutes one of the core of the default-mode network. This network is highly activated by self-related thoughts and activities, while it is deactivated during cognitively and emotionally demanding tasks (73, 74). In both BD and MDD adults, however, difficulties deactivating the default-mode network during emotional tasks has been reported, which suggest difficulties inhibiting self-related thoughts while focusing on these tasks (75, 76). In the volumetric literature, smaller PCC volume was observed in youths with BD relative to comparison youths (77), while no PCC volumetric differences were reported in AR-BD youths with high level of manic symptoms (78). As suggested above, greater PCC volume in AR-BD youths, relative to AR-MDD youths, may thus indicate either compensatory mechanisms, or deficient neural pruning. Interestingly, AR-MDD youths had smaller PCC volume, relative to comparison youths, although the difference was not significant. Still, this finding may reflect the onset of a larger than expected pruning processing in AR-MDD youths, which would be as abnormal as the greater PCC volume observed in AR-BD youths. This is the first study to directly compare structural alterations between AR-MDD and AR-BD youths. Since the volume of the PCC appears to distinguish AR-MDD from AR-BD youths, this structure could serve as a promising neural marker. Longitudinal follow-up would be useful in tracking the developmental trajectory of the PCC for AR groups.

Regarding CT results, this was the first study to measure CT in youths at risk for BD. Our findings of smaller medial OFC and middle frontal gyrus thickness, relative to comparison youths, corroborate those of a study showing smaller frontal CT in BD relative to comparison adolescents (29). The medial OFC and middle frontal gyrus are involved in the regulation of emotions (79, 80). In addition, the medial OFC is associated with the process of rewarding stimuli (81). Hence, greater than expected pruning processing in these regions in AR-BD youths could underlie altered processing and regulation of positive emotions, which are associated with bipolar disorder (82). These alterations may constitute neural markers of liability for BD and could eventually lead to the emergence of bipolar symptoms and disorder.

In contrast to the middle frontal gyrus thinning findings (which encompasses BA46) from FreeSurfer analyses, we found greater dlPFC (BA46) volume using VBM in AR-BD youths relative to comparison youths. The use of different methodologies may explain this discrepancy. Moreover, since CT and GMV are not correlated, they may reflect different

genetic and cellular processing (12). However, this discrepancy could also mirror brain maturation. In fact, CT alterations seem to emerge before alterations in GMV or SA (83). This could explain why CT reductions are observable before symptomatology appears in AR-BD youths, while larger than expected GMV reductions would appear later, probably with the onset of BD, as reported in the literature.

Surprisingly, we failed to find smaller PFC/OFC, ACC or PCC thickness in AR-MDD youths relative to comparison youths. Few studies have examined CT in adolescents at risk for MDD. Using a high-risk family design, two studies reported reduced thickness in these regions. The first one included both adults and youths in the sample, of which a large proportion had depressive or anxiety disorders (22), which might have tainted results. The second study was performed on children exposed to prenatal maternal depression (21). In line with our findings, however, the only study conducted on asymptomatic adolescents of mothers with recurrent depression since the birth of their children did not find any CT differences (23). Thus, timing of exposure to parental MDD may not affect cerebral development in the same way. Also, the age of youths at testing, which reflects different stages of cerebral development, may explain the different results reported in the literature. However, we should note that, although not significant, ACC thickness tended to be smaller in AR-MDD youths than in comparison youths ($F_{2, 59} = 3.19, p = .09$). Thus, it is possible that greater than expected pruning processing also begins in this region for AR-MDD youths, and this may become more evident in later adolescence.

As hypothesized, we found no differences in striatal or hippocampal volumes in both at risk groups, nor volumetric aberrations in the amygdala of AR-BD youths, which is in line with the existing literature. Unexpectedly, we failed to find amygdala differences in AR-MDD youths relative to comparison youths. In fact, previous studies found a greater volume in the amygdala in 10-year-old children at risk for MDD (25), and a smaller volume in the amygdala in 11-year-old youths at risk for MDD (24). Interestingly, the amygdala undergoes a particularly sensitive developmental phase between the ages of 9 and 11 (84), and adverse consequences of parental MDD during that time may lead to an accelerated development of the amygdala (25). Thus, it is possible that, in our study, the adverse consequences of parental MDD did not manifest during the sensitive early developmental phase, which may have

preserved amygdala volume. However, adverse consequences might begin to manifest more intensely in later adolescence or early adulthood, thus possibly affecting still-developing brain regions, such as frontal areas, in AR-MDD youths (85).

We should note several limitations of this study. To begin with, the lack of clinical MDD and BD groups in our cross-sectional study limit our conclusions about neural findings, particularly how we see these as more related to neural markers of risk than of resilience. Secondly, our age range was large (10 to 17 years old). Since adolescence is one of the most important period of cerebral reorganization, it would have been interesting to verify how age might interact with structural findings, using a greater number of samples to represent all of the different ages through adolescence. Finally, several participants in the AR-BD group also had a parent with past or current MDD, which might have tainted our results.

To conclude, this research suggests that greater dlPFC and PCC volumes, as well as smaller OFC and middle frontal gyrus thickness may constitute neural markers of liability for BD. Reliable brain markers of liability for MDD, however, were not observed. Longitudinal studies are needed to investigate the predictive value of these neural markers and to examine the developmental trajectory of brain alterations leading to the emergence of mood disorders.

Acknowledgements

We thank Alan Tucholka for his assistance with the figures.

Funding sources

This research was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; #MOP-97983), the Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ), the Quebec Bio-Imaging Network (QBIN), and the Ste.Justine's Hospital Research Center to FSM. FSM is a CIHR New Investigator and FRSQ Junior 1 Awardee. SS received PhD fellowships from the Fonds Québécois de la Recherche sur la Société et la Culture (FQRSC) and the Foundation of Stars/Research Center of the Ste-Justine University Hospital.

References

1. Merikangas KR, Low NP. The epidemiology of mood disorders. *Current psychiatry reports*. 2004; 6:411-21.
2. Scott EM, Hermens DF, Naismith SL, Guastella AJ, De Regt T, White D, et al. Distinguishing young people with emerging bipolar disorders from those with unipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2013; 144:208-15.
3. Goodman SH. Depression in mothers. *Annual review of clinical psychology*. 2007; 3:107-35.
4. McNamara R, Nandagopal J, Strakowski S, DelBello M. Preventative strategies for early-onset bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2010; 24:983-96.
5. Avenevoli S, Merikangas KR. Implications of high-risk family studies for prevention of depression. *American Journal of Preventive Medicine*. 2006; 31:126-35.
6. Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013; 14:609-25.
7. Leppänen JM. Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Current Opinion in Psychiatry*. 2006; 19:34-9.
8. Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar disorders*. 2008; 10:1-37.
9. Engemann JB, Damaraju E, Padmala S, Pessoa L. Combined effects of attention and motivation on visual task performance: Transient and sustained motivational effects. *Frontiers in human neuroscience*. 2009; 3:4.
10. Chen HH, Rosenberg DR, MacMaster FP, Easter PC, Caetano SC, Nicoletti M, et al. Orbitofrontal cortex volumes in medication naive children with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2008; 18:551-6.
11. MacMaster FP, Carrey N, Langevin L, Jaworska N, Crawford S. Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain imaging and behavior*. 2014; 8:119-27.
12. Reynolds S, Carrey N, Jaworska N, Langevin L, Yang X-R, MacMaster F. Cortical thickness in youth with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:83.
13. Pannekoek JN, van der Werff SJA, van den Bulk BG, van Lang NDJ, Rombouts SARB, van Buchem MA, et al. Reduced anterior cingulate gray matter volume in treatment-naïve clinically depressed adolescents. *NeuroImage: Clinical*. 2014; 4:336-42.

14. Marrus N, Belden A, Nishino T, Handler T, Ratnanather JT, Miller M, et al. Ventromedial prefrontal cortex thinning in preschool-onset depression. *Journal of affective disorders*. 2015; 180:79-86.
15. Matsuo K, Rosenberg DR, Easter PC, MacMaster FP, Chen H-H, Nicoletti M, et al. Striatal volume abnormalities in treatment-naive patients diagnosed with pediatric major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2008; 18:121-31.
16. Shad MU, Muddasani S, Rao U. Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a Voxel-Based Morphometry study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2012; 22:190-7.
17. Suzuki H, Botteron K, Luby J, Belden A, Gaffrey M, Babb C, et al. Structural-functional correlations between hippocampal volume and cortico-limbic emotional responses in depressed children. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2013; 13:135-51.
18. Caetano SC, Fonseca M, Hatch JP, Olvera RL, Nicoletti M, Hunter K, et al. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neuroscience letters*. 2007; 427:142-7.
19. MacMillan S, Szeszko PR, Moore GJ, Madden R, Lorch E, Ivey J, et al. Increased Amygdala: Hippocampal Volume Ratios Associated with Severity of Anxiety in Pediatric Major Depression. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2003; 13:65-73.
20. MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, Kmiecik LE, Easter PC, Taormina SP, et al. Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biological Psychiatry*. 2008; 63:385-90.
21. Sandman CA, Buss C, Head K, Davis EP. Fetal exposure to maternal depressive symptoms is associated with cortical thickness in late childhood. *Biological psychiatry*. 2015; 77:324-34.
22. Peterson BS, Warner V, Bansal R, Zhu H, Hao X, Liu J, et al. Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009; 106:6273-8.
23. Foland-Ross LC, Gilbert BL, Joormann J, Gotlib IH. Neural markers of familial risk for depression: an investigation of cortical thickness abnormalities in healthy adolescent daughters of mothers with recurrent depression. *Journal of abnormal psychology*. 2015:No Pagination Specified.
24. Chai XJ, Hirshfeld-Becker D, Biederman J, Uchida M, Doehrmann O, Leonard J, et al. Functional and structural brain correlates of risk for major depression in children with familial depression. *NeuroImage: Clinical*. 2015.
25. Lupien SJ, Parent S, Evans AC, Tremblay RE, Zelazo PD, Corbo V, et al. Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108:14324-9.
26. Adleman NE, Fromm SJ, Razdan V, Kayser R, Dickstein DP, Brotman MA, et al. Cross-sectional and longitudinal abnormalities in brain structure in children with severe mood

dysregulation or bipolar disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012; 53:1149-56.

27. Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP, Mills NP, Weber WA, Fleck D, et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2011; 13:396-405.

28. Singh MK, Chang KD, Chen MC, Kelley RG, Garrett A, Mitsunaga MM, et al. Volumetric reductions in the subgenual anterior cingulate cortex in adolescents with bipolar I disorder. *Bipolar disorders*. 2012; 14:585-96.

29. Janssen J, Alemán-Gómez Y, Schnack H, Balaban E, Pina-Camacho L, Alfaro-Almagro F, et al. Cortical morphology of adolescents with bipolar disorder and with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2014; 158:91-9.

30. Geller B, Harms MP, Wang L, Tillman R, DelBello MP, Bolhofner K, et al. Effects of age, sex, and independent life events on amygdala and nucleus accumbens volumes in child bipolar I disorder. *Biological psychiatry*. 2009; 65:432-7.

31. Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N, Garrett A, Simeonova DI, Reiss A. Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005; 44:565-73.

32. Baykara B, Inal-Emiroglu N, Karabay N, Çakmakçı H, Cevher N, Şentürk Pılan B, et al. Increased hippocampal volumes in lithium treated adolescents with bipolar disorders: A structural MRI study. *Journal of affective disorders*. 2012; 138:433-9.

33. Kalmar JH, Wang F, Chepenik LG, Womer FY, Jones MM, Pittman B, et al. Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009; 48:636-42.

34. Bauer IE, Sanches M, Suchting R, Green CE, El Fangary NM, Zunta-Soares GB, et al. Amygdala enlargement in unaffected offspring of bipolar parents. *Journal of psychiatric research*. 2014; 59:200-5.

35. Hajek T, Gunde E, Bernier D, Slaney C, Propper L, Grof P, et al. Subgenual cingulate volumes in affected and unaffected offspring of bipolar parents. *Journal of affective disorders*. 2008; 108:263-9.

36. Hajek T, Novak T, Kopecek M, Gunde E, Alda M, Höschl C. Subgenual cingulate volumes in offspring of bipolar parents and in sporadic bipolar patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2010; 260:297-304.

37. Ladouceur CD, Almeida JRC, Birmaher B, Axelson DA, Nau S, Kalas C, et al. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008; 47:532-9.

38. Singh MK, Delbello MP, Adler CM, Stanford KE, Strakowski SM. Neuroanatomical characterization of child offspring of bipolar parents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008; 47:526-31.

39. Hajek T, Gunde E, Slaney C, Propper L, MacQueen G, Duffy A, et al. Amygdala and hippocampal volumes in relatives of patients with bipolar disorder: a high-risk study. *Can J Psychiatry*. 2009; 54:726-33.
40. Karchemskiy A, Garrett A, Howe M, Adleman N, Simeonova DI, Alegria D, et al. Amygdalar, hippocampal, and thalamic volumes in youth at high risk for development of bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2011; 194:319-25.
41. Sugranyes G, de la Serna E, Romero S, Sanchez-Gistau V, Calvo A, Moreno D, et al. Gray matter volume decrease distinguishes schizophrenia from bipolar offspring during childhood and adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015; 54:677-84.e2.
42. Wierenga LM, Langen M, Oranje B, Durston S. Unique developmental trajectories of cortical thickness and surface area. *NeuroImage*. 2014; 87:120-6.
43. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao UMA, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997; 36:980-8.
44. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2002.
45. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*, 2003: 48-58.
46. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, Castelao E, Vidal S, Favre S, et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar disorders*. 2012; 14:641-53.
47. Aukes MF, Laan W, Termorshuizen F, Buizer-Voskamp JE, Hennekam EA, Smeets HM, et al. Familial clustering of schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Genet Med*. 2012; 14:338-41.
48. Burgaleta M, Johnson W, Waber DP, Colom R, Karama S. Cognitive ability changes and dynamics of cortical thickness development in healthy children and adolescents. *NeuroImage*. 2014; 84:810-9.
49. Casey BJ, Jones RM, Somerville LH. Braking and accelerating of the adolescent brain. *Journal of Research on Adolescence*. 2011; 21:21-33.
50. Hanson JL, Hair N, Shen DG, Shi F, Gilmore JH, Wolfe BL, et al. Family poverty affects the rate of human infant brain growth. *PloS one*. 2013; 8:e80954.
51. Welborn BL, Papademetris X, Reis DL, Rajeevan N, Bloise SM, Gray JR. Variation in orbitofrontal cortex volume: relation to sex, emotion regulation and affect. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2009.
52. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale Construction and

Psychometric Characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997; 36:545-53.

53. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacology bulletin*. 1984; 21:995-8.

54. Youngstrom EA, Danielson CK, Findling RL, Gracious BL, Calabrese JR. Factor structure of the Young Mania Rating Scale for use with youths ages 5 to 17 years. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*. 2002; 31:567-72.

55. Wagner KD, Robert MA, Emslie GJ, Findling RL, Gracious BL, Reed ML. Validation of the Mood Disorder Questionnaire for bipolar disorders in adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67:827-30.

56. Ashburner J. Computational anatomy with the SPM software. *Magnetic Resonance Imaging*. 2009; 27:1163-74.

57. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—The methods. *NeuroImage*. 2000; 11:805-21.

58. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage*. 2005; 26:839-51.

59. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*. 2007; 38:95-113.

60. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*. 2003; 19:1233-9.

61. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*. 2002; 15:273-89.

62. Koolschijn P, Crone EA. Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood. *Developmental cognitive neuroscience*. 2013; 5:106-18.

63. Raznahan A, Shaw P, Lalonde F, Stockman M, Wallace GL, Greenstein D, et al. How does your cortex grow? *The Journal of Neuroscience*. 2011; 31:7174-7.

64. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. 2012; 62:774-81.

65. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002; 33:341-55.

66. Morey RA, Petty CM, Xu Y, Pannu Hayes J, Wagner Li HR, Lewis DV, et al. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *NeuroImage*. 2009; 45:855-66.

67. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97:11050-5.

68. Roberts G, Green MJ, Breakspear M, McCormack C, Frankland A, Wright A, et al. Reduced inferior frontal gyrus activation during response inhibition to emotional stimuli in youth at high risk of bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2013; 74:55-61.
69. Singh MK, Chang KD, Kelley RG, Cui X, Sherdell L, Howe ME, et al. Reward processing in adolescents with bipolar I disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2013; 52:68-83.
70. Ducharme S, Albaugh MD, Hudziak JJ, Botteron KN, Nguyen T-V, Truong C, et al. Anxious/depressed symptoms are linked to right ventromedial prefrontal cortical thickness maturation in healthy children and young adults. *Cerebral Cortex*. 2013:bht151.
71. Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Blagdon R, Propper L, et al. Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. *Biological psychiatry*. 2013; 73:144-52.
72. Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2006; 30:718-29.
73. Lois G, Linke J, Wessa M. Altered functional connectivity between emotional and cognitive resting state networks in euthymic bipolar I disorder patients. *PloS one*. 2014; 9:e107829.
74. Brewer JA, Worhunsky PD, Gray JR, Tang Y-Y, Weber J, Kober H. Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108:20254-9.
75. Favre P, Polosan M, Pichat C, Bougerol T, Baciuc M. Cerebral correlates of abnormal emotion conflict processing in euthymic bipolar patients: A functional MRI study. *PloS one*. 2015; 10:e0134961.
76. Grimm S, Boesiger P, Beck J, Schuepbach D, Birmaher B, Walter M, et al. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:932-43.
77. Gogtay N, O'Leary D, Losh M, Faraone S, Biederman J, Faraone S, et al. Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar illness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007; 48:852-62.
78. Paillere Martinot ML, Lemaitre H, Artiges E, Miranda R, Goodman R, Penttila J, et al. White-matter microstructure and gray-matter volumes in adolescents with subthreshold bipolar symptoms. *Molecular psychiatry*. 2014; 19:462-70.
79. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*. 2008; 13:833-57.
80. Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biological psychiatry*. 2008; 63:577-86.

81. O'doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature neuroscience*. 2001; 4:95-102.
82. Gruber J. A review and synthesis of positive emotion and reward disturbance in bipolar disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy*. 2011; 18:356–65.
83. Kelly PA, Viding E, Wallace GL, Schaer M, De Brito SA, Robustelli B, et al. Cortical thickness, surface area, and gyrification abnormalities in children exposed to maltreatment: Neural markers of vulnerability? *Biological psychiatry*. 2013; 74:845-52.
84. Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, et al. Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PloS one*. 2012; 7:e46970.
85. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10:434-45.

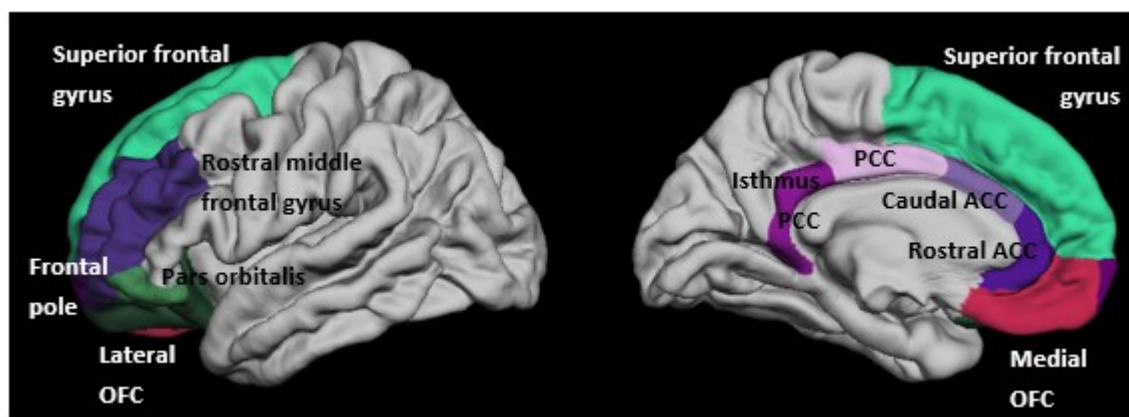
Table 1. Demographic characteristics of youths at risk for major depression disorder, youths at risk for bipolar disorder and comparison youths.

| | AR-MDD youths (n=20) | AR-BD youths (n=21) | Comparison youths (n=25) |
|----------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Gender (male/female) | 9/11 | 12/9 | 11/14 |
| Age | 14.40 (0.35) | 14.05 (0.35) | 14.24 (0.32) |
| Tanner stage | 3.90 (0.17) | 3.81 (0.17) | 3.92 (0.15) |
| IQ | 115 (2.34) | 108 (2.28) | 112 (2.09) |
| SES ^a | 29.88 (2.22) | 34.05 (2.16) | 25.64 (1.98) |
| TBV | 1,230,086 (19,845) | 1,246,273 (26,466) | 1,267,867 (20,153) |

Note. Data are presented as means (standard error of the mean) or number in each group. AR-MDD = at risk for major depression disorder; AR-BD = at risk for bipolar disorder; IQ = intellectual quotient; SES = socio-economic status; TBV = total brain volume.

^a Higher score corresponds to lower SES.

Figure 1. Regions of interest (ROIs) examined in this study. Cortical surface-based ROIs rendered on the lateral (left) and medial (right) pial surface representations of the left hemisphere on an average brain.



Note. OFC = orbitofrontal cortex; ACC = anterior cingulate cortex; PCC = posterior cingulate cortex.

Figure 2. Group differences in the left dorsolateral prefrontal cortex grey matter volume (BA 46) [-58.5, 31.5, 21].

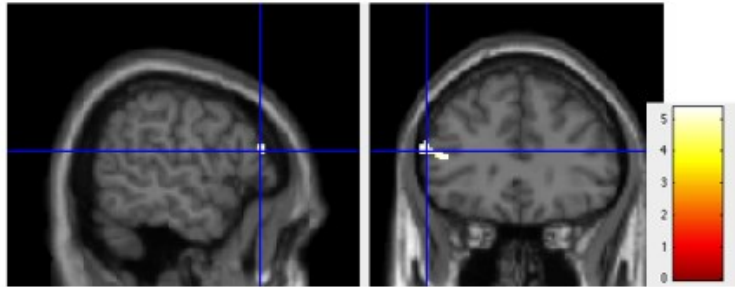
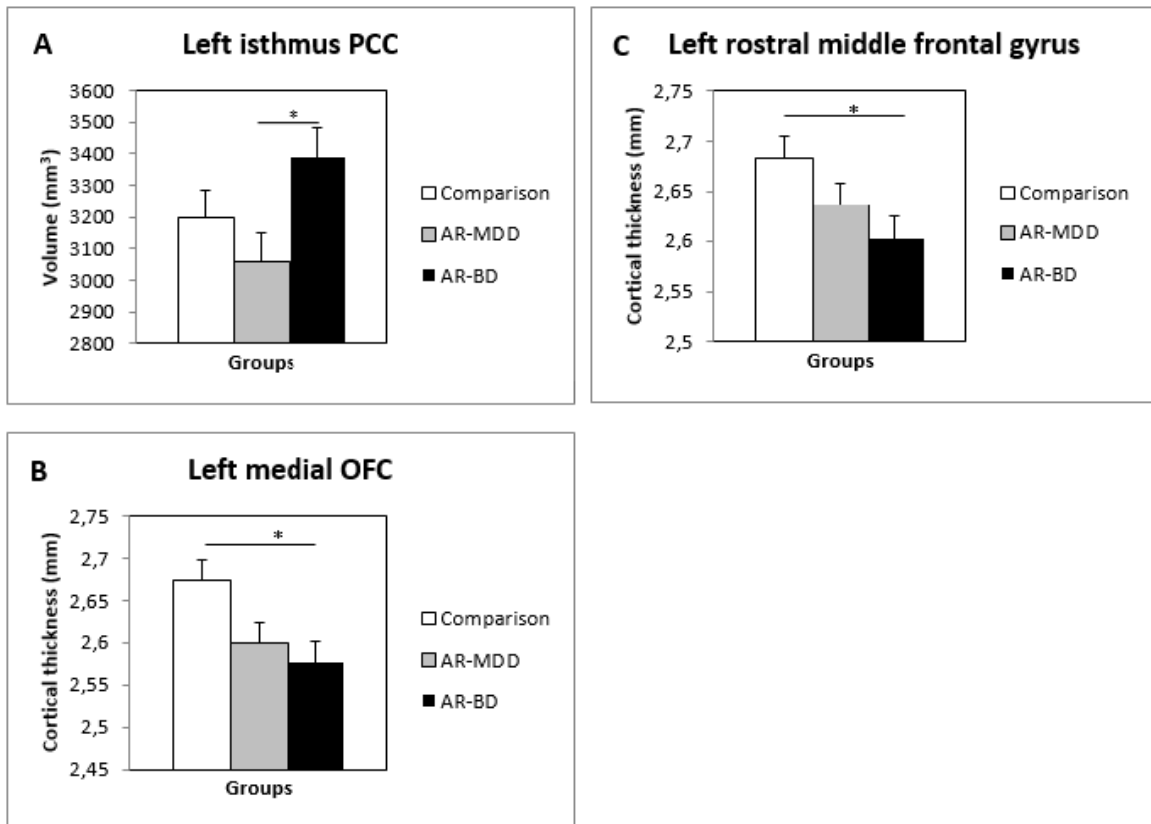


Figure 3. Volume of the left isthmus PCC (panel A) and cortical thickness of the medial OFC (panel B) and rostral middle frontal cortex (panel C), for the three groups (F-map).



Note. PCC= posterior cingulate cortex; OFC = orbitofrontal cortex; AR-MDD = at risk for depression group; AR-BD = at risk for bipolar disorder group. * $p < .05$, Bonferroni corrected. Error bars represent standard deviation.

Supplementary Material

Table S1. Clinical characteristics of youths at risk for major depression disorder, youths at risk for bipolar disorder and comparison youths.

| | AR-MDD youths (n=20) | AR-BD youths (n=21) | Comparison youths (n=25) | Clinical threshold |
|---|-------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| <u>Child current depression symptoms</u> | | | | |
| CDI T-score (child) | 44.75 (1.42) | 45.58 (1.46) | 43.36 (1.27) | 70 |
| CDI T-score (parent) ^a | 48.10 (1.73) | 48.95 (1.73) | 45.40 (1.55) | 70 |
| <u>Child current mania symptoms</u> | | | | |
| YMRS (child) | 0.85 (0.35) | 1.10 (0.34) | 1.04 (0.33) | 12 |
| YMRS (parent) ^a | 0.80 (0.31) | 0.79 (0.31) | 0.74 (0.29) | 12 |
| MDQ (child) | 3.16 (0.56) | 3.90 (0.54) | 3.00 (0.51) | 9 |
| MDQ (parent) ^a | 1.00 (0.36) | 0.80 (0.36) | 0.96 (0.34) | 9 |
| <u>Child current anxiety symptoms</u> | | | | |
| SCARED-R (child) | 19.16 (2.47) | 19.68 (2.47) | 19.72 (2.15) | 31 |
| SCARED-R (parent) ^a | 13.60 (2.23) | 9.37 (2.28) | 9.36 (1.99) | 31 |

Note. Data are presented as means (standard error of the mean). AR-MDD = at risk for major depression disorder; AR-BD = at risk for bipolar disorder; CDI = Child Depression Inventory; YMRS = Young Mania Rating Scale; MDQ = Mood Disorder Questionnaire; SCARED-R = Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders-Revised.

^a Parents answering about their child.

Table S2. Significant gray matter volume and cortical thickness differences between at risk for depression, at risk for bipolar disorder and comparison groups.

| | Side | F | p | Pairwise comparisons ($p < .05$, Bonferroni corrected) | | |
|---------------------------|------|------|------|--|-------------|------------------|
| | | | | AR-MDD vs. C | AR-BD vs. C | AR-BD vs. AR-MDD |
| dIPFC (BA46) GMV | Left | 7.59 | .001 | | AR-BD > C | AR-BD > AR-MDD |
| Isthmus PCC GMV | Left | 3.23 | .05 | | | AR-BD > AR-MDD |
| Medial OFC CT | Left | 3.98 | .02 | | AR-BD < C | |
| Rostral Middle Frontal CT | Left | 3.38 | .04 | | AR-BD < C | |

Note. All results utilize region of interest (ROI) analysis. Coordinates are in the Montreal Neurological Institute space (MNI). AR-MDD = at risk for major depression disorder; AR-BD = at risk for bipolar disorder; C = comparison youths; GMV = grey matter volume; CT = cortical thickness; dIPFC = dorsolateral prefrontal cortex; PCC = posterior cingulate cortex; OFC = orbitofrontal cortex.

Discussion générale et Conclusion

1. Rappel des objectifs expérimentaux et intégration des principaux résultats

L'objectif principal de cette thèse consistait à investiguer le fonctionnement du circuit des récompenses chez des adolescents à risque parental de troubles de l'humeur, afin d'identifier des marqueurs qui pourraient servir de prédicteurs de ces troubles. L'originalité de cette thèse réside dans le fait que nous avons simultanément comparé au sein d'une même étude le fonctionnement neuronal de jeunes à risque parental élevé de dépression majeure à celui de jeunes à risque parental élevé de trouble bipolaire, par rapport à des jeunes à faible risque parental de troubles de l'humeur, en utilisant deux méthodes complémentaires d'investigation cérébrale (IRM et IRMf). Dans un premier temps, une description des caractéristiques cliniques des troubles de l'humeur chez l'adulte et l'enfant/adolescent, ainsi qu'une présentation des données épidémiologiques et des troubles associés ont été abordées, afin de mettre en lumière la gravité des enjeux entourant la nécessité de prévenir de manière plus efficace et plus précoce l'émergence des troubles de l'humeur chez les jeunes. Dans un deuxième temps, la présentation des facteurs héréditaires et environnementaux impliqués dans le risque de développer un trouble de l'humeur a permis d'entrevoir la complexité de leur imbrication et la difficulté à déterminer avec certitude quelles interactions de facteurs entraînent le déclenchement d'un trouble. Dans un troisième temps, après avoir décrit le fonctionnement normal du circuit des récompenses, ainsi que les différences et similarités entre les adultes et les adolescents, la recension des données concernant les altérations comportementales et neuronales des adultes et des adolescents avec ou à risque de TDM ou de TB a permis de mettre en évidence les lacunes quant à notre compréhension des atteintes préalables à la survenue d'un trouble de l'humeur. Enfin, les deux études expérimentales menées auprès d'adolescents à risque parental élevé de troubles de l'humeur a permis d'apporter notre pierre à l'édifice des connaissances scientifiques, souvent ébranlé par les données inconsistantes de la littérature dans le domaine des troubles neuropsychiatriques.

Les deux études expérimentales ont ainsi été réalisées auprès de jeunes asymptomatiques, mais à risque de TDM du fait de la présence de TDM chez un de leurs parents, ou à risque de TB du fait de la présence du TB chez un de leurs parents. Nous nous

sommes assurés de l'absence de psychopathologie actuelle ou passée chez les adolescents, grâce à des entrevues cliniques semi-structurées menées séparément auprès de chaque jeune et de ses parents. Ainsi, aucun des adolescents ne présentait de troubles psychiatriques et aucun ne prenait de traitements médicamenteux, excepté un adolescent à risque de TB diagnostiqué et traité pour un Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité d'intensité modérée (dont la médication avait été interrompue depuis 48 heures lors de la passation du scan). De plus, les questionnaires remplis par les jeunes et par leurs parents (à propos de leur enfant) ont confirmé que les trois groupes avaient des niveaux équivalents de symptômes dépressifs, maniaques et anxieux. En parallèle, des entrevues cliniques ont également été réalisées avec chacun des parents, afin d'évaluer la présence actuelle ou passée de troubles psychiatriques chez ces derniers. Ainsi, un ou les deux parents des jeunes à risque de TDM présentaient un diagnostic de TDM, actuel ou passé. Parmi ceux-ci, une faible proportion présentait un trouble comorbide (troubles anxieux ou abus de substance/alcool). Un ou les deux parents des jeunes à risque de TB présentaient un diagnostic de TB type I ou II. Parmi ceux-ci également, quelques-uns souffraient d'un trouble comorbide (troubles anxieux ou abus de substance/alcool). De plus, dans certaines familles (n=7) où un des parents était diagnostiqué avec un TB, l'autre parent souffrait de TDM. Nous avons inclus les adolescents de ces familles dans le groupe à risque de TB, en raison du fait qu'il semble que la transmission familiale du TB soit plus importante que celle du TDM (Aukes et al., 2012; Merikangas & Low, 2004; Smoller & Finn, 2003; Vandeleur et al., 2012). Enfin, aucun des deux parents des jeunes contrôles ne présentait de troubles psychiatriques.

Notre premier article visait à mieux comprendre le fonctionnement du circuit des récompenses, sur les plans comportemental et neuronal, chez les adolescents à risque parental de troubles de l'humeur. En utilisant une tâche d'anticipation et d'obtention de gains et de pertes monétaires, nous avons été en mesure d'identifier des patterns de fonctionnement distinguant les jeunes à risque de troubles de l'humeur des jeunes contrôles. Toutefois, contrairement à nos hypothèses, nos résultats ne nous ont pas permis d'observer des patterns de fonctionnement opposés entre les jeunes à risque de TDM et ceux à risque de TB. Ainsi, les résultats comportementaux présentés dans l'Article 1 ont révélé que les trois groupes de jeunes

ont des temps de réaction similaires lorsqu'il s'agit de répondre le plus rapidement possible à une cible, et ce, que les essais impliquent des gains ou des pertes monétaires. Ces résultats, qui suggèrent que tous les participants étaient similairement engagés dans la tâche, corroborent ceux d'études préalables, obtenus au moyen de la même tâche expérimentale auprès de jeunes à risque parental de TDM (Gotlib et al., 2010) ou de TB (Singh et al., 2014). Toutefois, contrairement à ces études, nous avons observé des différences sur le plan des taux de réussite. Ainsi, les jeunes à risque de TDM ont mieux réussi les essais impliquant des pertes potentielles de différentes magnitudes, par rapport aux deux autres groupes. De la même façon, les jeunes à risque de TB ont mieux réussi les essais impliquant des pertes potentielles de magnitude nulle (0\$) que les deux autres groupes. Sur le plan de l'imagerie fonctionnelle, plusieurs résultats ont attiré notre attention. Des patterns de fonctionnement différents ont été mis en évidence chez les jeunes à risque, par rapport aux jeunes contrôles. Ainsi, les deux groupes à risque présentaient des activations plus faibles du CPF dorsolatéral lors de l'anticipation de pertes monétaires, et tendaient à montrer des activations plus élevées du COF lors de l'obtention de résultats impliquant des pertes monétaires (voir Tableau 1 résumé des résultats ci-après).

Notre second article avait pour objectif l'investigation de l'intégrité structurelle des régions fronto-limbiques impliquées dans les processus de récompenses et plus largement dans le traitement émotionnel. Grâce aux techniques de segmentation volumétrique et d'épaisseur corticale, nous avons démontré que des anomalies structurelles existaient avant l'émergence des troubles de l'humeur, en particulier chez les jeunes à risque de TB. Aucune différence significative n'a émergé entre les jeunes à risque de TDM et les jeunes contrôles. Concernant les résultats de volumétrie, chez les jeunes à risque de TB, des volumes plus élevés du CPF dorsolatéral par rapport aux deux autres groupes, et du CCP par rapport aux jeunes à risque de TDM, ont été démontrés. Concernant les données d'épaisseur corticale, nos résultats ont mis en évidence une épaisseur réduite du COF médial et du gyrus frontal moyen chez les jeunes à risque de TB par rapport au groupe contrôle (voir Tableau 1 résumé des résultats ci-après). À notre connaissance, cette étude est la première à avoir investigué l'intégrité de l'épaisseur corticale chez des jeunes à risque de TB, conférant à cette thèse un caractère novateur.

Tableau 1. Résumé des résultats principaux d'imagerie fonctionnelle et anatomique.

| Imagerie fonctionnelle | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------|------------------|
| Conditions | Région | Différences de groupes | <i>p</i> | <i>d'</i> |
| Anticipation Pertes potentielles (-0,20\$, -1\$, -5\$) | CPFdl gauche (AB9) | Contrôles > A risque de TDM | 0.02 | 1.44 |
| | | A risque de TB > A risque de TDM | 0.079 | 1.11 |
| Anticipation Pertes nulles (-0\$) | CPFdl gauche (AB9) | Contrôles > A risque de TB | 0.089 | 1.18 |
| Anticipation Pertes potentielles (-0,20\$, -1\$, -5\$) | CPFdl droit (AB9) | Contrôles > A risque de TDM | 0.046 | 0.9 |
| Anticipation Pertes nulles (-0\$) | CPFdl droit (AB9) | Contrôles > A risque de TB | 0.001 | 1.73 |
| | | A risque de TDM > A risque de TB | 0.006 | 1.33 |
| Obtention Pertes (- 0,20\$, -1\$, -5\$) | COF latéral gauche (AB47) | A risque de TB > A risque de TDM | 0.08 | 1.25 |
| Obtention Pertes nulles (-0\$) | COF latéral gauche (AB47) | A risque de TDM > Contrôles | 0.057 | 1.2 |
| Imagerie anatomique | | | | |
| Volume (VBM) | CPFdl gauche (AB46) | A risque de TB > Contrôles | 0.002 | 1.56 |
| | | A risque de TB > A risque de TDM | 0.006 | 1.22 |
| Volume (FS) | CPP isthmus gauche | A risque de TB > A risque de TDM | 0.04 | 0.81 |
| Épaisseur corticale (FS) | COF médial gauche | Contrôles > A risque de TB | 0.04 | 0.88 |
| Épaisseur corticale (FS) | Gyrus frontal moyen gauche | Contrôles > A risque de TB | 0.04 | 0.82 |

Dans une perspective d'intégration de l'ensemble des résultats obtenus, il apparaît que nous avons mis en évidence des patterns comportementaux et fonctionnels similaires entre les jeunes à risque de TDM et les jeunes à risque de TB, qui semblent néanmoins être sous-tendus par des processus émotionnels différents. En revanche, les données d'imagerie structurelle ont permis de distinguer ces deux groupes. Par conséquent, nous avons tenté de combiner nos résultats selon les structures cérébrales présentant des altérations, en précisant les similarités et différences observées entre les jeunes à risque de TDM et de TB.

Tout d'abord, nous avons montré que les jeunes à risque de TDM avaient de meilleurs taux de réussite sur les essais impliquant des pertes potentielles de différentes magnitudes, par rapport aux deux autres groupes. Étant donné que le TDM est associé à une hypersensibilité envers les stimuli négatifs (Epstein et al., 2006; Goeleven, De Raedt, Baert, & Koster, 2006), il est possible que les jeunes à risque de TDM aient fourni de plus grands efforts sur la tâche afin d'éviter les pertes monétaires. Par ailleurs, les meilleurs taux de réussite des jeunes à risque de TB sur les essais impliquant des pertes potentielles de magnitude nulle corroborent les observations obtenues chez les patients bipolaires qui démontrent une difficulté à moduler leur comportement en fonction de la valeur des stimuli (Abler et al., 2008). Ce pattern de réponses suggère que les jeunes à risque de TB ont des difficultés à différencier les informations pertinentes de celles qui le sont moins. En conséquence, du fait de cette différenciation altérée, il est possible que les jeunes à risque de TB soient davantage enclins à montrer un sur-investissement ou une exaltation pour des stimuli bénins, pouvant mener à terme à l'usure tel qu'observé chez les patients bipolaires (e.g., sur-investissement dans des activités au détriment de leur sommeil, de leur appétit ou encore de leurs responsabilités professionnelles).

Bien que les deux méthodes d'imagerie utilisées mettent en évidence des anomalies situées dans des régions cérébrales différentes, elles parviennent toutefois à révéler des régions où les particularités fonctionnelles se superposent aux altérations structurelles. Ainsi, le CPF dorsolatéral (AB 9) fonctionnant différemment chez les jeunes à risque de TDM et de TB lors

de l'anticipation de pertes monétaires se situe proche des régions identifiées avec des altérations structurelles chez les jeunes à risque de TB, telles que le CPF dorsolatéral (AB 46) et le gyrus frontal moyen. D'un point de vue anatomique, il est commun de considérer que le CPF dorsolatéral est composé cytoarchitectoniquement des deux aires de Brodmann 9 et 46, qui recouvrent le découpage morphologique des gyrus frontaux moyen (du Boisgheheneuc et al., 2006). D'un point de vue fonctionnel et tel que discuté dans les articles, le CPF dorsolatéral joue un rôle majeur dans la régulation des réponses émotionnelles par l'exercice d'un contrôle cognitif modulateur (Konarski et al., 2008).

Sur le plan fonctionnel, nous avons montré une activation plus faible du CPF dorsolatéral chez les jeunes à risque de TDM, par rapport aux jeunes contrôles, lors de l'anticipation de pertes monétaires de différentes magnitudes. Dans la littérature relative au TDM et au risque de TDM, il est suggéré que des activations plus faibles du CPF dorsolatéral indiquent un dysfonctionnement des mécanismes régulateurs visant à inhiber les émotions négatives (Gotlib & Hamilton, 2008; Lee et al., 2008; Siegle, Thompson, Carter, Steinhauer, & Thase, 2007; Zhong et al., 2011). Ainsi, une activation plus faible du CPF dorsolatéral chez les jeunes à risque de TDM pourrait refléter des difficultés à inhiber les émotions négatives provoquées par l'anticipation de pertes monétaires potentielles. Par conséquent, tel que rapporté chez les adolescents avec ou à risque de TDM (Colich, Foland-Ross, Eggleston, Singh, & Gotlib, 2015; Joormann et al., 2007; Miles et al., 2004), ceci pourrait les mener à une plus grande difficulté à se désengager du traitement des stimuli négatifs et donc favoriser le maintien d'affects négatifs persistants. En lien avec leur taux de réussite élevée, ces résultats suggèrent que les jeunes à risque de TDM peuvent recruter assez de contrôle inhibiteur en provenance du CPF dorsolatéral pour parvenir à une bonne performance comportementale, mais pas suffisamment pour inhiber efficacement les émotions ou pensées négatives associées à la possibilité de perdre (Siegle et al., 2007).

Par ailleurs, une activation plus faible du CPF dorsolatéral chez les jeunes à risque de TB pourrait refléter des défauts d'inhibition similaires. En effet, les données de la littérature montrent que les adolescents bipolaires recrutent moins cette région lors du traitement de stimuli neutres (Wegbreit et al., 2013) et qu'ils jugent les stimuli neutres comme plus négatifs (Brotman et al., 2014; Rich et al., 2006). Il est donc probable que sur les essais impliquant des

pertes potentielles nulles (0\$), une activation plus faible du CPF dorsolatéral observée chez les jeunes à risque de TB reflète des difficultés à inhiber les émotions négatives provoquées par le fait de jouer « pour rien ». À notre connaissance, la seule étude ayant investigué le fonctionnement du circuit des récompenses chez des jeunes à risque de TB n'a pas rapporté d'altérations fonctionnelles du CPF dorsolatéral (Singh et al., 2014). Toutefois, le fait que les participants de cette étude étaient plus jeunes (12 ans) que ceux de la nôtre (14 ans) pourrait expliquer nos résultats discordants. En effet, nous avons aussi observé dans notre deuxième étude que les jeunes à risque de TB présentaient un volume plus élevé du CPF dorsolatéral, tandis qu'une précédente étude réalisée chez des enfants à risque de TB âgés de 8 à 12 ans n'a pas trouvé de différences volumétriques dans cette région (Singh et al., 2008). Puisque le CPF se développe de manière très importante au cours de l'adolescence (Lenroot & Giedd, 2006), il est possible que des altérations du CPF dorsolatéral n'apparaissent qu'à partir de la mi-adolescence, quand le cerveau s'est davantage développé. En général, un plus grand volume chez les sujets à risque peut s'interpréter de deux façons. D'une part, cela peut refléter la mise en place de mécanismes compensatoires qui sont déployés, dans ce cas-ci, pour pallier les difficultés d'inhibition, entraînant une augmentation morphologique de la structure par un effet neurotrophique (i.e., développement des tissus neuronaux) (Ducharme et al., 2013; Hajek et al., 2013). Ces mécanismes compensatoires auraient toutefois tendance à s'épuiser avec le temps, menant à l'apparition des symptômes thymiques et à une diminution volumétrique subséquente (Ducharme et al., 2013; Hajek et al., 2013), telle qu'observée chez les adultes et les adolescents bipolaires (Adleman et al., 2012; Haznedar et al., 2005). D'autre part, un plus grand volume peut aussi refléter un délai de maturation de cette région cérébrale, à travers des processus d'élagage neuronal déficients (Ducharme et al., 2013; Hajek et al., 2013). Nous ne sommes toutefois pas en mesure de nous prononcer sur de telles hypothèses dans le cadre de cette thèse, notamment en raison de l'aspect transversal de nos études qui ne nous a pas permis de suivre l'évolution de ces altérations structurelles et fonctionnelles. Un suivi longitudinal des altérations cérébrales en lien avec la possible émergence de symptômes comportementaux pourra permettre de départager ces hypothèses. En outre, nous avons observé chez les jeunes à risque de TB une diminution de l'épaisseur corticale au niveau du gyrus frontal moyen, qui est situé en partie sur l'aire de Brodmann 46. Bien que ceci puisse sembler contradictoire avec l'augmentation volumétrique du CPF dorsolatéral, situé également au niveau de l'aire de

Brodmann 46, observée dans ce même groupe, l'utilisation de différentes méthodologies d'investigation structurale (Voxel-based morphometry versus FreeSurfer) pourrait expliquer cette différence. De plus, celle-ci pourrait être expliquée par des différences biologiques. En effet, il est montré que le volume et l'épaisseur corticale sont deux mesures non corrélées (Reynolds et al., 2014), qui peuvent se développer différemment (Kelly et al., 2013). En effet, Kelly et collaborateurs (2013) émettent l'hypothèse que les altérations structurales pourraient apparaître plus précocement au niveau de l'épaisseur corticale que du volume. Ceci expliquerait que des réductions de l'épaisseur corticale soient observables dès à présent chez les jeunes à risque de TB, alors que des réductions exagérées du volume pourront survenir plus tard au fil du temps. En ce sens, les données volumétriques de notre étude semblent pencher pour la deuxième hypothèse mentionnée ci-dessus, à savoir un processus d'élagage déficient, qui se manifestera ultérieurement par une réduction trop importante du volume, tel qu'observé chez les adultes et adolescents bipolaires plus âgés.

Par ailleurs, nous n'avons pas entièrement confirmé notre hypothèse de patterns de fonctionnement opposés entre les jeunes à risque de TDM et les jeunes à risque de TB en ce qui a trait à la région du COF. Ainsi, nous avons observé que les deux groupes de jeunes à risque tendaient à présenter des activations du COF latéral plus élevées que les jeunes contrôles. Les études ont démontré que le COF était impliqué dans différentes fonctions cognitives, telles que le traitement des stimuli imprévus, par exemple lors de l'obtention de résultats contraires à ceux attendus (Schoenbaum, Saddoris, & Stalnaker, 2007). Ainsi, du fait que le TDM soit associé à une tendance à s'attendre à la survenue d'évènements négatifs (Eshel & Roiser, 2010), les tendances à des activations élevées du COF lors de l'évitement réussi de pertes monétaires chez les jeunes à risque de TDM pourraient refléter soit leur surprise de ne pas avoir perdu, soit le fait qu'ils anticipent d'apprendre qu'ils ont perdu (anticipation dépressive du pire/catastrophe). Ce type de réaction corrobore les observations d'adolescents dépressifs qui démontrent des activations élevées du COF lors de l'obtention de gains monétaires, reflétant ainsi leur surprise d'avoir gagné alors qu'ils s'attendaient probablement à perdre (Forbes et al., 2006). À l'inverse, les études montrent que le TB est associé à une tendance à s'attendre à des résultats positifs (Gruber & Johnson, 2009; Johnson,

2005). Par conséquent, il est possible que les jeunes à risque de TB tendent à démontrer des activations élevées du COF lors de l'obtention de pertes monétaires, du fait de leur surprise et de leur frustration d'avoir perdu. Bien que les patterns neuronaux soient similaires dans les deux groupes de jeunes à risque, il est néanmoins intéressant de remarquer que les processus émotionnels sous-jacents à ces patterns sont bien opposés. En outre, ces résultats corroborent ceux d'autres études ayant montré l'implication du COF latéral dans le traitement des stimuli négatifs (O'doherty et al., 2001).

De manière intéressante, nous avons trouvé une diminution de l'épaisseur corticale du COF médial chez les jeunes à risque de TB, ce qui corrobore les études réalisées chez les adultes et les adolescents bipolaires (Foland-Ross et al., 2011; Janssen et al., 2014). Le COF est impliqué dans la régulation émotionnelle (Phillips, Ladouceur, & Drevets, 2008), et la région médiale en particulier a été associée au traitement des récompenses positives (O'doherty et al., 2001). Cette altération corticale pourrait être en lien avec la sensibilité accrue aux stimuli positifs associée au TB (Gruber, 2011). Ainsi, des atteintes structurelles du COF médial pourraient nuire au traitement des stimuli positifs observés dans le TB. Bien que nous n'ayons pas observé d'altérations fonctionnelles dans cette région en lien avec le traitement des gains monétaires chez les jeunes à risque de TB, il est possible que les atteintes structurelles constituent un marqueur neuronal du TB et que des altérations fonctionnelles surviennent plus tard dans l'évolution d'une trajectoire développementale dysfonctionnelle.

Par ailleurs, notre étude en imagerie structurelle nous a permis de mettre en évidence que les jeunes à risque de TB se distinguaient des jeunes à risque de TDM, de par un volume du CCP plus élevé. Dans la littérature, la seule étude ayant investigué cette structure montre que les jeunes à risque de TB ne présentent pas de différences volumétriques, par rapport aux jeunes contrôles (Paillere Martinot et al., 2014). Par contre, les jeunes souffrant de TB présentent un volume réduit (Kaur et al., 2005). Le CCP fait partie du réseau appelé « mode par défaut », dont l'activation survient lorsque l'attention est dirigée vers les stimuli internes, tels que les pensées centrées sur soi qui peuvent émerger lors de situations de repos. À l'inverse, lorsque l'attention est dirigée vers des stimuli externes durant des tâches cognitives ou émotionnelles exigeantes, ce réseau devient désactivé (Brewer et al., 2011; Lois et al.,

2014). De manière intéressante, les études réalisées auprès d'adultes dépressifs ou bipolaires démontrent qu'ils ont des difficultés à désactiver ce réseau lors de l'exécution de tâches cognitives ou émotionnelles (Favre, Polosan, Pichat, Bougerol, & Baciou, 2015; Grimm et al., 2009). Ceci suggère une difficulté à inhiber l'orientation de l'attention vers soi, afin de la diriger sur la tâche externe. Chez les adolescents, peu d'études ont examiné le fonctionnement de ce réseau. Toutefois, il est montré que les connexions de ce réseau se développent progressivement de l'enfance à l'âge adulte (Fair et al., 2008). En nous basant sur le fonctionnement de ce réseau chez l'adulte, il est possible qu'un volume plus élevé du CCP chez les jeunes à risque de TB démontre un délai de maturation, tel que proposé ci-dessus concernant le volume du CPF dorsolatéral. Concernant les jeunes à risque de TDM, il est intéressant de mentionner que le volume du CCP semblait réduit, en comparaison au groupe contrôle, bien que la différence ne soit pas significative. Ceci pourrait refléter le début d'un processus d'élagage neuronal trop important, sous-tendant la survenue potentielle d'altérations fonctionnelles dans le futur. Ainsi, bien que des études longitudinales soient nécessaires pour en déterminer la valeur prédictive, cette différence de volume a permis de distinguer les deux groupes de jeunes à risque et pourrait donc constituer un marqueur neuronal prometteur.

De manière surprenante, nous n'avons pas trouvé d'altérations fonctionnelles du CCA chez les jeunes à risque. Cette région, impliquée entre autres dans la supervision/surveillance des conflits de réponse et dans la détection d'erreurs de prédiction (Bush et al., 2002), a largement été démontrée comme dysfonctionnelle, autant chez les adultes et les adolescents avec ou à risque de TDM (Forbes et al., 2006; Gotlib et al., 2010; Knutson et al., 2008), que chez les adultes et les adolescents avec ou à risque de TB (Chang et al., 2004; Jogia et al., 2012; Singh et al., 2014). Il est difficile de nous prononcer dans le cadre de cette thèse sur cette absence de différences. Toutefois, quelques explications peuvent être proposées. D'une part, dans l'Article 2, bien que la différence ne soit pas significative, nous avons observé que les jeunes à risque de TDM tendaient à présenter une réduction d'épaisseur corticale dans cette région, en comparaison aux jeunes contrôles ($F_{2, 59} = 3.19, p = .09$). Il est donc possible qu'un processus d'élagage neuronal trop important soit également à l'œuvre dans cette structure et que des atteintes fonctionnelles surviendront plus tard. D'autre part, Singh et collaborateurs

(2014) ont montré que les jeunes à risque de TB présentaient des altérations de connectivité entre le CCA et le COF. Ainsi, l'influence d'autres structures telles que le COF pourrait avoir masqué ou compensé des altérations fonctionnelles et/ou structurelles dans le CCA, chez nos jeunes à risque. Tel que nous en discuterons dans les sections suivantes, des atteintes au niveau des réseaux neuronaux pourraient fournir des informations complémentaires quant au risque de développer un trouble de l'humeur.

Concernant les structures sous-corticales, nous n'avons pas confirmé notre hypothèse d'un fonctionnement différent du striatum chez les jeunes à risque. En nous basant sur la littérature chez les adultes et adolescents souffrant de troubles de l'humeur, nous nous attendions à trouver une activité plus faible chez les jeunes à risque de TDM et plus élevée chez les jeunes à risque de TB. En fait, nous avons observé que les trois groupes de jeunes présentaient un fonctionnement similaire du striatum. Corroborant nos résultats, l'étude récente de Singh et collaborateurs (2014) a mis en évidence que les jeunes à risque de TB présentaient un fonctionnement du striatum identique aux jeunes contrôles. De ce fait, il est possible que les altérations du striatum surviennent après l'émergence du trouble bipolaire, constituant alors une conséquence plutôt qu'un prédicteur du trouble. Par ailleurs, certaines études réalisées chez les adultes dépressifs n'ont pas non plus observé d'altération fonctionnelle du striatum lors de tâches impliquant des stimuli positifs (Knutson et al., 2008). Gotlib et collaborateurs (2010), qui eux ont trouvé une activation plus faible du striatum chez des filles à risque de TDM en utilisant des points comme récompenses, ont proposé que le type de stimuli utilisé pourrait moduler la réponse neuronale. Ainsi, l'utilisation de stimuli attrayants, tels que les gains monétaires, constituerait un renforçateur plus motivant qu'un système de points, ce qui aurait pour conséquence de masquer de potentielles différences de groupe. De manière alternative, il est aussi possible que l'utilisation de stimuli comportant des enjeux importants entraîne les jeunes à risque de TDM à être davantage motivés, par crainte de perdre, masquant également de potentielles différences de groupe. Bien sûr, en travaillant auprès d'adolescents à risque de troubles de l'humeur, les atteintes que nous recherchons sont subtiles. Il est possible qu'en utilisant des stimuli moins attrayants, nos groupes se seraient différenciés. Néanmoins, il est intéressant d'envisager que les jeunes à risque de TDM auraient besoin de récompenses d'un niveau d'intensité suffisamment élevé pour parvenir au

même niveau de fonctionnement que les jeunes contrôles, tandis qu'ils auraient des difficultés à se mobiliser et à se motiver dans des situations moins attrayantes, ce qui pourrait au fil du temps se généraliser aux situations les plus attractives et comportant des enjeux plus importants.

Enfin, nous n'avons pas confirmé notre hypothèse d'un volume amygdalien réduit chez les jeunes à risque de TDM. En fait, les données de la littérature sont assez contradictoires. En effet, une étude montre un volume plus élevé chez des enfants âgés de 10 ans à risque de TDM (Lupien et al., 2011). Les deux autres études montrent un volume réduit chez des jeunes âgés de 11-12 ans à risque de TDM (Chai et al., 2015; Yap et al., 2008). Néanmoins, ces deux études incluaient certains jeunes souffrant de TDM passé, de troubles anxieux ou de troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité, ce qui pourrait avoir influencé leurs résultats. Par ailleurs, il a été montré que l'amygdale connaît une période critique de développement vers l'âge de 9-11 ans (Uematsu et al., 2012). Par conséquent, il serait possible que les effets adverses du TDM parental, lorsqu'ils surviennent durant cette période critique de développement, entraînent un développement accéléré de l'amygdale, dont le volume augmenterait plus tôt et les processus d'élagage se mettraient en place plus tôt que prévu (Lupien et al., 2011). Dans notre étude, il est possible que les conséquences adverses d'un trouble dépressif parental ne se soient pas manifestées durant cette période critique, n'affectant alors pas le volume de l'amygdale. Cependant, les conséquences adverses pourraient se manifester plus tard dans les années à venir, ayant alors un impact négatif sur les structures qui sont encore en développement, telles que le lobe frontal (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009). Par ailleurs, chez les adultes et adolescents plus âgés souffrant de TDM, aucune altération du volume de l'amygdale n'est généralement rapportée (Arnone et al., 2012; Pannekoek et al., 2014). Ceci laisse supposer que l'amygdale pourrait se développer différemment mais se normaliser en parvenant à maturation. Il n'est donc pas exclu que chez nos jeunes AR-MDD, la trajectoire développementale de l'amygdale ait pu différer de celle des sujets contrôles lorsqu'ils étaient plus jeunes, mais qu'à présent qu'elle devient mature, il n'existe plus de différences.

D'une manière générale, l'ensemble de ces résultats met en évidence que des altérations comportementales, fonctionnelles et/ou structurelles existent chez les adolescents asymptomatiques mais à risque élevé de développer un trouble de l'humeur. Ce sont surtout les régions cérébrales sous-tendant les mécanismes de régulation émotionnelle, caractéristique cardinale des troubles de l'humeur, qui semblent présenter des anomalies, et ce, en l'absence de symptômes thymiques. Ces résultats mettent également en avant l'importance d'utiliser différentes méthodes d'investigation cérébrale, puisqu'elles s'avèrent complémentaires. Peu d'études ont en fait directement investigué les liens entre les aspects structurels et les aspects fonctionnels et/ou comportementaux, en association avec les troubles de l'humeur. Il semble que les altérations structurelles permettent plus spécifiquement de distinguer les jeunes à risque de TDM de ceux à risque de TB. Des altérations fonctionnelles du CPF dorsolatéral et du COF pourraient constituer des marqueurs neuronaux du risque de développer un trouble de l'humeur en général, tandis que les altérations structurelles de ces régions, ainsi que du CCP, pourraient servir de marqueur neuronal du risque de développer un TB, versus un TDM, spécifiquement. En outre, les tendances observées d'une diminution de volume ou d'épaisseur corticale dans le CCP et le CCA chez les jeunes à risque de TDM pourraient être des marqueurs prédictifs du TDM. Ces marqueurs pourraient être utilisés dans des études longitudinales, afin d'en tracer l'évolution et d'en déterminer le caractère prédictif, permettant alors de différencier précocement les jeunes qui pourraient développer un TDM de ceux qui pourraient développer un TB. Ceci est d'autant plus important que les études montrent que le TB débute le plus souvent par un épisode dépressif (Perlis et al., 2004), ce qui complexifie le diagnostic différentiel précoce avec le TDM (Bechdolf et al., 2010; Duffy et al., 2009) et retarde de plusieurs années le diagnostic précis et la mise en place d'un traitement adéquat (Scott & Leboyer, 2011). Aussi, dans le cadre du présent travail, nous avons seulement utilisé une tâche d'anticipation et d'obtention de gains et de pertes monétaires. Il est donc fort probable qu'en utilisant d'autres tâches faisant appel au traitement émotionnel ou cognitif, d'autres altérations comportementales et fonctionnelles puissent être mises en évidence chez ces jeunes à risque de TDM ou de TB. Bien que de plus amples recherches soient nécessaires pour en déterminer leur valeur prédictive, les présents travaux démontrent qu'il est possible de détecter l'existence de patterns neuronaux altérés, avant que n'émergent les premiers symptômes des troubles de l'humeur. Ces résultats ont une valeur importante en

ce qui a trait à la prévention des troubles de l'humeur. En effet, si les marqueurs neuronaux identifiés sont réellement prédicteurs de l'émergence future d'un trouble, ils pourraient permettre la mise en place précoce de programmes de prévention des troubles de l'humeur. De plus, les études longitudinales pourraient confirmer ou infirmer l'existence de marqueurs neuronaux distincts entre le TDM et le TB, ce qui permettrait alors de développer des programmes de prévention précoces plus spécifiques. Il est évident que les adolescents ayant des parents souffrant de troubles de l'humeur ne développeront pas tous eux-mêmes un trouble. Néanmoins, étant données les conséquences très délétères de ces troubles, il semble primordial que des efforts soient fournis pour tenter de les prévenir au plus tôt et de la manière la plus spécifique possible. Ainsi, dans les sections ultérieures, nous présenterons les limites et critiques des études constituant cette thèse, afin qu'elles puissent être utiles à l'élaboration des différentes avenues de recherche proposées pour les futures études.

2. Limites et critiques des études

À la lumière de nos résultats, plusieurs limites et critiques sont à souligner, concernant notamment les caractéristiques cliniques de la population étudiée, ainsi que les aspects méthodologiques inhérents aux études.

Sur le plan clinique, il est pertinent de mentionner que le recrutement d'adolescents à risque de troubles de l'humeur est très laborieux. Tout d'abord, cela demande que des parents en souffrance, ayant souvent des histoires de vie complexes, aux prises avec des symptômes touchant directement les aspects motivationnels, aient la volonté de participer à une étude de recherche demandant du temps et de la disponibilité cognitive et émotionnelle. Dans un deuxième temps, réaliser une étude en IRMf avec des adolescents représente tout un défi. En effet, la présence fréquente de contre-indications à cette technologie telles que des broches orthodontiques, ainsi que la longue durée du protocole nécessitant d'être allongé dans une machine étroite sans trop bouger, sont des obstacles à considérer. Afin de limiter l'impact des aspects développementaux, dont celui du cerveau sur nos données, nous nous étions d'abord centrés sur le recrutement de jeunes âgés de 13 à 16 ans. Toutefois, étant données les contraintes décrites ci-dessus, il nous a été nécessaire d'étendre cette plage d'âge pour couvrir

la pré-adolescence et l'adolescence (i.e., 10 à 17 ans). Bien que nos groupes fussent équivalents en termes d'âge et de statut pubertaire, il est bien évident que des différences inter-individuelles ont pu interférer avec nos résultats et en masquer. De plus, bien que nous soyons parvenus à constituer des groupes d'une vingtaine de sujets chacun, davantage de participants auraient bien sûr permis de statuer plus clairement sur les résultats obtenus. Enfin, afin de constituer des groupes les plus homogènes possibles et les plus « purs » possible, nous avons tenté au maximum de recruter des adolescents sans aucun trouble avéré, ayant des parents avec le moins de troubles associés possible. Le danger de procéder ainsi est d'obtenir des groupes peu représentatifs de la réalité (Hajek et al., 2009b; Olsavsky et al., 2012). En effet, tel que décrit tout au long de cette thèse, les troubles de l'humeur sont fréquemment précédés et/ou accompagnés d'autres troubles internalisés/externalisés (Kessler et al., 2001). C'est pourquoi nous avons accepté dans nos participants des parents ayant des troubles comorbides, en autant que le trouble principal était bel et bien le TDM ou le TB. Nous avons aussi inclus un jeune ayant un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, dont la médication avait été interrompue 48 heures avant le scan. Puisque les analyses comportementales et d'imagerie étaient similaires lorsque ce jeune était inclus ou non, nous l'avons conservé dans le groupe. Par ailleurs, nous avons aussi inclus dans le groupe à risque de TB des participants dont un des parents avait un TB et l'autre parent un TDM. Il est possible que l'inclusion de ces jeunes ait masqué certains de nos résultats comportementaux ou d'imagerie. Bien qu'il soit possible que nos résultats ne reflètent pas fidèlement la réalité de la communauté, il nous incombait toutefois d'éliminer le maximum de facteurs confondants, afin d'être en mesure de tirer des conclusions robustes. En somme, bien que nous ayons pu obtenir un aperçu des altérations comportementales et neuronales existant avant même l'émergence d'un trouble de l'humeur, l'ensemble de ces obstacles ne nous a pas permis de recruter suffisamment de jeunes pour isoler adéquatement chaque tranche d'âge, ce qui peut avoir réduit l'étendue des résultats significatifs que nous avons obtenus, par manque de puissance statistique.

Tel que mentionné dans les discussions des articles présentés, l'aspect transversal de notre devis expérimental ne permet pas d'établir la portée prédictive de nos résultats. En effet, un suivi longitudinal du début de l'adolescence jusqu'à la fin de la vingtaine, qui est la période

la plus vulnérable au développement des troubles de l'humeur (Duffy et al., 2009; Merikangas et al., 2010), nous aurait permis d'identifier à long terme la trajectoire, psychopathologique ou saine, empruntée par nos participants. Nous aurions alors pu comparer le fonctionnement des jeunes ayant subséquemment développé un trouble de l'humeur avec ceux restés asymptomatiques, avant et après l'émergence des symptômes cliniques. Ainsi, l'évolution du fonctionnement de ces jeunes pendant la période de vulnérabilité nous aurait permis d'identifier les altérations comportementales et neuronales en lien avec le développement ultérieur de la psychopathologie, éclairant alors l'identité de marqueurs spécifiquement prédicteurs du TDM ou du TB. De même, cela nous aurait éventuellement permis d'identifier des patterns de fonctionnement protecteurs, présents chez les jeunes n'ayant pas développé de troubles de l'humeur.

De la même façon, à l'instar d'autres groupes de recherche (Olsavsky et al., 2012), la présence de groupes cliniques nous aurait aiguillés concernant la valeur prédictive de nos résultats. En effet, si le fonctionnement des jeunes à risque était similaire à celui des jeunes répondants aux critères cliniques d'un trouble de l'humeur, ces caractéristiques auraient eu une valeur prédictive du risque avéré de développer un trouble dans le futur. À l'inverse, si le fonctionnement des jeunes à risque se différenciait à la fois des jeunes patients et des jeunes contrôles, alors ces caractéristiques auraient plutôt mis en lumière des composantes de résilience, ou du moins compensatoires, contre le développement d'un trouble de l'humeur (Frangou, 2011). Néanmoins, sans un suivi longitudinal allant au-delà de la période de forte vulnérabilité, il semble difficile de départager des mécanismes de résilience offrant une protection à long terme contre l'émergence du trouble, des mécanismes compensatoires offrant seulement un répit temporaire contre la survenue ultérieure d'un trouble de l'humeur.

Concernant les facteurs de risque, il semble évident qu'une constellation de facteurs mis en interaction soit nécessaire pour déclencher le développement d'un trouble de l'humeur. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes penchés sur un unique facteur de risque, à savoir le risque parental de troubles de l'humeur. Étant donné qu'en addition au risque génétique, le fait même de vivre avec un parent souffrant de pathologie mentale contribue au risque de développer un trouble chez l'enfant (Goodman, 2007), il aurait été intéressant d'investiguer l'impact des pratiques parentales, des relations parents-adolescents et du cadre

environnemental dans lequel le jeune évolue, afin de saisir toute la dynamique de l'enchevêtrement des facteurs héréditaires et environnementaux sur la survenue éventuelle d'un trouble de l'humeur.

Concernant les aspects méthodologiques, les conclusions pouvant être tirées des données volumétriques demeurent à ce jour limitées. En effet, bien qu'il soit possible de relier les différences de volume ou d'épaisseur corticale des structures cérébrales à leur rôle fonctionnel, cela doit être fait avec une grande prudence et vigilance car il est encore difficile de connaître les mécanismes sous-jacents aux différences morphologiques. D'une part, les mécanismes neuropathologiques, à savoir des altérations sur le plan de l'organisation et de la densité neuronale, synaptique et gliale, de la taille des neurones, de la structure de la myéline ou encore de l'expansion dendritique, ne peuvent être identifiées *in vivo* (Agarwal et al., 2010), limitant notre compréhension des rouages de l'apparition de différences structurelles chez les jeunes à risque de troubles de l'humeur. D'autre part, le devis transversal de notre étude ne nous donne pas d'indications quant au moment d'apparition et quant à l'origine des différences volumétriques. En effet, celles-ci pourraient exister depuis la jeune enfance ou alors être apparues plus tard, avant ou après le début de la puberté. De plus, en gardant à l'esprit que les cerveaux des jeunes investigués dans ces études sont encore en développement, indépendamment du moment d'apparition des différences structurelles, plusieurs mécanismes développementaux peuvent avoir joué un rôle dans les différences de volume ou d'épaisseur corticale que nous avons observées. Ainsi, celles-ci pourraient résulter d'un développement précoce et/ou actuel atypique caractérisé par des trajectoires développementales plus précoces/tardives ou plus prononcées/atténuées, par des processus de migration neuronale et de prolifération synaptique anormaux ou encore par des processus d'élagage altérés, ceux-ci survenant à différents moments du développement cérébral (Lenroot & Giedd, 2006).

Par ailleurs, nous avons procédé à l'investigation du circuit des récompenses grâce à une tâche d'anticipation et de gains monétaires, utilisée avec des populations d'adolescents identiques à nos groupes (Gotlib et al., 2010; Singh et al., 2014). Dans cette tâche, les indices annonçant de possibles gains ou pertes monétaires sont constitués de formes géométriques et la cible à laquelle les participants doivent répondre le plus rapidement possible est un carré

blanc. Avec des adolescents, il aurait pu être pertinent d'utiliser une tâche plus écologique, de type jeu vidéo ou réalité virtuelle, impliquant des gains et des pertes ayant une significativité plus marquée pour le groupe d'âge. Ceci aurait pu provoquer davantage de réactivité émotionnelle chez les jeunes et par conséquent, permettre de mettre en évidence davantage de dissemblances entre nos groupes, en regard à l'impact des stimuli positifs et négatifs sur la réactivité émotionnelle. Par ailleurs, à l'instar d'autres études (Ernst, Dickstein, et al., 2004), il aurait été intéressant d'explorer le ressenti émotionnel des jeunes lorsqu'ils obtenaient des gains ou des pertes monétaires. Nous aurions ainsi pu observer des différences inter-groupes quant à l'effet émotionnel de ces résultats et aux stratégies utilisées pour réguler leur ressenti, et ainsi mieux comprendre l'expérience subjective de ces jeunes.

D'une manière plus générale enfin, l'extrême variabilité de la présentation clinique de chacun des troubles de l'humeur traités dans le cadre de cette thèse complexifie l'identification de corrélats neuronaux sous-jacents au risque de développer un trouble. Les symptômes cliniques du TDM peuvent en effet se manifester de manière opposée d'un individu à l'autre et même d'un épisode à l'autre : hypersomnie ou hyposomnie, augmentation ou diminution de l'appétit et du poids, agitation motrice ou ralentissement psychomoteur. Par ailleurs, le trouble bipolaire peut suivre une évolution très variable, puisqu'il peut être constitué de périodes de manie isolées ou interrompues par des périodes dépressives, ou bien d'épisodes d'hypomanie accompagnés d'épisodes dépressifs plus ou moins récurrents, dont la durée et la cyclicité varient grandement d'un patient à l'autre et d'un épisode à l'autre. La présence de troubles associés peut aussi venir modifier le tableau clinique. Autant de facteurs qui jouent certainement un rôle sur le fonctionnement et l'évolution neuropathologique du cerveau et qui complexifient notre recherche de marqueurs neuronaux prédictifs.

3. Avenues futures de recherche

Les troubles de l'humeur débutent fréquemment durant l'adolescence et ont des conséquences très délétères sur le fonctionnement académique/professionnel, social et familial, et personnel et quotidien. Ainsi, mieux prévenir ces troubles afin d'éviter ou du moins retarder leur émergence semble d'une importance majeure pour en diminuer l'impact

négalif. Cette thèse a permis de mettre en évidence que des altérations comportementales et neuronales existent avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Toutefois, la recherche de marqueurs neuronaux prédicteurs des troubles de l'humeur demeure à ce jour lacunaire et plusieurs avenues de recherche mériteraient une investigation approfondie.

Une première avenue de recherche intéressante serait l'investigation des facteurs de protection contre le développement des troubles de l'humeur. Alors que l'extrême majorité des études effectuées à ce jour ont plutôt dédié leur attention envers la recherche de marqueurs de risque, très peu se sont attachées à explorer grâce à quels facteurs la plupart des individus considérés à risque parviennent à ne pas sombrer vers la psychopathologie. Pourtant, lorsque l'on vise ultimement à mieux prévenir la survenue de la maladie mentale, il nous semble indispensable de se pencher sur ces facteurs de protection, qui sont, autant que les facteurs de risque, des leviers sur lesquels jouer pour améliorer les interventions préventives. Plusieurs facteurs favorisant la bonne santé mentale ont été mis en évidence. Sur le plan psycho-social, un environnement positif incluant des relations harmonieuses et chaleureuses entre les parents et les enfants, des réponses parentales positives aux émotions des enfants encourageant l'usage efficace de stratégies de régulation émotionnelle, un climat émotionnel familial sécuritaire, la présence d'amis aux comportements pro-sociaux et un voisinage sécuritaire, figurent parmi les facteurs protégeant l'émergence de la dépression et plus largement de la maladie mentale. Parmi les facteurs biologiques, un quotient intellectuel élevé et un sommeil de meilleure qualité semblent conférer une protection envers la dépression. De plus, les facteurs psycho-sociaux interagissent et s'influencent mutuellement. Par exemple, les effets aversifs d'un niveau élevé de réactivité au stress chez un jeune pourront être atténués par un contexte social positif, alors qu'ils seront amplifiés par un contexte social négatif (Brennan, Le Brocque, & Hammen, 2003; Canada, 2006; Pargas, Brennan, Hammen, & Le Brocque, 2010; Silk et al., 2007). En somme, les facteurs de résilience face aux troubles de l'humeur pourraient constituer des cibles prometteuses permettant aux interventions cliniques d'élargir leur champ d'action en travaillant en complémentarité sur les deux niveaux, risque et résilience, afin de prévenir l'émergence des troubles de la manière la plus complète possible (Thapar, Collishaw, Pine, & Thapar, 2012). Ainsi, grâce à une cohorte suivie longitudinalement jusqu'au-delà de la période habituelle de survenue de ces troubles, il serait intéressant d'explorer les facteurs

biologiques, psychologiques et sociaux qui auraient pu protéger ces individus. L'étude des facteurs de résilience sur le fonctionnement et l'intégrité structurelle cérébrale est très pertinente. Plusieurs groupes de recherche se tournent d'ailleurs dorénavant vers ce domaine de recherche prometteur, permettant peut-être d'identifier des marqueurs neuronaux de la résilience (Krüger et al., 2006), qui sont tout autant importants que les marqueurs neuronaux du risque.

Depuis les dernières années, de plus en plus de groupes de recherche se sont intéressés aux réseaux neuronaux, plutôt qu'au fonctionnement isolé des structures cérébrales. Grâce à ces nouvelles méthodes, telles que l'imagerie de diffusion, nous comprenons de mieux en mieux les relations fonctionnelles entre les structures cérébrales. Ces données nous offrent des renseignements supplémentaires quant aux atteintes cérébrales pouvant sous-tendre l'émergence des troubles de l'humeur. En effet, au-delà de l'intégrité structurelle et fonctionnelle des structures cérébrales, des altérations structurelles des fibres de matière blanche sous-tendant la communication neuronale entre les structures pourraient être impliquées dans la survenue des perturbations cognitives et émotionnelles observées chez les individus avec ou à risque de troubles de l'humeur. D'une manière générale, les études montrent des altérations des faisceaux de matière blanche, notamment dans les régions frontales et temporales jouant un rôle dans les processus de régulation émotionnelle, chez les adultes et les jeunes bipolaires et dépressifs (Bracht, Linden, & Keedwell, 2015; de Zwarte, Johnston, Cox Lippard, & Blumberg, 2014). Très peu d'études ont été réalisées chez les jeunes à risque de TDM ou de TB. Parmi celles-ci, une étude a mis en évidence des altérations des faisceaux reliant les régions frontales aux autres lobes cérébraux et des fibres du corps calleux chez les jeunes à risque de TDM (Huang, Gundapuneedi, & Rao, 2012). Chez les adolescents à risque de TB, des anomalies de développement de la matière blanche au niveau du corps calleux ont été démontrées (Versace et al., 2010). Une autre étude a démontré des altérations des fibres de matière blanche reliant les régions frontales aux régions postérieures chez des enfants à risque de TB mais ayant tous un diagnostic de troubles anxieux ou de troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (Frazier et al., 2007). Par ailleurs, une autre technique d'imagerie, la connectivité fonctionnelle, pourrait apporter des informations

intéressantes concernant le fonctionnement des réseaux neuronaux. Cette technique se base sur des analyses corrélationnelles temporelles de l'activité fonctionnelle entre différentes régions cérébrales, afin d'identifier des réseaux neuronaux, notamment impliqués dans les tâches expérimentales (O'Reilly, Woolrich, Behrens, Smith, & Johansen-Berg, 2012). Par exemple, une étude a rapporté une altération de connectivité fonctionnelle entre le striatum et le CPF ventrolatéral durant une tâche de prise de décision chez des jeunes à risque de TB, en comparaison à des jeunes contrôles, en l'absence de différences sur le plan de l'activité fonctionnelle de ces régions (Manelis et al., 2015). Cette étude met en évidence la pertinence de combiner, dans les futures études, différentes méthodes d'investigation et d'analyse du fonctionnement cérébral, afin d'en saisir les subtiles altérations pouvant exister bien avant l'émergence des troubles de l'humeur.

Enfin, une autre avenue de recherche pourrait s'intéresser aux liens entre les traits de personnalité et le risque pour les troubles de l'humeur. Différentes hypothèses ont été conceptualisées pour tenter d'établir les liens entre ces deux sphères. Parmi ces hypothèses, certaines font le postulat d'une étiologie commune aux traits de personnalité et aux troubles de l'humeur, d'autres avancent plutôt l'idée que les traits de personnalité ont des effets sur la survenue et l'évolution des troubles de l'humeur, tandis que d'autres proposent que les troubles de l'humeur ont une influence sur les traits de personnalité (Klein, Kotov, & Bufferd, 2011). Particulièrement pertinent dans le contexte des troubles de l'humeur, le modèle biologique de Gray postule l'existence de deux grands systèmes neurocomportementaux qui réguleraient le comportement : un système d'activation comportementale, qui serait associé aux comportements de recherche de récompenses et aux émotions positives, et un système d'inhibition comportementale, qui serait associé aux comportements de retrait et d'évitement (Muris, Meesters, de Kanter, & Timmerman, 2005). S'attachant à investiguer les traits de personnalité prédicteurs de la survenue de troubles de l'humeur, une étude prospective récente a montré que les adolescents ayant des scores élevés sur l'échelle du système d'activation comportementale étaient plus à risque de développer un trouble bipolaire après un suivi d'un an, que les jeunes qui avaient un score moyen sur l'échelle (Alloy et al., 2012). À l'inverse, des scores faibles sur l'échelle d'activation comportementale (McFarland, Shankman, Tenke,

Bruder, & Klein, 2006), ainsi que des scores élevés sur l'échelle du système d'inhibition comportementale, ont été associés à la dépression majeure (Johnson 2003). De plus, le trait de personnalité d'impulsivité est fréquemment rapporté comme associé aux troubles de l'humeur et se retrouve chez les jeunes manifestants des symptômes dépressifs (Cosi, Hernandez-Martinez, Canals, & Vigil-Colet, 2011) et chez les jeunes à risque de TB (Sanches et al., 2014). Par ailleurs, il a aussi largement été montré que le neuroticisme, défini par la propension à expérimenter des émotions négatives, constituait un facteur de risque au développement des troubles dépressifs, et ce notamment à travers une augmentation des comportements de rumination cognitive (Kuyken, Watkins, Holden, & Cook, 2006). Ainsi, les traits de personnalité pourraient venir exacerber ou à l'inverse atténuer le risque parental de développer un trouble de l'humeur. Inclure dans les études à venir l'évaluation des traits de personnalité s'avèrerait particulièrement pertinent pour mieux comprendre et prédire la trajectoire développementale, psychopathologique ou saine, que les jeunes à risque seront le plus enclins à emprunter. Ceci pourrait également constituer un pivot important dans le domaine de la prévention des troubles de l'humeur. En effet, certains groupes de recherche ont montré l'efficacité de programmes de prévention visant à réduire les problèmes de consommation chez les jeunes à risque, qui ciblaient spécifiquement les traits de personnalité (Conrod, Castellanos-Ryan, & Mackie, 2011). Ainsi, des programmes similaires ciblant spécifiquement les traits de personnalité pourraient être très prometteurs quant à la prévention des troubles de l'humeur.

Conclusion

Cette thèse a permis de mettre en évidence l'existence de particularités comportementales, ainsi que d'anomalies cérébrales sur les plans fonctionnel et structurel, chez les jeunes à risque parental de développer un TDM ou un TB, avant même l'émergence de symptômes thymiques cliniques. Des recherches longitudinales, investiguant différents facteurs de risque et de résilience, au moyen de diverses techniques d'imagerie cérébrale, seraient essentielles, afin de mieux comprendre la survenue des troubles de l'humeur et de mieux les prévenir pour en atténuer le lourd fardeau.

Références bibliographiques

- Abler, B., Greenhouse, I., Ongur, D., Walter, H., & Heckers, S. (2008). Abnormal Reward System Activation in Mania. *Neuropsychopharmacology*, 33(9), 2217-2227. doi:10.1038/sj.npp.1301620
- Adleman, N. E., Fromm, S. J., Razdan, V., Kayser, R., Dickstein, D. P., Brotman, M. A., . . . Leibenluft, E. (2012). Cross-sectional and longitudinal abnormalities in brain structure in children with severe mood dysregulation or bipolar disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(11), 1149-1156. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02568.x
- Agarwal, N., Port, J. D., Bazzocchi, M., & Renshaw, P. F. (2010). Update on the Use of MR for Assessment and Diagnosis of Psychiatric Diseases. *Radiology*, 255(1), 23-41. doi:10.1148/radiol.09090339
- Akdemir, D., & Gökler, B. (2008). Psychopathology in the Children of Parents with Bipolar Mood Disorder. *Turkish Journal of Psychiatry*, 19(2), 1-8.
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Smith, J. M., Gibb, B. E., & Neeren, A. M. (2006). Role of parenting and maltreatment histories in unipolar and bipolar mood disorders: mediation by cognitive vulnerability to depression. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 9(1), 23-64. doi:10.1007/s10567-006-0002-4
- Alloy, L. B., Bender, R. E., Whitehouse, W. G., Wagner, C. A., Liu, R. T., Grant, D. A., . . . Abramson, L. Y. (2012). High Behavioral Approach System (BAS) sensitivity, reward responsiveness, and goal-striving predict first onset of bipolar spectrum disorders: a prospective behavioral high-risk design. *J Abnorm Psychol*, 121(2), 339-351. doi:10.1037/a0025877
- Alvarez, M. J., Roura, P., Oses, A., Foguet, Q., Sola, J., & Arrufat, F. X. (2011). Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *J Nerv Ment Dis*, 199(3), 156-161. doi:10.1097/NMD.0b013e31820c751c
- American-Psychiatric-Association. (2013). *The diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Amico, F., Meisenzahl, E., Koutsouleris, N., Reiser, M., Möller, H.-J., & Frodl, T. (2011). Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 36(1), 15. doi:10.1503/jpn.090186
- Arias-Carrion, O., Stamelou, M., Murillo-Rodriguez, E., Menendez-Gonzalez, M., & Poppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med*, 3, 24. doi:10.1186/1755-7682-3-24
- Arnone, D., McIntosh, A. M., Ebmeier, K. P., Munafò, M. R., & Anderson, I. M. (2012). Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and

- meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology*, 22(1), 1-16. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.05.003
- Association., A. P. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4e éd. rév.)*. Washington, DC: Author.
- Aukes, M. F., Laan, W., Termorshuizen, F., Buizer-Voskamp, J. E., Hennekam, E. A., Smeets, H. M., . . . Kahn, R. S. (2012). Familial clustering of schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Genet Med*, 14(3), 338-341.
- Avenevoli, S., & Merikangas, K. R. (2006). Implications of high-risk family studies for prevention of depression. *American Journal of Preventive Medicine*, 31(6, Supplement 1), 126-135. doi:10.1016/j.amepre.2006.07.003
- Baillarger, J. (1854). De la folie à double forme. *Annales Médico-Psychologiques*, 6, 367-391.
- Bardinet, T. (1995). *Les papyrus médicaux de l'Égypte pharaonique: traduction intégrale et commentaire* (P. Fayard Ed.).
- Bauer, I. E., Sanches, M., Suchting, R., Green, C. E., El Fangary, N. M., Zunta-Soares, G. B., & Soares, J. C. (2014). Amygdala enlargement in unaffected offspring of bipolar parents. *J Psychiatr Res*, 59, 200-205. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.08.023
- Baykara, B., Inal-Emiroglu, N., Karabay, N., Çakmakçı, H., Cevher, N., Şentürk Pılan, B., & Alşen, S. (2012). Increased hippocampal volumes in lithium treated adolescents with bipolar disorders: A structural MRI study. *J Affect Disord*, 138(3), 433-439. doi:10.1016/j.jad.2011.12.047
- Bechdolf, A., Nelson, B., Cotton, S. M., Chanen, A., Thompson, A., Kettle, J., . . . McGorry, P. D. (2010). A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord*, 127(1-3), 316-320. doi:10.1016/j.jad.2010.06.016
- Bechdolf, A., Wood, S. J., Nelson, B., Velakoulis, D., Yücel, M., Takahashi, T., . . . McGorry, P. D. (2012). Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 201(1), 34-39. doi:10.1016/j.pscychresns.2011.06.010
- Bella, T., Goldstein, T., Axelson, D., Obreja, M., Monk, K., Hickey, M. B., . . . Birmaher, B. (2011). Psychosocial functioning in offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 133(1-2), 204-211. doi:10.1016/j.jad.2011.03.022
- Berpohl, F., Kahnt, T., Dalanay, U., Hagele, C., Sajonz, B., Wegner, T., . . . Heinz, A. (2010). Altered representation of expected value in the orbitofrontal cortex in mania. *Hum Brain Mapp*, 31(7), 958-969. doi:10.1002/hbm.20909
- Birmaher, B., Axelson, D., Strober, M., Gill, M. K., Valeri, S., Chiappetta, L., . . . Keller, M. (2006). Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 63(2), 175-183. doi:10.1001/archpsyc.63.2.175
- Bjork, J. M., Chen, G., Smith, A. R., & Hommer, D. W. (2010). Incentive-elicited mesolimbic activation and externalizing symptomatology in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, 51(7), 827-837. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02201.x

- Bjork, J. M., Knutson, B., Fong, G. W., Caggiano, D. M., Bennett, S. M., & Hommer, D. W. (2004). Incentive-elicited brain activation in adolescents: similarities and differences from young adults. *J Neurosci*, *24*(8), 1793-1802. doi:10.1523/JNEUROSCI.4862-03.2004
- Boccardi, M., Almici, M., Bresciani, L., Caroli, A., Bonetti, M., Monchieri, S., . . . Frisoni, G. B. (2010). Clinical and medial temporal features in a family with mood disorders. *Neurosci Lett*, *468*(2), 93-97. doi:10.1016/j.neulet.2009.10.067
- Boes, A. D., McCormick, L. M., Coryell, W. H., & Nopoulos, P. (2008). Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children. *Biol Psychiatry*, *63*(4), 391-397. doi:10.1016/j.biopsych.2007.07.018
- Bootsman, F., Brouwer, R. M., Schnack, H. G., van Baal, G. C. M., van der Schot, A. C., Vonk, R., . . . van Haren, N. E. M. (2015). Genetic and environmental influences on cortical surface area and cortical thickness in bipolar disorder. *Psychol Med*, *45*(01), 193-204. doi:10.1017/S0033291714001251
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*, *138*(1-2), 9-18. doi:10.1016/j.jad.2011.03.049
- Bourgeois, M.-L., Gay, C., Henry, C., & Masson, M. (2014). *Les troubles bipolaires* (L. Collection Psychiatrie Ed.): Médecine Sciences Publications.
- Bracht, T., Linden, D., & Keedwell, P. (2015). A review of white matter microstructure alterations of pathways of the reward circuit in depression. *J Affect Disord*, *187*, 45-53. doi:10.1016/j.jad.2015.06.041
- Breiter, H. C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A., & Shizgal, P. (2001). Expectancy and experience of monetary rewards and losses. *Neuron*, *30*, 619-639.
- Brennan, P. A., Le Brocq, R., & Hammen, C. (2003). Maternal Depression, Parent-Child Relationships, and Resilient Outcomes in Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *42*(12), 1469-1477.
- Brewer, J. A., Worhunsky, P. D., Gray, J. R., Tang, Y.-Y., Weber, J., & Kober, H. (2011). Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(50), 20254-20259. doi:10.1073/pnas.1112029108
- Brotman, M. A., Guyer, A. E., Lawson, E. S., Horsey, S. E., Rich, B. A., Dickstein, D. P., . . . Leibenluft, E. (2008). Facial Emotion Labeling Deficits in Children and Adolescents at Risk for Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*, *165*, 385-389.
- Brotman, M. A., Rooney, M. H., Skup, M., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2009). Increased intrasubject variability in response time in youths with bipolar disorder and at-risk family members. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *48*(6), 628-635. doi:10.1097/CHI.0b013e3181a27527
- Brotman, M. A., Tseng, W. L., Olsavsky, A. K., Fromm, S. J., Muhrer, E. J., Rutenberg, J. G., . . . Leibenluft, E. (2014). Fronto-limbic-striatal dysfunction in pediatric and adult

- patients with bipolar disorder: impact of face emotion and attentional demands. *Psychol Med*, 44(8), 1639-1651. doi:10.1017/S003329171300202X
- Brown, J., Cohen, P., Johnson, J. G., & M., S. E. (1999). Childhood Abuse and Neglect: Specificity of Effects on Adolescent and Young Adult Depression and Suicidality. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38(12), 1490-1496.
- Bush, G., Vogt, B. A., Holmes, J., Dale, A. M., Greve, D., Jenike, M. A., & Rosen, B. R. (2002). Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(1), 523-528. doi:10.1073/pnas.012470999
- Camara, E., Rodriguez-Fornells, A., & Munte, T. F. (2008). Functional connectivity of reward processing in the brain. *Front Hum Neurosci*, 2, 19. doi:10.3389/neuro.09.019.2008
- Camara, E., Rodriguez-Fornells, A., Ye, Z., & Munte, T. F. (2009). Reward networks in the brain as captured by connectivity measures. *Frontiers in Neuroscience*, 3(3), 350-362.
- Canada, G. o. (2006). *The human face of mental health and mental illness in Canada*.
- Canu, E., Kostić, M., Agosta, F., Munjiza, A., Ferraro, P., Pesic, D., . . . Filippi, M. (2015). Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. *Journal of Neurology*, 262(5), 1255-1265. doi:10.1007/s00415-015-7701-z
- Chai, X. J., Hirshfeld-Becker, D., Biederman, J., Uchida, M., Doehrmann, O., Leonard, J., . . . Kagan, E. (2015). Functional and structural brain correlates of risk for major depression in children with familial depression. *NeuroImage: Clinical*. doi:10.1016/j.nicl.2015.05.004
- Chang, K. (2007). Adult bipolar disorder is continuous with pediatric bipolar disorder. *Can J Psychiatry*, 52, 418-425.
- Chang, K. (2009). Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric bipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 11, 73-80.
- Chang, K., Adleman, N. E., Dienes, K., Simeonova, D. I., Menon, V., & Reiss, A. (2004). Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 781-792.
- Chantiluke, K., Halari, R., Simic, M., Pariante, C. M., Papadopoulos, A., Giampietro, V., & Rubia, K. (2012). Fronto-striato-cerebellar dysregulation in adolescents with depression during motivated attention. *Biol Psychiatry*, 71(1), 59-67. doi:10.1016/j.biopsych.2011.09.005
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., & Anda, R. F. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord*, 82(2), 217-225.
- Chen, B. K., Sassi, R., Axelson, D., Hatch, J. P., Sanches, M., Nicoletti, M., . . . Soares, J. C. (2004). Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 56(6), 399-405. doi:10.1016/j.biopsych.2004.06.024

- Chen, C. H., Suckling, J., Lennox, B. R., Ooi, C., & Bullmore, E. T. (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *13*(1), 1-15. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00893.x
- Chen, H. H., Rosenberg, D. R., MacMaster, F. P., Easter, P. C., Caetano, S. C., Nicoletti, M., . . . Soares, J. C. (2008). Orbitofrontal cortex volumes in medication naive children with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *18*(6), 551-556. doi:10.1089/cap.2007.053
10.1089/cap.2008.053
- Colich, N. L., Foland-Ross, L. C., Eggleston, C., Singh, M. K., & Gotlib, I. H. (2015). Neural Aspects of Inhibition Following Emotional Primes in Depressed Adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 1-10. doi:10.1080/15374416.2014.982281
- Conrod, P. J., Castellanos-Ryan, N., & Mackie, C. (2011). Long-term effects of a personality-targeted intervention to reduce alcohol use in adolescents. *J Consult Clin Psychol*, *79*(3), 296-306. doi:10.1037/a0022997
- Cosi, S., Hernandez-Martinez, C., Canals, J., & Vigil-Colet, A. (2011). Impulsivity and internalizing disorders in childhood. *Psychiatry Res*, *190*(2-3), 342-347. doi:10.1016/j.psychres.2011.05.036
- Craddock, N., & Jones, I. (1999). Genetics of bipolar disorder *J Med Genet*, *36*, 585–594.
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2001). Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron*, *29*, 537-545.
- de Zwarte, S. M. C., Johnston, J. A. Y., Cox Lippard, E. T., & Blumberg, H. P. (2014). Frontotemporal White Matter in Adolescents with, and at-Risk for, Bipolar Disorder. *J Clin Med*, *3*(1), 233–254.
- Dearing, K. F., & Gotlib, I. H. (2009). Interpretation of ambiguous information in girls at risk for depression. *J Abnorm Child Psychol*, *37*(1), 79-91. doi:10.1007/s10802-008-9259-z
- Delgado, M. R., Nystrom, L. E., Fissell, C., Noll, D. C., & Fiez, J. A. (2000). Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol*, *84*, 3072-3077.
- Delvecchio, G., Fossati, P., Boyer, P., Brambilla, P., Falkai, P., Gruber, O., . . . Frangou, S. (2012). Common and distinct neural correlates of emotional processing in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, *22*(2), 100-113. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.003
- Dickstein, D. P., Finger, E. C., Brotman, M. A., Rich, B. A., Pine, D. S., Blair, J. R., & Leibenluft, E. (2009). Impaired probabilistic reversal learning in youths with mood and anxiety disorders. *Psychol Med*, *40*(07), 1089-1100. doi:10.1017/s0033291709991462
- Dickstein, D. P., Finger, E. C., Skup, M., Pine, D. S., Blair, J. R., & Leibenluft, E. (2010). Altered neural function in pediatric bipolar disorder during reversal learning. *Bipolar Disord*, *12*(7), 707-719. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00863.x

- Dickstein, D. P., Nelson, E. E., McClure, E. B., Grimley, M. E., Knopf, L., Brotman, M. A., . . . Leibenluft, E. (2007). Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 46*(3), 341-355. doi:10.1097/chi.0b013e31802d0b3d
- Dienes, K. A., Hammen, C., Henry, R. M., Cohen, A. N., & Daley, S. E. (2006). The stress sensitization hypothesis: understanding the course of bipolar disorder. *J Affect Disord, 95*(1-3), 43-49. doi:10.1016/j.jad.2006.04.009
- Dillon, D. G., Holmes, A. J., Jahn, A. L., Bogdan, R., Wald, L. L., & Pizzagalli, D. A. (2008). Dissociation of neural regions associated with anticipatory versus consummatory phases of incentive processing. *Psychophysiology, 45*(1), 36-49.
- Donfrancesco, R., Di Trani, M., Andriola, E., Leone, D., Torrioli, M. G., Passarelli, F., & DelBello, M. P. (2014). Bipolar Disorder in Children With ADHD: A Clinical Sample Study. *J Atten Disord*. doi:10.1177/1087054714539999
- du Boisgucheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., . . . Dubois, B. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain, 129*(Pt 12), 3315-3328. doi:10.1093/brain/awl244
- Ducharme, S., Albaugh, M. D., Hudziak, J. J., Botteron, K. N., Nguyen, T.-V., Truong, C., . . . Karama, S. (2013). Anxious/depressed symptoms are linked to right ventromedial prefrontal cortical thickness maturation in healthy children and young adults. *Cerebral Cortex, bht151*. doi:10.1093/cercor/bht151
- Duffy, A., Alda, M., Hajek, T., & Grof, P. (2009). Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry, 195*(5), 457-458. doi:10.1192/bjp.bp.108.062810
- Duffy, A., Horrocks, J., Milin, R., Doucette, S., Persson, G., & Grof, P. (2012). Adolescent substance use disorder during the early stages of bipolar disorder: A prospective high-risk study. *J Affect Disord, 142*(1-3), 57-64. doi:10.1016/j.jad.2012.04.010
- Duffy, A., Lewitzka, U., Doucette, S., Andreazza, A., & Grof, P. (2012). Biological indicators of illness risk in offspring of bipolar parents: targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. *Early Interv Psychiatry, 6*(2), 128-137. doi:10.1111/j.1751-7893.2011.00323.x
- Eijndhoven, P., Wingen, G., Katzenbauer, M., Groen, W., Tepest, R., Fernández, G., . . . Tendolkar, I. (2013). Paralimbic cortical thickness in first-episode depression: evidence for trait-related differences in mood regulation. *American Journal of Psychiatry, 170*(12), 1477-1486. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12121504
- Eker, C., Simsek, F., Yilmazer, E. E., Kitis, O., Cinar, C., Eker, O. D., . . . Gonul, A. S. (2014). Brain regions associated with risk and resistance for bipolar I disorder: a voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings. *Bipolar Disord, 16*(3), 249-261. doi:10.1111/bdi.12181

- Elliott, R., Agnew, Z., & Deakin, J. F. (2008). Medial orbitofrontal cortex codes relative rather than absolute value of financial rewards in humans. *Eur J Neurosci*, *27*(9), 2213-2218. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06202.x
- Elliott, R., Agnew, Z., & Deakin, J. F. (2010). Hedonic and informational functions of the human orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*, *20*(1), 198-204. doi:10.1093/cercor/bhp092
- Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A., & Deakin, J. F. W. (2003). Differential Response Patterns in the Striatum and Orbitofrontal Cortex to Financial Reward in Humans: A Parametric Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, *23*(1), 303-307
- Elliott, R., Sahakian, B. J., Paykel, M. E. S., & Dolan, R. J. (1998). Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol Med*, *28*, 559-571.
- Elvsåshagen, T., Westlye, L. T., Bøen, E., Hol, P. K., Andreassen, O. A., Boye, B., & Malt, U. F. (2013). Bipolar II disorder is associated with thinning of prefrontal and temporal cortices involved in affect regulation. *Bipolar Disord*, *15*(8), 855-864. doi:10.1111/bdi.12117
- Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J. H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J., . . . A., S. D. (2006). Lack of Ventral Striatal Response to Positive Stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry*, *163*, 1784-1790.
- Ernst, M., Dickstein, D. P., Munson, S., Eshel, N., Pradella, A., Jazbec, S., . . . Leibenluft, E. (2004). Reward-related processes in pediatric bipolar disorder: a pilot study. *J Affect Disord*, *82 Suppl 1*, S89-S101. doi:10.1016/j.jad.2004.05.022
- Ernst, M., Nelson, E. E., Jazbec, S., McClure, E. B., Monk, C. S., Leibenluft, E., . . . Pine, D. S. (2005). Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *NeuroImage*, *25*(4), 1279-1291. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.038
- Ernst, M., Nelson, E. E., McClure, E. B., Monk, C. S., Munson, S., Eshel, N., . . . Pine, D. S. (2004). Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *42*(12), 1585-1597. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.011
- Ernst, M., & Paulus, M. P. (2005). Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biol Psychiatry*, *58*(8), 597-604. doi:10.1016/j.biopsych.2005.06.004
- Ernst, M., Pine, D. S., & Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med*, *36*(3), 299-312. doi:10.1017/S0033291705005891
- Ernst, M., Romeo, R. D., & Andersen, S. L. (2009). Neurobiology of the development of motivated behaviors in adolescence: A window into a neural systems model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *93*(3), 199-211. doi:10.1016/j.pbb.2008.12.013

- Ernst, M., & Spear, L. P. (2009). Reward systems. In M. de Haan & M. R. Gunnar (Eds.), *Handbook of developmental social neuroscience* (pp. 324-341). New York: The Guilford Press.
- Eshel, N., & Roiser, J. P. (2010). Reward and punishment processing in depression. *Biol Psychiatry*, *68*(2), 118-124. doi:10.1016/j.biopsych.2010.01.027
- Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., Mathieu, F., & Leboyer, M. (2008). Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *10*, 867-876.
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Miezin, F. M., Barch, D. M., . . . Schlaggar, B. L. (2008). The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *105*(10), 4028-4032. doi:10.1073/pnas.0800376105
- Falret, J.-P. (1854). La folie circulaire. *Bull Acad Méd*, *19*, 382-400.
- Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., Bougerol, T., & Baciuc, M. (2015). Cerebral correlates of abnormal emotion conflict processing in euthymic bipolar patients: A functional MRI study. *PLoS One*, *10*(8), e0134961. doi:10.1371/journal.pone.0134961
- Foland-Ross, L. C., Thompson, P. M., Sugar, C. A., Madsen, S. K., Shen, J. K., Penfold, C., . . . Altshuler, L. L. (2011). Investigation of cortical thickness abnormalities in lithium-free adults with bipolar I disorder using cortical pattern matching. *Am J Psychiatry*, *168*(5), 530-539. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060896
- Forbes, E. E., Christopher May, J., Siegle, G. J., Ladouceur, C. D., Ryan, N. D., Carter, C. S., . . . Dahl, R. E. (2006). Reward-Related Decision-Making in Pediatric Major Depressive Disorder: An fMRI Study. *J Child Psychol Psychiatry*, *47*(10), 1031-1040.
- Forbes, E. E., & Dahl, R. E. (2005). Neural systems of positive affect: Relevance to understanding child and adolescent depression? *Dev Psychopathol*, *17*(03), 827-850. doi:10.1017/S095457940505039X
- Forbes, E. E., Hariri, A. R., Martin, S. L., Silk, J. S., Moyles, D. L., Fisher, P. M., . . . Dahl, R. E. (2009). Altered Striatal Activation Predicting Real-World Positive Affect in Adolescent Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 2009, *166*, 64-73.
- Forbes, E. E., Ryan, N. D., Phillips, M. L., Manuck, S. B., Worthman, C. M., Moyles, D. L., . . . Dahl, R. E. (2010). Healthy Adolescents' Neural Response to Reward: Associations with Puberty, Positive Affect, and Depressive Symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *49*(2), 162-172.
- Forbes, E. E., Shaw, D. S., & Dahl, R. E. (2007). Alterations in reward-related decision making in boys with recent and future depression. *Biol Psychiatry*, *61*(5), 633-639. doi:10.1016/j.biopsych.2006.05.026
- Frangou, S. (2011). Brain structural and functional correlates of resilience to Bipolar Disorder. *Front Hum Neurosci*, *5*, 184. doi:10.3389/fnhum.2011.00184
- Frazier, J. A., Breeze, J. L., Papadimitriou, G., Kennedy, D. N., Hodge, S. M., Moore, C. M., . . . Makris, N. (2007). White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *9*(8), 799-809. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00482.x

- Freud, S. (1917). *Mourning and Melancholia*. . Londres: Hogarth Press.
- Galvan, A. (2010). Adolescent development of the reward system. *Front Hum Neurosci*, 4, 6. doi:10.3389/neuro.09.006.2010
- Galvan, A., Hare, T. A., Parra, C. E., Penn, J., Voss, H., Glover, G., & Casey, B. J. (2006). Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *J Neurosci*, 26(25), 6885-6892. doi:10.1523/JNEUROSCI.1062-06.2006
- Geller, B., Harms, M. P., Wang, L., Tillman, R., DelBello, M. P., Bolhofner, K., & Csernansky, J. G. (2009). Effects of age, sex, and independent life events on amygdala and nucleus accumbens volumes in child bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*, 65(5), 432-437. doi:10.1016/j.biopsych.2008.09.033
- Goddings, A.-L., Mills, K. L., Clasen, L. S., Giedd, J. N., Viner, R. M., & Blakemore, S.-J. (2014). The influence of puberty on subcortical brain development. *NeuroImage*, 88, 242-251. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.09.073
- Goeleven, E., De Raedt, R., Baert, S., & Koster, E. H. (2006). Deficient inhibition of emotional information in depression. *J Affect Disord*, 93(1-3), 149-157. doi:10.1016/j.jad.2006.03.007
- Goldstein, B. I., Shamseddeen, W., Axelson, D. A., Kalas, C., Monk, K., Brent, D. A., . . . Birmaher, B. (2010). Clinical, Demographic, and Familial Correlates of Bipolar spectrum disorders among school-aged offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(4), 388-396.
- Goodman, S. H. (2007). Depression in mothers. *Annu Rev Clin Psychol*, 3, 107-135. doi:10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091401
- Gore, F. M., Bloem, P. J. N., Patton, G. C., Ferguson, J., Joseph, V., Coffey, C., . . . Mathers, C. D. (2011). Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *The Lancet*, 377(9783), 2093-2102. doi:10.1016/s0140-6736(11)60512-6
- Gotlib, I. H., & Hamilton, J. P. (2008). Neuroimaging and Depression. Current Status and Unresolved Issues. *Current directions in psychological science*, 17(2), 159-163.
- Gotlib, I. H., Hamilton, J. P., Cooney, R. E., Singh, M. K., Henry, M. L., & Joormann, J. (2010). Neural processing of reward and loss in girls at risk for major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 67(4), 380-387. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.13
- Gotlib, I. H., Traill, S. K., Montoya, R. L., Joormann, J., & Chang, K. (2005). Attention and memory biases in the offspring of parents with bipolar disorder: indications from a pilot study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(1), 84-93. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00333.x
- Grieve, S. M., Korgaonkar, M. S., Koslow, S. H., Gordon, E., & Williams, L. M. (2013). Widespread reductions in gray matter volume in depression. *NeuroImage: Clinical*, 3(0), 332-339. doi:10.1016/j.nicl.2013.08.016
- Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Bermpohl, F., Walter, M., . . . Northoff, G. (2009). Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion

- processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*, 34(4), 932-943. doi:10.1038/npp.2008.81
- Gruber, J. (2011). A review and synthesis of positive emotion and reward disturbance in bipolar disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 18, 356–365.
- Gruber, J., & Johnson, S. L. (2009). Positive Emotional Traits and Ambitious Goals among People at Risk for Mania: The Need for Specificity. *Int J Cogn Ther*, 2(2), 176–187.
- Hajek, T., Cullis, J., Novak, T., Kopecek, M., Blagdon, R., Propper, L., . . . Alda, M. (2013). Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. *Biol Psychiatry*, 73(2), 144-152. doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.015
- Hajek, T., Gunde, E., Bernier, D., Slaney, C., Propper, L., Grof, P., . . . Alda, M. (2008). Subgenual cingulate volumes in affected and unaffected offspring of bipolar parents. *J Affect Disord*, 108(3), 263-269. doi:10.1016/j.jad.2007.10.024
- Hajek, T., Gunde, E., Slaney, C., Propper, L., MacQueen, G., Duffy, A., & Alda, M. (2009a). Amygdala and hippocampal volumes in relatives of patients with bipolar disorder: a high-risk study. *Can J Psychiatry*, 54(11), 726-733.
- Hajek, T., Gunde, E., Slaney, C., Propper, L., MacQueen, G., Duffy, A., & Alda, M. (2009b). Striatal volumes in affected and unaffected relatives of bipolar patients – high-risk study. *J Psychiatr Res*, 43(7), 724-729. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.10.008
- Hajek, T., Novak, T., Kopecek, M., Gunde, E., Alda, M., & Höschl, C. (2010). Subgenual cingulate volumes in offspring of bipolar parents and in sporadic bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 260(4), 297-304. doi:10.1007/s00406-009-0077-2
- 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(11), 993-1000. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2008.57>
- Hammen, C., Henry, R., & Daley, S. E. (2000). Depression and sensitization to stressors among young women as a function of childhood adversity. *J Consult Clin Psychol*, 68(5), 782-787. doi:10.1037/0022-006x.68.5.782
- Hardin, M. G., Schroth, E., Pine, D. S., & Ernst, M. (2007). Incentive-related modulation of cognitive control in healthy, anxious, and depressed adolescents: development and psychopathology related differences. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(5), 446-454. doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01722.x
- Hare, T. A., O'Doherty, J., Camerer, C. F., Schultz, W., & Rangel, A. (2008). Dissociating the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *J Neurosci*, 28(22), 5623-5630. doi:10.1523/JNEUROSCI.1309-08.2008
- Hassel, S., Almeida, J. R., Kerr, N., Nau, S., Ladouceur, C. D., Fissell, K., . . . Phillips, M. L. (2008). Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with

- psychotropic medication load. *Bipolar Disord*, 10(8), 916-927. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00641.x
- Haznedar, M. M., Roversi, F., Pallanti, S., Baldini-Rossi, N., Schnur, D. B., LiCalzi, E. M., . . . Buchsbaum, M. S. (2005). Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol Psychiatry*, 57(7), 733-742. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.002
- Henriques, J. B., Glowacki, J. M., & Davidson, R. J. (1994). Reward fails to alter response bias in depression. *J Abnorm Psychol*, 103(3), 460-466.
- Hirshfeld, R. M. A., & Weissman, M. M. (2002). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. Chapitre 10: Risk factors for major depression and bipolar disorder* (K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, & C. Nemeroff Eds. American College of Neuropsychopharmacology ed.).
- Hodgins, S., Faucher, B., Zarac, A., & Ellenbogen, M. (2002). Children of parents with bipolar disorder A population at high risk for major affective disorders. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 11, 533–553.
- Hu, S., Pruessner, J. C., Coupé, P., & Collins, D. L. (2013). Volumetric analysis of medial temporal lobe structures in brain development from childhood to adolescence. *NeuroImage*, 74(0), 276-287. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.02.032
- Huang, H., Gundapuneedi, T., & Rao, U. (2012). White matter disruptions in adolescents exposed to childhood maltreatment and vulnerability to psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 37(12), 2693-2701. doi:10.1038/npp.2012.133
- Hulshoff Pol, H., van Baal, G. M., Schnack, H. G., & et al. (2012). Overlapping and segregating structural brain abnormalities in twins with schizophrenia or bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 69(4), 349-359. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1615
- Hwang, J., Lyoo, I. K., Dager, S. R., Friedman, S. D., Oh, J. S., Lee, J. Y., . . . Renshaw, P. F. (2006). Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. doi:10.1176/appi.ajp.163.2.276
- Janssen, J., Alemán-Gómez, Y., Schnack, H., Balaban, E., Pina-Camacho, L., Alfaro-Almagro, F., . . . Desco, M. (2014). Cortical morphology of adolescents with bipolar disorder and with schizophrenia. *Schizophr Res*, 158(1–3), 91-99. doi:10.1016/j.schres.2014.06.040
- Jazbec, S., McClure, E., Hardin, M., Pine, D. S., & Ernst, M. (2005). Cognitive control under contingencies in anxious and depressed adolescents: an antisaccade task. *Biol Psychiatry*, 58(8), 632-639. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.010
- Jogia, J., Dima, D., Kumari, V., & Frangou, S. (2012). Frontopolar cortical inefficiency may underpin reward and working memory dysfunction in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, 13(8), 605-615. doi:10.3109/15622975.2011.585662

- Johnson, S. L. (2005). Mania and dysregulation in goal pursuit: a review. *Clin Psychol Rev*, 25(2), 241-262. doi:10.1016/j.cpr.2004.11.002
- Johnson, S. L., Ruggero, C. J., & Carver, C. S. (2005). Cognitive, behavioral, and affective responses to reward: links with hypomanic symptoms. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 24(6), 894-906.
- Joormann, J., Talbot, L., & Gotlib, I. H. (2007). Biased processing of emotional information in girls at risk for depression. *J Abnorm Psychol*, 116(1), 135-143. doi:10.1037/0021-843X.116.1.135
- Kalmar, J. H., Wang, F., Chepenik, L. G., Womer, F. Y., Jones, M. M., Pittman, B., . . . Blumberg, H. P. (2009). Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(6), 636-642. doi:10.1097/CHI.0b013e31819f6fbc
- Karchemskiy, A., Garrett, A., Howe, M., Adleman, N., Simeonova, D. I., Alegria, D., . . . Chang, K. (2011). Amygdalar, hippocampal, and thalamic volumes in youth at high risk for development of bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(3), 319-325. doi:10.1016/j.psychresns.2011.03.006
- Kaur, S., Sassi, R. B., Axelson, D., Nicoletti, M., Brambilla, P., Monkul, E. S., . . . Soares, J. C. (2005). Cingulate Cortex Anatomical Abnormalities in Children and Adolescents With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*, 162, 1637-1643.
- Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C., Brammer, M. J., & Phillips, M. L. (2005). A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biol Psychiatry*, 58(6), 495-503. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.035
- Kelly, P. A., Viding, E., Wallace, G. L., Schaer, M., De Brito, S. A., Robustelli, B., & McCrory, E. J. (2013). Cortical thickness, surface area, and gyrification abnormalities in children exposed to maltreatment: Neural markers of vulnerability? *Biol Psychiatry*, 74(11), 845-852. doi:10.1016/j.biopsych.2013.06.020
- Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. R., & Grasby, P. M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(9), 1017-1032. doi:10.1001/archpsyc.65.9.1017
- Kessler, R. C., Avenevoli, S., & Merikangas, K. R. (2001). Mood Disorders in Children and Adolescents: An Epidemiologic Perspective. *Biol Psychiatry*, 49, 1002-1014.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., . . . Wang, P. S. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289, 3095-3105.
- Klein, D. N., Kotov, R., & Bufferd, S. J. (2011). Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annu Rev Clin Psychol*, 7, 269-295. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032210-104540

- Knutson, B., Bhanji, J. P., Cooney, R. E., Atlas, L. Y., & Gotlib, I. H. (2008). Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biol Psychiatry*, *63*(7), 686–692.
- Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L., & Hommer, D. (2001). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Brain Imaging*, *12*(17), 3683-3687.
- Knutson, B., Fong, G. W., Bennett, S. M., Adams, C. M., & Hommer, D. (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *NeuroImage*, *18*(2), 263-272. doi:10.1016/s1053-8119(02)00057-5
- Konarski, J. Z., McIntyre, R. S., Kennedy, S. H., Rafi-Tari, S., Soczynska, J. K., & Ketter, T. A. (2008). Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord*, *10*(1), 1-37. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00435.x
- Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Danielyan, A., & Findling, R. L. (2005). Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord*, *7*, 483–496.
- Krüger, S., Alda, M., Young, L. T., Goldapple, K., Parikh, S., & Mayberg, H. S. (2006). Risk and Resilience Markers in Bipolar Disorder: Brain Responses to Emotional Challenge in Bipolar Patients and Their Healthy Siblings. *Am J Psychiatry*, *163*, 257–264.
- Kuyken, W., Watkins, E., Holden, E., & Cook, W. (2006). Rumination in adolescents at risk for depression. *J Affect Disord*, *96*(1-2), 39-47. doi:10.1016/j.jad.2006.05.017
- Ladouceur, C. D., Almeida, J. R. C., Birmaher, B., Axelson, D. A., Nau, S., Kalas, C., . . . Phillips, M. L. (2008). Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *47*(5), 532-539. doi:10.1097/CHI.0b013e318167656e
- Lawrence, N. S., Williams, A. M., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M. J., Andrew, C., . . . Phillips, M. L. (2004). Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry*, *55*(6), 578-587. doi:10.1016/j.biopsych.2003.11.017
- Layne, C., Gross, R. S., & Buckley, M. F. (1980). Ratio scales of the reward values and punisher aversions of depressed undergraduates. *J Clin Psychol*, *36*(3), 640-646.
- Lee, B. T., Seok, J. H., Lee, B. C., Cho, S. W., Yoon, B. J., Lee, K. U., . . . Ham, B. J. (2008). Neural correlates of affective processing in response to sad and angry facial stimuli in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *32*(3), 778-785. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.12.009
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev*, *30*(6), 718-729. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.06.001

- Leppänen, J. M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(1), 34-39. Retrieved from http://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2006/01000/Emotional_information_processing_in_mood.7.aspx
- Leverich, G. S., Post, R. M., Keck JR, P. E., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Kupka, R. W., . . . Luckenbaugh, D. (2007). The Poor Prognosis of Childhood-Onset Bipolar Disorder. *J Pediatr*, 150, 485-490.
- Lieb, R., Isensee, B., Höfler, M., Pfister, H., & Wittchen, H.-U. (2002). Parental Major Depression and the Risk of Depression and Other Mental Disorders in Offspring. A Prospective-Longitudinal Community Study. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 365-374.
- Linke, J., King, A. V., Rietschel, M., Strohmaier, J., Hennerici, M., Gass, A., . . . Wessa, M. (2012). Increased Medial Orbitofrontal and Amygdala Activation: Evidence for a Systems-Level Endophenotype of Bipolar I Disorder. *Am J Psychiatry*, 169, 316-325.
- Lisy, M. E., Jarvis, K. B., DelBello, M. P., Mills, N. P., Weber, W. A., Fleck, D., . . . Adler, C. M. (2011). Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 13(4), 396-405. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00927.x
- Liu, W. H., Chan, R. C., Wang, L. Z., Huang, J., Cheung, E. F., Gong, Q. Y., & Gollan, J. K. (2011). Deficits in sustaining reward responses in subsyndromal and syndromal major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(4), 1045-1052. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.02.018
- Liu, X., Powell, D. K., Wang, H., Gold, B. T., Corbly, C. R., & Joseph, J. E. (2007). Functional dissociation in frontal and striatal areas for processing of positive and negative reward information. *J Neurosci*, 27(17), 4587-4597. doi:10.1523/JNEUROSCI.5227-06.2007
- Lois, G., Linke, J., & Wessa, M. (2014). Altered functional connectivity between emotional and cognitive resting state networks in euthymic bipolar I disorder patients. *PLoS One*, 9(10), e107829. doi:10.1371/journal.pone.0107829
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434-445. doi:10.1038/nrn2639
- Lupien, S. J., Parent, S., Evans, A. C., Tremblay, R. E., Zelazo, P. D., Corbo, V., . . . Séguin, J. R. (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(34), 14324-14329. doi:10.1073/pnas.1105371108
- MacMaster, F. P., Carrey, N., Langevin, L., Jaworska, N., & Crawford, S. (2014). Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain Imaging Behav*, 8(1), 119-127. doi:10.1007/s11682-013-9264-x

- Maddock, R. J. (1999). The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends in Neurosciences*, 22(7), 310-316. doi:10.1016/S0166-2236(98)01374-5
- Maller, J. J., Thaveenthiran, P., Thomson, R. H., McQueen, S., & Fitzgerald, P. B. (2014). Volumetric, cortical thickness and white matter integrity alterations in bipolar disorder type I and II. *J Affect Disord*, 169, 118-127. doi:10.1016/j.jad.2014.08.016
- Manelis, A., Ladouceur, C. D., Graur, S., Monk, K., Bonar, L. K., Hickey, M. B., . . . Phillips, M. L. (2015). Altered functioning of reward circuitry in youth offspring of parents with bipolar disorder. *Psychol Med*, 1-12. doi:10.1017/S003329171500166X
- Mannie, Z. N., Bristow, G. C., Harmer, C. J., & Cowen, P. J. (2007). Impaired emotional categorisation in young people at increased familial risk of depression. *Neuropsychologia*, 45(13), 2975-2980. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.016
- Mannie, Z. N., Norbury, R., Murphy, S. E., Inkster, B., Harmer, C. J., & Cowen, P. J. (2008). Affective modulation of anterior cingulate cortex in young people at increased familial risk of depression. *Br J Psychiatry*, 192(5), 356-361. doi:10.1192/bjp.bp.107.043398
- Marchand, W. R., Laurel Wirth, B. S., & Cindy Simon, M. S. W. (2005). Adverse Life Events and Pediatric Bipolar Disorder in a Community Mental Health Setting. *Community Mental Health Journal*, 41(1), 67-75. doi:10.1007/s10597-005-2600-x
- Marrus, N., Belden, A., Nishino, T., Handler, T., Ratnanather, J. T., Miller, M., . . . Botteron, K. (2015). Ventromedial prefrontal cortex thinning in preschool-onset depression. *J Affect Disord*, 180, 79-86. doi:10.1016/j.jad.2015.03.033
- Matsuo, K., Rosenberg, D. R., Easter, P. C., MacMaster, F. P., Chen, H. H., Nicoletti, M., . . . Soares, J. C. (2008). Striatal volume abnormalities in treatment-naive patients diagnosed with pediatric major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 18(2), 121-131. doi:10.1089/cap.2007.0026
- May, J. C., Delgado, M. R., Dahl, R. E., Stenger, V. A., Ryan, N. D., Fiez, J. A., & Carter, C. S. (2004). Event-related functional magnetic resonance imaging of reward-related brain circuitry in children and adolescents. *Biol Psychiatry*, 55(4), 359-366. doi:10.1016/j.biopsych.2003.11.008
- McFarland, B. R., & Klein, D. N. (2009). Emotional reactivity in depression: diminished responsiveness to anticipated reward but not to anticipated punishment or to nonreward or avoidance. *Depress Anxiety*, 26(2), 117-122. doi:10.1002/da.20513
- McFarland, B. R., Shankman, S. A., Tenke, C. E., Bruder, G. E., & Klein, D. N. (2006). Behavioral activation system deficits predict the six-month course of depression. *J Affect Disord*, 91(2-3), 229-234. doi:10.1016/j.jad.2006.01.012
- McIntosh, A. M., Job, D. E., Moorhead, T. W. J., Harrison, L. K., Forrester, K., Lawrie, S. M., & Johnstone, E. C. (2004). Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry*, 56(8), 544-552. doi:10.1016/j.biopsych.2004.07.020

- Merikangas, K. R., He, J. P., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., . . . Swendsen, J. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 49*(10), 980-989. doi:10.1016/j.jaac.2010.05.017
- Merikangas, K. R., & Low, N. P. (2004). The epidemiology of mood disorders. *Curr Psychiatry Rep, 6*(6), 411-421. doi:10.1007/s11920-004-0004-1
- Merikangas, K. R., Nakamura, E. F., & Kessler, R. C. (2009). Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 11*(1), 7-20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2807642/>
- Miles, H., MacLeod, A. K., & Pote, H. (2004). Retrospective and prospective cognitions in adolescents: anxiety, depression, and positive and negative affect. *J Adolesc, 27*(6), 691-701. doi:10.1016/j.adolescence.2004.04.001
- Mills, K. L., Goddings, A. L., Clasen, L. S., Giedd, J. N., & Blakemore, S. J. (2014). The developmental mismatch in structural brain maturation during adolescence. *Developmental Neuroscience, 36*(3-4), 147-160. doi:10.1159/000362328
- Monk, C. S., Klein, R. G., Telzer, E. H., Schroth, E. A., Mannuzza, S., Moulton, J. L., . . . Pine, M. D. (2008). Amygdala and nucleus accumbens activation to emotional facial expressions in children and adolescents at risk for major depression. *American Journal of Psychiatry, 165*(165), 90-98. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06111917
- Mueller, S. C., Ng, P., Temple, V., Hardin, M. G., Pine, D. S., Leibenluft, E., & Ernst, M. (2010). Perturbed reward processing in pediatric bipolar disorder: an antisaccade study. *J Psychopharmacol, 24*(12), 1779-1784. doi:10.1177/0269881109353462
- Muris, P., Meesters, C., de Kanter, E., & Timmerman, P. E. (2005). Behavioural inhibition and behavioural activation system scales for children: relationships with Eysenck's personality traits and psychopathological symptoms. *Personality and Individual Differences, 38*(4), 831-841. doi:10.1016/j.paid.2004.06.007
- Nery, F. G., Monkul, E. S., & Lafer, B. (2013). Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: A review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry, 47*(12), 1124-1135. doi:10.1177/0004867413496482
- Noga, J. T., Vldar, K., & Torrey, E. F. (2001). A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section, 106*, 25-34.
- Nurnberger, J. I., Jr., McInnis, M., Reich, W., Kastelic, E., Wilcox, H. C., Glowinski, A., . . . Monahan, P. O. (2011). A High-Risk Study of Bipolar Disorder Childhood Clinical Phenotypes as Precursors of Major Mood Disorders. *Arch Gen Psychiatry, 68*(10), 1012-1020.
- Nusslock, R., Almeida, J. R., Forbes, E. E., Versace, A., Frank, E., Labarbara, E. J., . . . Phillips, M. L. (2012). Waiting to win: elevated striatal and orbitofrontal cortical

- activity during reward anticipation in euthymic bipolar disorder adults. *Bipolar Disord*, *14*(3), 249-260. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01012.x
- O'doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*, *4*(1), 95-102.
- O'Reilly, J. X., Woolrich, M. W., Behrens, T. E., Smith, S. M., & Johansen-Berg, H. (2012). Tools of the trade: psychophysiological interactions and functional connectivity. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *7*(5), 604-609. doi:10.1093/scan/nss055
- Oertel-Knöchel, V., Reuter, J., Reinke, B., Marbach, K., Feddern, R., Alves, G., . . . Knöchel, C. (2015). Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *J Affect Disord*, *174*, 627-635. doi:10.1016/j.jad.2014.10.060
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, *47*, 419-427.
- Olino, T. M., Lopez-Duran, N. L., Kovacs, M., George, C. J., Gentzler, A. L., & Shaw, D. S. (2011). Developmental trajectories of positive and negative affect in children at high and low familial risk for depressive disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, *52*(7), 792-799. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02331.x
- Olino, T. M., McMakin, D. L., Dahl, R. E., Ryan, N. D., Silk, J. S., Birmaher, B., . . . Forbes, E. E. (2011). "I won, but I'm not getting my hopes up": depression moderates the relationship of outcomes and reward anticipation. *Psychiatry Res*, *194*(3), 393-395. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.009
- Olsavsky, A. K., Brotman, M. A., Rutenberg, J. G., Muhrer, E. J., Deveney, C. M., Fromm, S. J., . . . Leibenluft, E. (2012). Amygdala hyperactivation during face emotion processing in unaffected youth at risk for bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *51*(3), 294-303. doi:10.1016/j.jaac.2011.12.008
- Paille Martinot, M. L., Lemaitre, H., Artiges, E., Miranda, R., Goodman, R., Penttila, J., . . . the, I. c. (2014). White-matter microstructure and gray-matter volumes in adolescents with subthreshold bipolar symptoms. *Mol Psychiatry*, *19*(4), 462-470. doi:10.1038/mp.2013.44
- Pannekoek, J. N., van der Werff, S. J. A., van den Bulk, B. G., van Lang, N. D. J., Rombouts, S. A. R. B., van Buchem, M. A., . . . van der Wee, N. J. A. (2014). Reduced anterior cingulate gray matter volume in treatment-naïve clinically depressed adolescents. *NeuroImage: Clinical*, *4*(0), 336-342. doi:10.1016/j.nicl.2014.01.007
- Pargas, R. C., Brennan, P. A., Hammen, C., & Le Brocque, R. (2010). Resilience to maternal depression in young adulthood. *Dev Psychol*, *46*(4), 805-814. doi:10.1037/a0019817
- Parikh, S. V., Lam, R. W., & Group, C. D. W. (2001). Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. I. Definitions, Prevalence, and Health Burden. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *46*(1), 13-20.

- Pavuluri, M. N., O'Connor, M. M., Harral, E. M., & Sweeney, J. A. (2008). An fMRI study of the interface between affective and cognitive neural circuitry in pediatric bipolar disorder. *Psychiatry Res*, *162*(3), 244-255. doi:10.1016/j.psychres.2007.10.003
- Pearson, C., Janz, T., & Ali, J. (2013). Mental and substance use disorders in Canada. *Statistics Canada, Catalogue no.82-624-X*.
- Peng, D., Shi, F., Li, G., Fralick, D., Shen, T., Qiu, M., . . . Fang, Y. (2015). Surface vulnerability of cerebral cortex to major depressive disorder. *PLoS One*, *10*(3), e0120704. doi:10.1371/journal.pone.0120704
- Penza, K. M., Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2003). Neurobiological effects of childhood abuse: implications for the pathophysiology of depression and anxiety. *Arch Womens Ment Health*, *6*(1), 15-22. doi:10.1007/s00737-002-0159-x
- Perlis, R. H., Miyahara, S., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Ostacher, M., Delbello, M. P., . . . Investigators., S.-B. (2004). Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*, *55*(9), 875-881.
- Peterson, B. S., Warner, V., Bansal, R., Zhu, H., Hao, X., Liu, J., . . . Weissman, M. M. (2009). Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(15), 6273-6278. doi:10.1073/pnas.0805311106
- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, *13*(9), 833-857. doi:10.1038/mp.2008.65
- Pizzagalli, D. A., Goetz, E., Ostacher, M., Iosifescu, D. V., & Perlis, R. H. (2008). Euthymic Patients with Bipolar Disorder Show Decreased Reward Learning in a Probabilistic Reward Task. *Biol Psychiatry*, *64*(2), 162-168.
- Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., . . . Fava, M. (2009). Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to reward in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, *166*, 702-710.
- Pizzagalli, D. A., Iosifescu, D., Hallett, L. A., Ratner, K. G., & Fava, M. (2008). Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *J Psychiatr Res*, *43*(1), 76-87. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.03.001
- Qiu, A., Gan, S., Wang, Y., & Sim, K. (2013). Amygdala-hippocampal shape and cortical thickness abnormalities in first-episode schizophrenia and mania. *Psychol Med*, *43*(07), 1353-1363. doi:10.1017/S0033291712002218
- Reynolds, S., Carrey, N., Jaworska, N., Langevin, L., Yang, X.-R., & MacMaster, F. (2014). Cortical thickness in youth with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, *14*(1), 83. doi:10.1186/1471-244X-14-83

- Rice, F., Harold, G., & Thapar, A. (2002). The genetic aetiology of childhood depression, a review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(1), 65-79.
- Rich, B. A., Brotman, M. A., Dickstein, D. P., Mitchell, D. G., Blair, R. J., & Leibenluft, E. (2010). Deficits in attention to emotional stimuli distinguish youth with severe mood dysregulation from youth with bipolar disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 38(5), 695-706. doi:10.1007/s10802-010-9395-0
- Rich, B. A., Carver, F. W., Holroyd, T., Rosen, H. R., Mendoza, J. K., Cornwell, B. R., . . . Leibenluft, E. (2011). Different neural pathways to negative affect in youth with pediatric bipolar disorder and severe mood dysregulation. *J Psychiatr Res*, 45(10), 1283-1294. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.04.006
- Rich, B. A., Holroyd, T., Carver, F. W., Onelio, L. M., Mendoza, J. K., Cornwell, B. R., . . . Leibenluft, E. (2010). A preliminary study of the neural mechanisms of frustration in pediatric bipolar disorder using magnetoencephalography. *Depress Anxiety*, 27(3), 276-286. doi:10.1002/da.20649
- Rich, B. A., Schmajuk, M., Perez-Edgar, K. E., Fox, N. A., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2007). Different Psychophysiological and Behavioral Responses Elicited by Frustration in Pediatric Bipolar Disorder and Severe Mood Dysregulation. *Am J Psychiatry*, 164, 309-317.
- Rich, B. A., Vinton, D. T., Roberson-Nay, R., Hommer, R. E., Berghorst, L. H., McClure, E. B., . . . Leibenluft, E. (2006). Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(23), 8900-8905. doi:10.1073/pnas.0603246103
- Roiser, J. P., Cannon, D. M., Gandhi, S. K., Taylor Tavares, J., Erickson, K., Wood, S., . . . Drevets, W. C. (2009). Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 11(2), 178-189. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00669.x
- Romanczuk-Seiferth, N., Pöhland, L., Mohnke, S., Garbusow, M., Erk, S., Haddad, L., . . . Walter, H. (2014). Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression. *NeuroImage: Clinical*, 5, 62-68.
- Rubinsztein, J. S., Michael, A., Underwood, B. R., Tempest, M., & Sahakian, B. J. (2006). Impaired cognition and decision-making in bipolar depression but no 'affective bias' evident. *Psychol Med*, 36(5), 629-639. doi:10.1017/S0033291705006689
- Sanches, M., Scott-Gurnell, K., Patel, A., Caetano, S. C., Zunta-Soares, G. B., Hatch, J. P., . . . Soares, J. C. (2014). Impulsivity in children and adolescents with mood disorders and unaffected offspring of bipolar parents. *Compr Psychiatry*, 55(6), 1337-1341. doi:10.1016/j.comppsy.2014.04.018
- Sandman, C. A., Buss, C., Head, K., & Davis, E. P. (2015). Fetal exposure to maternal depressive symptoms is associated with cortical thickness in late childhood. *Biol Psychiatry*, 77(4), 324-334. doi:10.1016/j.biopsych.2014.06.025

- Sarıççek, A., Yalın, N., Hıdıroğlu, C., Çavuşoğlu, B., Taş, C., Ceylan, D., . . . Özerdem, A. (2015). Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: A voxel-based morphometry study in bipolar type I patients and healthy first degree relatives. *J Affect Disord, 186*, 110-118. doi:10.1016/j.jad.2015.06.055
- Schoenbaum, G., Saddoris, M. P., & Stalnaker, T. A. (2007). Reconciling the Roles of Orbitofrontal Cortex in Reversal Learning and the Encoding of Outcome Expectancies. *Ann N Y Acad Sci, 1121*, 320–335.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews, 1*, 199-207.
- Scott, J., & Leboyer, M. (2011). Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encéphale, 37*, S173-S175. doi:10.1016/s0013-7006(11)70048-3
- Serafini, G., Pompili, M., Borgwardt, S., Houenou, J., Geoffroy, P., Jardri, R., . . . Amore, M. (2014). Brain changes in early-onset bipolar and unipolar depressive disorders: a systematic review in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry, 23*(11), 1023-1041. doi:10.1007/s00787-014-0614-z
- Shad, M. U., Muddasani, S., & Rao, U. (2012). Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a Voxel-Based Morphometry study. *J Child Adolesc Psychopharmacol, 22*(3), 190-197. doi:10.1089/cap.2011.0005
- Shea, A., Walsh, C., Macmillan, H., & Steiner, M. (2005). Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology, 30*(2), 162-178. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.07.001
- 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*(2), 198-209. doi:10.1016/j.biopsych.2006.05.048
- Silk, J. S., Vanderbilt-Adriance, E., Shaw, D. S., Forbes, E. E., Whalen, D. J., Ryan, N. D., & Dahl, R. E. (2007). Resilience among children and adolescents at risk for depression: Mediation and moderation across social and neurobiological contexts. *Dev Psychopathol, 19*(3), 841-865. doi:10.1017/S0954579407000417
- Singh, M. K., Chang, K. D., Chen, M. C., Kelley, R. G., Garrett, A., Mitsunaga, M. M., . . . Gotlib, I. H. (2012). Volumetric reductions in the subgenual anterior cingulate cortex in adolescents with bipolar I disorder. *Bipolar Disord, 14*(6), 585-596. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01043.x
- Singh, M. K., Chang, K. D., Kelley, R. G., Cui, X., Sherdell, L., Howe, M. E., . . . Reiss, A. L. (2013). Reward processing in adolescents with bipolar I disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 52*(1), 68-83. doi:10.1016/j.jaac.2012.10.004
- Singh, M. K., Delbello, M. P., Adler, C. M., Stanford, K. E., & Strakowski, S. M. (2008). Neuroanatomical characterization of child offspring of bipolar parents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 47*(5), 526-531. doi:10.1097/CHI.0b013e318167655a

- Singh, M. K., DelBello, M. P., Stanford, K. E., Soutullo, C., McDonough-Ryan, P., McElroy, S. L., & Strakowski, S. M. (2007). Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord*, *102*(1–3), 131-136. doi:10.1016/j.jad.2007.01.004
- Singh, M. K., Kelley, R. G., Howe, M. E., Reiss, A. L., Gotlib, I. H., & Chang, K. D. (2014). Reward processing in healthy offspring of parents with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, *71*(10), 1148-1156. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1031
- Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003). *Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder*. Paper presented at the Am J Med Genet C Semin Med Genet.
- Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, *123C*(1), 48-58. doi:10.1002/ajmg.c.20013
- Smoski, M. J., Felder, J., Bizzell, J., Green, S. R., Ernst, M., Lynch, T. R., & Dichter, G. S. (2009). fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *J Affect Disord*, *118*(1-3), 69-78. doi:10.1016/j.jad.2009.01.034
- Spreckelmeyer, K. N., Krach, S., Kohls, G., Rademacher, L., Irmak, A., Konrad, K., . . . Gruner, G. (2009). Anticipation of monetary and social reward differently activates mesolimbic brain structures in men and women. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *4*(2), 158-165. doi:10.1093/scan/nsn051
- Steele, J. D., Kumar, P., & Ebmeier, K. P. (2007). Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain*, *130*(Pt 9), 2367-2374. doi:10.1093/brain/awm150
- Sugranyes, G., de la Serna, E., Romero, S., Sanchez-Gistau, V., Calvo, A., Moreno, D., . . . Castro-Fornieles, J. (2015). Gray matter volume decrease distinguishes schizophrenia from bipolar offspring during childhood and adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *54*(8), 677-684. doi:10.1016/j.jaac.2015.05.003
- Surguladze, S., Brammer, M. J., Keedwell, P., Giampietro, V., Young, A. W., Travis, M. J., . . . Phillips, M. L. (2005). A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, *57*(3), 201-209. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.028
- Suzuki, H., Botteron, K., Luby, J., Belden, A., Gaffrey, M., Babb, C., . . . Barch, D. (2013). Structural-functional correlations between hippocampal volume and cortico-limbic emotional responses in depressed children. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *13*(1), 135-151. doi:10.3758/s13415-012-0121-y
- Taylor Tavares, J. V., Clark, L., Furey, M. L., Williams, G. B., Sahakian, B. J., & Drevets, W. C. (2008). Neural basis of abnormal response to negative feedback in unmedicated mood disorders. *NeuroImage*, *42*(3), 1118-1126. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.049
- Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D. S., & Thapar, A. K. (2012). Depression in adolescence. *The Lancet*, *379*(9820), 1056-1067. doi:10.1016/S0140-6736(11)60871-4
- Treadway, M. T., Waskom, M. L., Dillon, D. G., Holmes, A. J., Park, M. T. M., Chakravarty, M. M., . . . Pizzagalli, D. A. (2015). Illness progression, recent stress, and

- morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*, 77(3), 285-294. doi:10.1016/j.biopsych.2014.06.018
- Uematsu, A., Matsui, M., Tanaka, C., Takahashi, T., Noguchi, K., Suzuki, M., & Nishijo, H. (2012). Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS One*, 7(10), e46970.
- van Leijenhorst, L., Crone, E. A., & Bunge, S. A. (2006). Neural correlates of developmental differences in risk estimation and feedback processing. *Neuropsychologia*, 44(11), 2158-2170. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.002
- Vandeleur, C., Rothen, S., Gholam-Rezaee, M., Castelao, E., Vidal, S., Favre, S., . . . Preisig, M. (2012). Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord*, 14(6), 641-653. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01048.x
- Versace, A., Ladouceur, C. D., Romero, S., Birmaher, B., Axelson, D. A., Kupfer, D. J., & Phillips, M. L. (2010). Altered Development of White Matter in Youth at High Familial Risk for Bipolar Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(12), 1249-1259.
- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, 161(11), 1957-1966. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.1957
- Wacker, J., Dillon, D. G., & Pizzagalli, D. A. (2009). The role of the nucleus accumbens and rostral anterior cingulate cortex in anhedonia: integration of resting EEG, fMRI, and volumetric techniques. *NeuroImage*, 46(1), 327-337. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.058
- Weckerly, J. (2002). Pediatric Bipolar Mood Disorder. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 23(1), 42-56.
- Wegbreit, E., Passarotti, A. M., Ellis, J. A., Wu, M., Witowski, N., Fitzgerald, J. M., . . . Pavuluri, M. N. (2013). Where, when, how high, and how long? The hemodynamics of emotional response in psychotropic-naïve patients with adolescent bipolar disorder. *J Affect Disord*, 147(1-3), 304-311. doi:10.1016/j.jad.2012.11.025
- Wierenga, L. M., Langen, M., Ambrosino, S., van Dijk, S., Oranje, B., & Durston, S. (2014). Typical development of basal ganglia, hippocampus, amygdala and cerebellum from age 7 to 24. *NeuroImage*, 96(0), 67-72. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.03.072
- Yacubian, J., Glascher, J., Schroeder, K., Sommer, T., Braus, D. F., & Buchel, C. (2006). Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *J Neurosci*, 26(37), 9530-9537. doi:10.1523/JNEUROSCI.2915-06.2006
- Yap, M. B. H., Whittle, S., Yücel, M., Sheeber, L., Pantelis, C., Simmons, J. G., & Allen, N. B. (2008). Interaction of parenting experiences and brain structure in the prediction of depressive symptoms in adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 65(12), 1377-1385. doi:10.1001/archpsyc.65.12.1377

- Yucel, K., McKinnon, M. C., Chahal, R., Taylor, V. H., Macdonald, K., Joffe, R., & MacQueen, G. M. (2008). Anterior Cingulate Volumes in Never-Treated Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3157-3163. doi:10.1038/npp.2008.40
- Zhong, M., Wang, X., Xiao, J., Yi, J., Zhu, X., Liao, J., . . . Yao, S. (2011). Amygdala hyperactivation and prefrontal hypoactivation in subjects with cognitive vulnerability to depression. *Biol Psychol*, 88(2-3), 233-242. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.08.007