

# Effekt af antidepressiv medicin på hjernevolumen

Poul Videbech<sup>1</sup> & Janne-Elin Yttri<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Center for Neuropsykiatrisk Forskning, Psykiatrisk Center Glostrup  
2) Psykiatrisk Center Glostrup

Ugeskr Læger  
2019;181:V02190087

Undersøgelser af hjernerumfanget hos mennesker med depression viser reduktion af flere områder i hjernen: Ud over hippocampus er den dorsolaterale præfrontale cortex (DLPFC), den dorsomediale præfrontale cortex (DMPFC), den orbitofrontale cortex (OFC), gyrus cinguli anterior (GCA) og posterior, insula og temporal cortex i en metaanalyse af MR-studier med mere end 2.000 deprimerede patienter, som blev sammenlignet med næsten 8.000 kontrolpersoner, fundet at være mindre [1]. I nogle undersøgelser er reduceret rumfang af hippocampus associeret til langvarig ubehandlet depression [2], men der er også undersøgelser, der tyder på, at mennesker, der f.eks. af genetiske grunde er født med mindre hippocampus, er mere disponerede for at få depression. Lavt rumfang af hippocampus kan således både være et *trait*- og et *state*-fund. Førnævnte effekt af langvarig ubehandlet depression på bl.a. hippocampus kan måske være en del af forklaringen på, at man i flere metaanalyser har påvist, at depression fordobler risikoen for udvikling af demens, idet reduceret rumfang af hippocampus også ses ved disse sygdomme [3, 4]. Denne effekt kan ikke forklares med f.eks. antidepressiv behandling [5]. Tværtimod ser det ud til, at selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) kan mindske risikoen for overgang fra *mild cognitive impairment* til Alzheimers sygdom [6]. Der er sandsynliggjort flere forskellige mekanismer bag disse sammenhænge [7, 8]. F.eks. kunne skade på hippocampus skyldes en toksisk effekt på hjernen af den hyperkortisolæmi, som kan måles hos ca. halvdelen af alle mennesker med depression. Dette er gennemgået udførligt andetsteds [9-11]. I flere PET-studier har man desuden koblet ab-

norm hyperaktivitet i hippocampus sammen med depression [12, 13]. Hyperaktivitet kan tænkes at skade denne struktur på længere sigt [2]. I den sammenhæng vil det være interessant at undersøge, om antidepressiv medicin ligesom lithium, som er neuroprotektivt [14], kan stoppe denne proces eller endog få den til at gå tilbage. Dette antydes i befolkningsundersøgelser, hvor man har MR-skannet flere hundrede ældre flere gange over en lang periode og samtidig målt depressive symptomer med standardiserede metoder. For det første viste det sig, at særligt kvinder med depressive symptomer har et årligt hippocampusvind, der accelereres ved stigende sværhedsgrad af depressive symptomer, og for det andet viste det sig, at medicinsk antidepressiv behandling så ud til at mindske dette svind [15]. Imidlertid er der mange variable, som man ikke kan kontrollere for i så store materialer, ligesom det er en svaghed, at symptomerne kun er målt i form af *self-rating scales* og ikke ved et standardiseret psykiatrisk interview ved erfarene kliniker.

Spørgsmålet, der skal belyses i nedenstående litteraturgennemgang, er derfor, om antidepressiv behandlings effekter på hjernen er så markante, at de kan måles vha. MR-skanning ved at sammenligne skanningerne før og efter behandling i en klinisk velundersøgt population af mennesker, der opfylder de diagnostiske kriterier for moderat til svær depression, og som følges med gængse *rating scales*.

## RESULTATER

I det følgende vil resultater fra en litteraturgennemgang af prospektive undersøgelser med klinisk deprimerede patienter blive omtalt. Alle studier, hvor deprimerede patienter er diagnosticeret iht. ICD-10 eller DSM og MR-skannet før og efter antidepressiv behandling, er medtaget. Der var ingen studier af effekten af psykoterapi, men 11 studier hvor behandlingen bestod af forskellige former for antidepressiv medicin (**Table 1**) [16-26]. Man har ikke ekskluderet nogen af de fundne studier, og referencelisterne er blevet gennemgået mhp. at finde yderligere undersøgelser.

I overensstemmelse med ovennævnte store metaanalyse [1] fandt man i flere af undersøgelserne, at patienternes hippocampusrumfang som udgangspunkt, dvs. før behandling blev iværksat, var lavere end kon-

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Antidepressiv medicin kan have en forebyggende effekt på reduktion af hjernens volumen hos patienter med depression.
- ▶ Depression vides at fordoble risikoen for senere udvikling af demens.
- ▶ Antidepressiv behandling kan potentielt forebygge dette, idet flere MR-skanningsundersøgelser tyder på, at rumfanget af vigtige hjerteafsnit, bl.a. hippocampus, øges ved behandling.

trølpersonernes. Som anført i Tabel 1 er alle patienterne fulgt i veldefinerede intervaller, der dog er forskellige fra undersøgelse til undersøgelse, med gængse interviewbaserede spørgeskemaer (typisk Hamiltons depressionsskala). Langt de fleste patienter responderede på behandlingen, dvs. fik halveret deres depressionsscore (Tabel 1), og en del kom i remission, dvs. deres Hamiltonscore blev under 7.

I fire af de anførte undersøgelser kunne man påvise, at hippocampusrumfanget var signifikant større efter behandling med antidepressiv medicin, specielt hvis patienterne responderede på den medicinske behandling. Fire andre undersøgelser viste, at der efter behandling indtrådte forøget rumfang af andre hjernestrukturer, som både prækliniske og kliniske studier tyder på er centrale i depressionens patogenese (Figur 1) [9]. Det drejede sig særligt om DLPFC og DMPFC, OFC og GCA. I to af undersøgelseerne kunne man ikke påvise nogen ændring af hjernerumfanget. I ingen af undersøgelseerne kunne man påvise mindsket rumfang af noget hjerneafsnit i forbindelse med behandling. Da undersøgelserne adskiller sig meget fra hinanden (se nedenfor), er der ikke foretaget en egentlig metaanalyse.

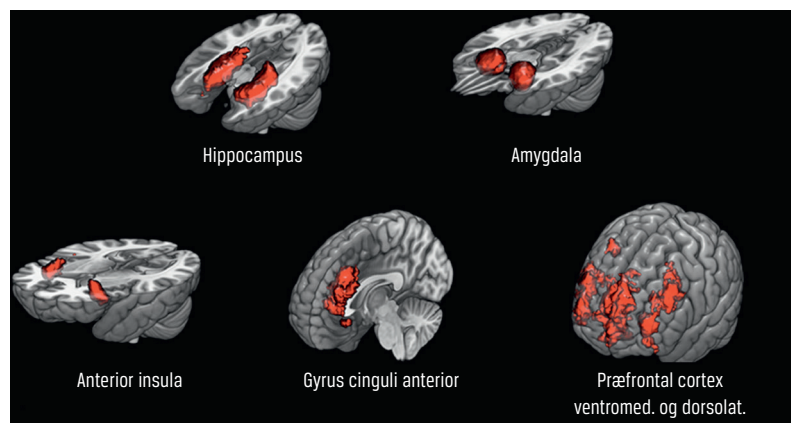
## DISKUSSION

Resultaterne fra de fundne undersøgelser er noget divergerende, men ingen af dem påviser nogen negativ effekt af antidepressiv medicin på hjernerumfanget. Flertallet af undersøgelserne viser forøgelse af rumfanget af hjerneområder, der er centrale i depressionens patogenese i forbindelse med behandlingen. Undersøgelserne adskiller sig imidlertid meget på en række metodemæssige parametre mht. klinisk karakteristik af studiepopulationen, selve designet af undersøgelsen, patienternes behandling og tiden, der gik til follow-upundersøgelsen, hvilket kan forklare de divergerende fund. I ingen af undersøgelserne er studiepopulationen så stor, at man sikkert kan sammenligne, om der er forskel i ændringen i hjernerumfanget hos patienterne med klinisk respons på behandlingen og nonresponderne, hvilket nogle af studierne tyder på [17, 19, 21, 26].

Depression er en meget heterogen sygdom, og man vil ud fra visse undersøgelser ikke forvente, at f.eks. hippocampusrumfanget øges hos de patienter, hvor det i forvejen er normalt, hvilket kan forklare nogle af de negative fund. Gennemsnitsalderen varierer meget fra undersøgelse til undersøgelse, og en af dem omfatter såkaldt *late life*-deprimerede, dvs. mennesker over 65 år med depression [24], hvilket også bidrager til at gøre materialet heterogent, da der i denne gruppe patienter er øget forekomst af præmorbid forandringer bl.a. i den hvide substans [9]. I en undersøgelse var der medtaget patienter med depression og panikanst [20], og i et andet studie blev der inkluderet behand-

**FIGUR 1**

De vigtigste områder af hjernen, der er involveret i depressionens patogenese



lingsrefraktære patienter [21], som klinisk også er meget heterogene, idet det drejer sig om patienter med overrepræsentation af forskellige personlighedsforstyrrelser samt somatisk og psykiatrisk komorbiditet. Det er sandsynligt, at resultater fra en sådan gruppe ikke kan generaliseres til de patienter, som responderer godt på antidepressiv medicin. I det hele taget er responsraten lidt forskellig i de forskellige undersøgelser. I de fleste undersøgelser bliver patienterne genundersøgt efter en bestemt periode, som dog veksler meget fra studie til studie. I et enkelt studie afventede man, at næsten alle havde responderet på behandlingen, før man foretog genundersøgelse.

Mht. interventionen er der også store forskelle, idet man i nogle studier giver fast medicinering med et bestemt præparat, i andre tilpasser man dosis til den enkelte patient, og i atter andre slår man flere forskellige biologiske behandlingsprincipper sammen. F.eks. er der i et studie aggregeret data fra patienter, som blev behandlet med flere forskellige antidepressiva, antipsykotika og elektrokonvulsiv behandling (ECT) [21]. Resultaterne er følgelig vanskelige at sammenligne. Kun i et enkelt studie følger man patienterne nøje med plasmamålinger, således at man kan se, om de rent faktisk indtager medicinen [23]. I ingen af undersøgelserne har man, formentligt af etiske grunde, inkluderet patienter, der kun får placebo, hvilket ellers ville have været særdeles interessant.

I de fleste undersøgelser har man brugt MR-skannere med en feltstyrke på 1,5 tesla. I fire studier har man brugt 3 T-skannere, der har bedre opløsning og pga. den kortere scanningstid færre artefakter. I et helt nyt studie har man anvendt en 7 T-skanner, hvor billedbearbejdningen imidlertid endnu ikke er optimal, hvilket gav sig udslag i, at ca. halvdelen af patienterne måtte ekskluderes af tekniske grunde [26].

TABEL 1

Longitudinelle undersøgelser af effekten af selektive serotoningenoptagelseshæmmere og andre antidepressive behandlinger på hjernerumfang hos deprimerede patienter. Alle patienter er ubehandlede ved første skanning. Alle patienter havde moderat til svær depression, hvilket blev målt med gængse depressionsskalaer.

| Reference                               | Patienter/<br>kontroller, n | Patientgruppe   | Alder, gns., år | MR-teknik<br>Skannerfeltstyrke | Medicin  | Antidepressiv effekt                       | Followuptid  |
|---|-----------------------------|---|-----------------|--------------------------------|--|--|--------------|
| Vythilingam et al, 2004 [16]            | 22/33                       | Ambulant<br>MDD uden <i>early lifetime stress</i>     | 42              | ROI-metode<br>1,5 T            | Fluoxetin<br>2 patienter behandlet med<br>hhv. sertralin og venlafaxin   | -  | 7 ± 3 mdr.   |
| Frodl et al, 2004 [17]                  | 30/30                       | Indlagt med MDD                                       | 48              | ROI-metode<br>1,5 T            | Forskellige antidepressiva   | 60% remission ved<br>followup <sup>a</sup> | 1 år         |
| Frodl et al, 2008 [18]                  | 38/30                       | Indlagt med MDD                                       | 46              | VBM + ROI-metode<br>1,5 T      | Forskellige antidepressiva<br>ved T1d  | Remission <sup>b</sup> : 55%               | 3 år         |
| Schermuly et al, 2011 [19] <sup>d</sup> | 15/15                       | Indlagt med MDD                                       | 37              | ROI-metode<br>1,5 T            | Forskellige antidepressiva<br>ved T1d  | 100% respons <sup>c</sup>                  | Gns. 23 uger |
| Lai & Hsu, 2011 [20]                    | 15/15                       | MDD med panik-<br>symptomer                           | 36              | VBM<br>3 T                     | Alle behandlet med duloxetin<br>60 mg  | Gns. 60% reduktion af<br>HDS-score         | 6 uger       |
| Smith et al, 2013 [21]                  | 13/10                       | Ambulant med MDD                                      | 35              | VBM<br>3 T                     | Sertralin, individuelt doseret   | Gns. 60% reduktion af<br>HDS-score         | 12 uger      |
| Phillips et al, 2012 [22]               | 27/0                        | Ambulant med<br><i>treatment-resistant depression</i> | 35              | VBM<br>1,5 T                   | Forskellige typer antidepres-<br>siva ofte i kombination med<br>antipsykotika, antiepileptika<br>eller CNS-stimulantia | 44% remission <sup>b</sup>                 | Op til 1 år  |

CNS = centralnervesystem; gns. = gennemsnitlig; HDS = Hamiltons depressionsskala; MDD = *major depressive disorder*; ROI = *regions of interest*; T1 = 1. skanning: før behandling; T2 = 2. skanning: efter behandling; VBM = voxelbaseret morfometri.

a) Under indlæggelsen responderede 90%, men pga. tilbagefald var kun 60% i remission ved followup.

b) Dvs. at score på HDS eller lignende skala falder til < 7.

c) Dvs. andelen af personer med halvering af score på HDS eller lignende skala.

d) Patienter ikke ubehandlede ved T1.

I ca. halvdelen af undersøgelserne brugte man såkaldt voxelbaseret morfometri, som medfører langt svagere statistisk styrke, end hvis man bruger *regions of interest*-metoden og f.eks. fokuserer på hippocampus og andre centrale områder [9]. Den sidste metode er således langt at foretrække i denne sammenhæng.

Followuptiden varierer meget i de nævnte studier. For kort tid betyder, at medicinen ikke får en reel chance til evt. at påvirke hjernen. For lang tid medfører risiko for, at patienterne får tilbagefald i mellemtiden. F.eks. havde ca. halvdelen i en af undersøgelserne fået en ny depression, da de blev skannet anden gang [18].

Det betyder, at resultaterne trækkes mod nulhypotesen, fordi det er sandsynligt, at den nye depression vil minimere den oprindelige effekt, man ville måle.

## KONKLUSION

Kvaliteten af undersøgelserne er meget vekslende. En forsigtig konklusion ud fra de metodologisk bedste studier [19, 23, 25], hvor der ses høj responsrate, vil dog være, at medicinsk antidepressiv behandling ser ud til at øge rumfanget af områder i hjernen, som i tidligere metaanalyser er påvist gennemsnitligt at være mindre hos deprimerede patienter end hos kontrolpersoner.

| Volumen  |  |  |
|--|--|--|
| hippocampus  | andre regioner   | Bemærkninger   |
| Ikke reduceret før behandling<br>Ingen effekt af behandling            | Ingen effekt af behandling på hele hjernen og temporallapper   | Ingen plasmakontrol<br>Kontroller blev ikke reskannet  |
| Lavt for nonremittere ved <i>baseline</i> og followup ift. remittere   | Ingen ændringer i amygdala   | Forskellige præparater, ikke serumværdier<br>12 patienter havde tilbagefald ved T2                     |
| Lavere for nonremittere ved <i>baseline</i> og followup ift. remittere | Mere reduceret for nonremittere i gyrus cinguli anterior, dorsomedial præfrontal cortex, dorsolateral præfrontal cortex ift. remittere | Forskellige præparater, ikke serumværdier<br>17 patienter havde tilbagefald ved T2                     |
| Øget   | Ikke undersøgt   | Fulgt til de responderede<br>Ingen serumværdier  |
| Ingen målbar effekt  | Øget for inferior frontal cortex, gyrus fusiforme og områder i cerebellum  | Volumen af de nævnte områder var signifikant mindre end kontrollernes ved T1<br>Ingen plasmakontrol    |
| Ingen målbar effekt  | Øget grå substans i venstre dorsolateral præfrontal cortex   | Få deltagere<br>Ingen ændringer i gruppen af raske kontroller<br>Ingen plasmakontrol                   |
| Ingen målbar effekt  | Totalt øget for respondere i hjernen<br>Orbitofrontal cortex positivt associeret med bedring   | Ingen plasmakontrol<br>Meget forskelligartet behandling<br>Alle behandlingsrefraktære som udgangspunkt |

Det drejer sig først og fremmest om hippocampus og måske OFC [1, 9, 27]. Øgningen af rumfanget af hippocampus finder dog if. visse undersøgelser kun sted, hvis det som udgangspunkt er mindsket. I hvert fald kan man konkludere, at der ikke er belæg for, at medicinsk antidepressiv behandling medfører atrofi af hjerneafsnit.

Det vides ikke, hvorledes medicinen skulle kunne øge volumen af disse hjerneafsnit. Er det knyttet til respons på behandlingen, eller er det en direkte farmakologisk effekt af antidepressiv medicin uafhængigt af, om remission indtræder, altså et epifænomen? I flere af

undersøgelserne antydes den første mulighed [17, 19, 21, 26]. I adskillige undersøgelser har man knyttet den antidepressive effekt til reduktion af kortisolindholdet i blodet. SSRI opregulerer således kortisolreceptorerne i hjernen og øger dermed den hypofysære og hypotalamiske feedbackmekanismes følsomhed [28], hvilket vil tendere til at sænke niveauet af kortisol i blodet. Dette er interessant, fordi langvarig hyperkortisolæmi vides at kunne medføre atrofi af hjernen, specielt af hippocampus og områder i frontallapperne [9]. Andre undersøgelsesresultater tyder på, at SSRI faciliterer neurogenese i hippocampus [29] måske bl.a. ved at øge koncentrationen af den neuronale vækstfaktor *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Både ECT og langvarig antidepressiv behandling er påvist at øge BDNF-koncentrationen, som er lav hos mennesker med ubehandlet depression [30]. Antidepressiv behandling har således potentielt en neurotrofisk effekt og fører via stigning i BDNF-koncentrationen formentligt til et øget antal synapser og øget plasticitet af neurale netværk. Det er i hvert fald det, man kan iagttage i anerkendte dyremodeller for depression. At effekten på hjernens plasticitet er central for virkningen af antidepressiva understreges af, at hvis man i de samme dyremodeller blokerer neurogenesen, mister de antidepressive medikamenter deres effekt. På den anden side kan en rumfangsforøgelse hos mennesker ikke udelukkende forklares ved nydannelse af neuroner; der må sandsynligvis også være vækst af gliavæv og måske karydannelse.

Vi ved imidlertid ikke, om en evt. neurotrop effekt holder sig over længere tid. Der mangler således prospektive studier af velkarakteriserede populationer af deprimerede patienter, som undersøges gentagne gange med MR-skanning i forløbet af deres sygdom samt ved followup efter remission. En mulig forebyggende effekt af antidepressiv medicin på demens vil have meget store perspektiver [11].

## SUMMARY

Poul Videbech & Janne-Elin Yttri:

The effect of antidepressants on brain volume

Ugeskr Læger 2019;181:V02190087

In this review, we summarise all studies of patients with depression, who have been examined by MRI before and after treatment with antidepressants. None of the studies showed any signs of damage to the brain tissue after treatment. On the contrary, most studies showed increases in hippocampal volume and prefrontal cortices in parallel with response or remission after treatment. As depression in several meta-analyses has been shown to double the risk for dementia, this could have important implications for preventive measures, because, for instance, hippocampal atrophy is seen in both diseases.

**KORRESPONDANCE:** Poul Videbech. E-mail: videbech@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 9. juli 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 16. september 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 2017;22:900-9.
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:1957-66.
- Diniz BS, Butters MA, Albert SM et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329-35.
- Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF et al. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:905-11.
- Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2010;75:35-41.
- Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia in individuals with previous depression. *Am J Psychiatry* 2018;175:232-41.
- Jamieson A, Goodwill AM, Termine M et al. Depression related cerebral pathology and its relationship with cognitive functioning: a systematic review. *J Affect Disord* 2019;250:410-8.
- Videbech P. Inflammation og depression. *Ugeskr Læger* 2018;180:V69858.
- Rosenberg R, Videbech P, red. *Klinisk neuropsykiatri – fra molekyle til sygdom* 3. udg. FADL's Forlag, 2018.
- Kim HK, Nunes PV, Oliveira KC et al. Neuropathological relationship between major depression and dementia: a hypothetical model and review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;67:51-7.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673-734.
- Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen TH et al. The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:35-44.
- Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 2008;29:683-95.
- Won E1, Kim YK2. An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *Int J Mol Sci* 2017;18:2679.
- Elbejjani M, Fuhrer R, Abrahamowicz M et al. Depression, depressive symptoms, and rate of hippocampal atrophy in a longitudinal cohort of older men and women. *Psychol Med* 2015;45:1931-44.
- Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 2004;56:101-12.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T et al. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2004;65:492-9.
- Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:423-30.
- Schermyly I, Wolf D, Lieb K et al. State dependent posterior hippocampal volume increases in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2011;135:405-9.
- Lai CH, Hsu YY. A subtle grey-matter increase in first-episode, drug-naive major depressive disorder with panic disorder after 6 weeks' duloxetine therapy. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:225-35.
- Smith R, Chen K, Baxter L et al. Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex. *J Affect Disord* 2013;146:414-9.
- Phillips JL, Batten LA, Aldosary F et al. Brain-volume increase with sustained remission in patients with treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2012;73:625-31.
- Arnone D, McKie S, Elliott R et al. State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Mol Psychiatry* 2013;18:1265-72.
- Godlewska BR, Hasselmann HW, Igoumenou A et al. Short-term escitalopram treatment and hippocampal volume. *Psychopharmacology* 2014;231:4579-81.
- Dropka K, Karim HT, Tudorascu DL et al. Association between change in brain gray matter volume, cognition, and depression severity: pre- and post- antidepressant pharmacotherapy for late-life depression. *J Psychiatr Res* 2017;95:129-34.
- Kraus C, Seiger R, Pfabigan D et al. Hippocampal subfields in acute and remitted depression - an ultra-high field magnetic resonance imaging study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;6:pyz030.
- Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 2016;21:806-12.
- Pytka K, Mlyniec K, Podkowa K et al. The role of melatonin, neurokinin, neurotrophic tyrosine kinase and glucocorticoid receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacol Rep* 2017;69:546-54.
- Anacker C, Zunszain P, Cattaneo A et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol Psychiatry* 2011;16:738-50.
- Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T et al. Brain-derived neurotrophic factor and major depressive disorder: evidence from meta-analyses. *Front Psychiatry* 2018;8:308.