

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

Абриталин Е.Ю.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра психиатрии

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская 17

Моб. телефон: +7-921-323-24-31, e-mail: abritalin@rambler.ru

Резюме.

При обследовании 117 больных с депрессивными состояниями различного генеза методами нейровизуализации выявлены нарушения в структурах, входящих в состав кортико-стрио-таламо-кортикальных нервных кругов. Показано, что методы функциональной нейровизуализации (функциональная магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография), в основном, позволяют выявить нейрофункциональные особенности при «невротических» и «эндогенных» депрессиях в виде различных паттернов ответа на эмоционально-провокационные стимулы (функциональная магнитно-резонансная томография) и изменения метаболизма 18F-дезоксиглюкозы (позитронная эмиссионная томография). Методы структурной нейровизуализации (воксельная морфометрия, диффузионно-тензорная визуализация) в большей степени отражают морфофункциональные особенности «органической» депрессии в виде изменения «плотности» серого вещества и фракции анизотропии.

Ключевые слова:

депрессивные расстройства, функциональная магнитно-резонансная томография, воксельная морфометрия, диффузионно-тензорная визуализация, позитронная эмиссионная томография

**UP-TO-DATE NEUROIMAGING POTENTIALITIES USAGE AT DEPRESSION
DISORDERS DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS**

Abritalin E.Y.

Abstract.

We investigated 117 depressive patients using several neuroimaging methods. We found functional and structural abnormalities in limbic structures ingressed to the cortico-strio-thalamic-cortical neural circles within the all groups of patients. Functional neuroimaging methods (functional magnetic resonance imaging, positron emission tomography), basically, allow to reveal neuroimaging features at «neurotic» and «endogenous» depressions, in the form of various reaction patterns to emotionally-provocative stimulus (functional magnetic resonance imaging) and metabolism changes 18F-deoxyglucose (positron emission tomography). Structural neuroimaging methods (voxel-based morphometry, diffusion-tensor imaging) in more extent reflect morphofunctional features of «organic» depression in the form of grey substance density and anisotropy fraction change.

Key words:

depressive disorders, functional magnetic resonance imaging, voxel-based morphometry, diffusion-tensor imaging, positron emission tomography

Введение. Депрессивные расстройства относятся к числу наиболее часто встречающихся видов психической патологии, однако клинически распознаваемые депрессии выявляются только у 3-8% взрослого населения [1-3], причем взгляды на феноменологию, этиологию и патогенез депрессивных состояний зачастую не совпадают [4, 5]. Этим обуславливается целесообразность поиска дополнительных (к клинικο-психопатологическому) методов диагностики, в том числе, с использованием современных методов нейровизуализации [6-8].

Введение нейровизуализационных методов в медицинскую практику повышает качество обследования, однако практическая ценность результатов многих из них для диагностики психических расстройств остается весьма ограниченной вследствие недостаточной изученности соотношения клинических данных с нейровизуализационными характеристиками [9]. Вместе с тем, с использованием методов нейровизуализации связывают перспективы изучения патофизиологических механизмов формирования депрессивной симптоматики, а также оценки эффективности ее лечения [10, 11].

Целью исследования явилось изучение возможностей структурных (воксельная морфометрия, диффузионно-тензорная визуализация) и функциональных (позитронная эмиссионная томография, функциональная магнитно-резонансная томография) методов нейровизуализации в дифференциальной диагностике депрессивных состояний различного генеза.

Материал исследования. Объектом исследования явились 117 пациентов (56 мужчин и 61 женщина), в структуре психических расстройств которых преобладала депрессивная симптоматика. Возраст обследованных лиц составил от 18 до 57 лет (в среднем $39,7 \pm 3,8$ лет), длительность заболевания варьировала от 2 месяцев до 10 лет (в среднем, $24,5 \pm 2,6$ мес.). В процессе лечения все больные получали стандартную антидепрессивную терапию. Диагностические заключения выносились в соответствии с критериями МКБ-10, но для удобства сопоставления клинических и нейровизуализационных характеристик все больные были сгруппированы в три основных кластера (по условному этиологическому принципу): с «эндогенной» депрессией (F20, F25, F3) - 42 больных (35,9%), с «органической» депрессией (F06) - 36 больных (30,8%) и

с «невротической» депрессией (F 41.2; F43.2) - 39 больных (33,3%). Кроме того, для более объективного нейровизуализационного контроля была обследована группа психически здоровых лиц (35 человек), сопоставимая (по возрастному и гендерному составу) с опытными группами.

Методы исследования. Основным методом оценки психического состояния был клинико-психопатологический, выраженность депрессивных расстройств изучалась с помощью шкалы депрессии Гамильтона (HAMilton Depression scale – HAMD), оценка по которой проводилась при поступлении и при выписке больных, а разница этих показателей рассматривалась как характеристика динамики состояния в процессе терапии.

МРТ-сканирование проводилось на аппарате Magnetom «Symphony» 1,5 Тесла (Siemens, Германия). При проведении фМРТ использовалась методика BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), зависящая от уровня оксигенации крови; в качестве стимульного материала применялся модифицированный Струп-тест с обратной связью, провоцирующий формирование состояния фрустрации, позволяя тем самым выявлять области нейрональной активации, «ответственные» за это состояние. С помощью воксельной морфометрии проводился высокоточный анализ результатов анатомической МРТ и выявлялись минимальные снижения плотности серого вещества в корковых и подкорковых структурах. Метод диффузионно-тензорной визуализации, основанный на анализе направления диффузии молекул воды вдоль аксонов, входящих в состав различных трактов белого вещества, позволял получить данные о направлении и плотности нервных путей, соединяющих различные структуры головного мозга; математическим выражением полученных данных являлась фракционная анизотропия – «степень измененности» вектора диффузии.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) головного мозга проводилось на совмещенном ПЭТ-КТ сканере Biograph с использованием ¹⁸F-дезоксиглюкозы (до и после лечения). Анализ данных проводился с использованием полуколичественного показателя метаболической активности SUV (standard uptake value) и при помощи визуального метода (гипо-, изо- и гиперметаболизм). Метод ПЭТ позволял оценить степень активности отдельных структур головного мозга по скорости утилизации ¹⁸F-дезоксиглюкозы.

Обработка нейровизуализационных данных выполнялась с использованием методов статистического параметрического картирования в программе SPM5, а также в программе FSL для диффузионно-тензорной визуализации. Статистическая обработка результатов клинических исследований выполнена с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007» и «Statistica 7.0 for Windows». Достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями различных групп оценивалась для параметрических данных на основании t-критерия Стьюдента, для непараметрических – по t-критерию Уилкоксона, в релевантных случаях рассчитывался критерий χ^2 Фишера с поправкой Йетса при $N < 10$.

Результаты исследования. Проведенный клинико-психопатологический анализ показал, что в обследованной группе больных не было выявлено четкой зависимости динамики клинической картины от исходной тяжести депрессивных расстройств (на момент поступления). Более того, нередко при большей исходной тяжести депрессивной симптоматики отмечалось даже более благоприятное течение заболевания. В конечном итоге, динамика психического состояния пациентов в каждом конкретном случае носила индивидуальный характер и не всегда определялась нозологическим и синдромальным оформлением. Поэтому, с целью поиска дополнительных диагностических и, возможно, прогностических характеристик были изучены нейровизуализационные (структурно-функциональные) показатели головного мозга у данных пациентов.

По результатам фМРТ пациенты с «невротической» депрессией по сравнению со здоровыми испытуемыми демонстрировали усиленный ответ левых височных и дорсолатеральных префронтальных корковых отделов, но в значительно большем числе структур ответ был менее интенсивен по сравнению с нормой: правые височные отделы, миндалики мозжечка, головки хвостатых ядер и орбитофронтальные корковые отделы. В группе больных с «эндогенными» депрессиями ответ ряда мозговых структур был также достоверно ниже по сравнению с контролем (в частности, в головках хвостатых ядер и орбитофронтальных корковых отделах). Кроме того, пациенты этой группы демонстрировали менее интенсивный ответ верхнетеменных корковых отделов и ретикулярной формации, что свидетельствует о более глубоких нарушениях на уровне стволовых структур (табл. 1).

Таблица 1

Изменения интенсивности сигнала в структурах головного мозга у больных по сравнению с группой контроля по данным фМРТ

Структура и ее координаты (x; y; z)	Уровни статистической значимости различий		
	p _{uncorr}	p _{fwe}	p _{fdr}
<i>у больных с «невротической» депрессией</i>			
<i>а) более интенсивный ответ</i>			
Левая средняя височная извилина – ПБ 21 (–60; –44; –4)	<0,001	<0,001	<0,001
Левая средняя лобная извилина – ПБ 46 (–40; 32; 20)	<0,001	=0,003	<0,001
<i>б) менее интенсивный ответ</i>			
Правая средняя височная извилина – ПБ 21 (58; –16; –4)	<0,001	<0,001	<0,001
Передний отдел левого миндалика мозжечка (–30; –40; –48)	<0,001	<0,05	<0,001
Орбитофронтальная кора билатерально – ПБ 11 (R: –12; 48; –20; L: 10; 46; –30)	<0,001	<0,05	<0,001
Головка хвостатого ядра справа (20; 22; 6)	<0,001	<0,05	<0,001
<i>у больных с «эндогенной» депрессией</i>			
<i>а) более интенсивный ответ</i>			
Дополнительная моторная кора слева – ПБ 6 (–22; 2; 46)	<0,001	=0,003	<0,001
<i>б) менее интенсивный ответ</i>			
Головка хвостатого ядра справа (18; 20; 10)	<0,001	<0,05	<0,001
Верхнетеменной корковый отдел слева – ПБ 7 (–6; –78; 34)	<0,001	<0,05	<0,001
Ретикулярная формация ствола ГМ (больше слева) (–4; –26; 44)	<0,001	<0,05	<0,001
Правая нижняя височная извилина – ПБ 20 (44; –14; –34)	<0,001	<0,05	<0,001
Нижняя лобная извилина справа – ПБ 47 (44; 30; –8)	<0,001	<0,05	<0,001

Примечания: ПБ – поле Бродмана; (x; y; z) – координаты структуры в стандартизованном мозговом атласе MNI; p_{uncorr} – достоверность наличия активации в исследуемом вокселе, p_{fwe} – достоверность «артефактных» активаций, p_{fdr} – достоверность ложноположительных результатов среди активированных вокселей; результаты фМРТ пациентов с «органической» депрессией в таблицу не включались в связи с недостаточной достоверностью.

По результатам воксельной морфометрии в группе пациентов с «невротической» депрессией было отмечено снижение «плотности» серого вещества в префронтальных, парагиппокампальных структурах и задних отделах таламуса. Сходные изменения установлены и в группе больных с «эндогенной» депрессией. Однако, наряду с этим у данной группы пациентов определялось снижение «плотности» серого вещества в нижневисочных корковых отделах. Наиболее выраженные изменения были характерны для больных с «органической» депрессией, у которых отмечалось снижение «плотности»

серого вещества в дорсомедиальных отделах таламусов, хвостатых ядрах, гиппокампе, верхнетеменных и заднецигулярных отделах (табл. 2, рис. 1).

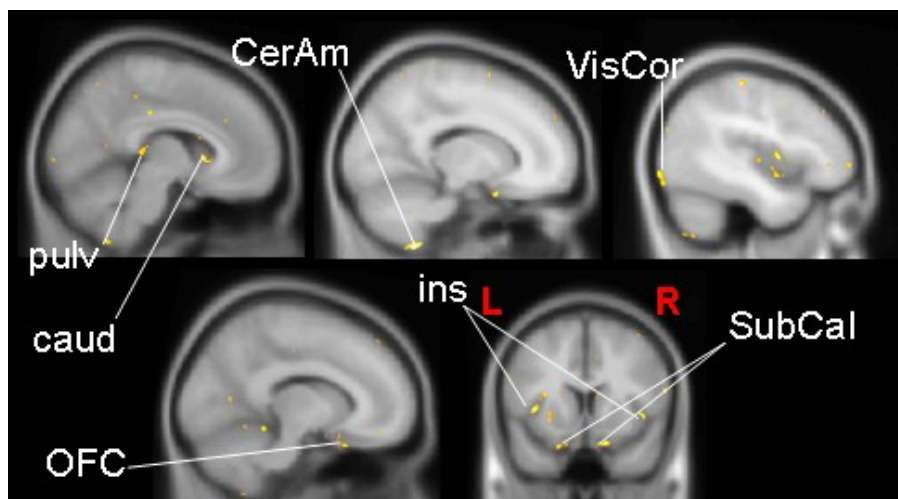
Таблица 2

Снижение плотности серого вещества в структурах головного мозга у больных по сравнению с группой контроля по данным воксельной морфометрии

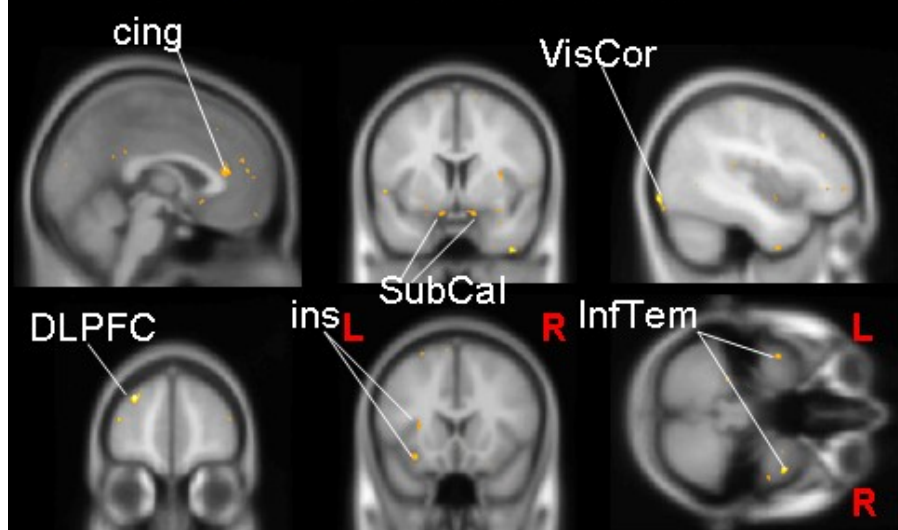
Структура и ее координаты (x; y; z)	Уровни статистической значимости различий		
	p _{uncorr}	p _{fwe}	p _{fdr}
<i>у больных с «невротической» депрессией</i>			
Орбитофронтальная кора слева – ПБ 11 (–10; 18; 26)	<0,001	=0,564	<0,001
Субмозолистые извилины (R: 16; 11; –22; L: –19; 10; –25)	<0,001	<0,05	<0,001
Головка правого хвостатого ядра (6; 17; 0)	<0,001	=0,761	<0,001
Инсулярные отделы билатерально (R: 44; 12; –3; L: –38; 12; 2)	<0,001	<0,05	<0,001
Миндалики мозжечка справа (15; –50; –62)	<0,001	<0,001	<0,001
Зрительная кора слева – ПБ 18, 19 (–45; –86; –8)	<0,001	=0,135	<0,001
<i>у больных с «эндогенной» депрессией</i>			
Передний отдел левой поясной извилины (–1; 35; 15)	<0,001	<0,632	<0,001
Дорсолатеральная префронтальная кора слева (–27; 52; 31)	<0,001	<0,001	<0,001
Орбитофронтальная кора билатерально – ПБ 11 (R: 24; 28; –24; L: –20; 26; –23)	<0,001	<0,05	<0,001
Субмозолистые извилины (R: 13; 5; –19; L: –10; 4; –19)	<0,001	>0,5	<0,001
Нижне-височные отделы (R: 42; 4; –46; L: –43; 0; –46)	<0,001	≥0,5	<0,001
Зрительная кора слева – ПБ 18, 19 (–40; –91; –8)	<0,001	=0,013	<0,001
<i>у больных с «органической» депрессией</i>			
Орбитофронтальная кора билатерально – ПБ 11 (R: 8; 43; –23; L: –6; 44; –26)	<0,001	<0,5	<0,001
Головки хвостатых ядер (R: 7; 15; 3; L: –6; 14; 4)	<0,001	>0,5	<0,001
Парагиппокампальные отделы слева (6; 17; 0)	<0,001	>0,05	<0,001
Инсулярные отделы билатерально (R: 40; 15; –11; L: –30; 16; –17)	<0,001	<0,5	<0,001
Миндалики мозжечка справа (49; –46; –39)	<0,001	=0,081	<0,001
Зрительная кора слева – ПБ 18, 19 (–13; –100; –13)	<0,001	=0,013	<0,001

Примечание: ПБ – поле Бродмана; (x; y; z) – координаты структуры в стандартизированном мозговом атласе MNI; p_{uncorr} – достоверность наличия активации в исследуемом вокселе, p_{fwe} – достоверность «артефактных» активаций, p_{fdr} – достоверность ложноположительных результатов среди активированных вокселей.

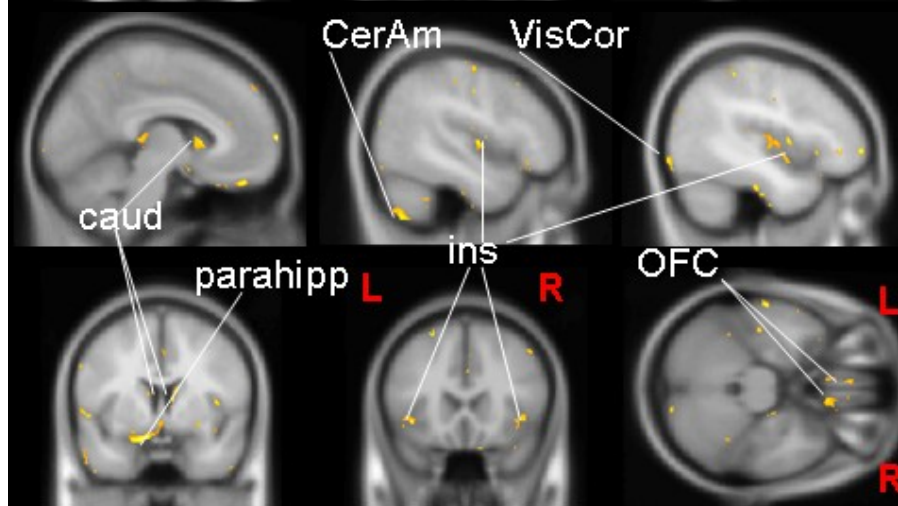
Пациенты с
«невротической»
депрессией



Пациенты с
«эндогенной»
депрессией



Пациенты с
«органической»
депрессией

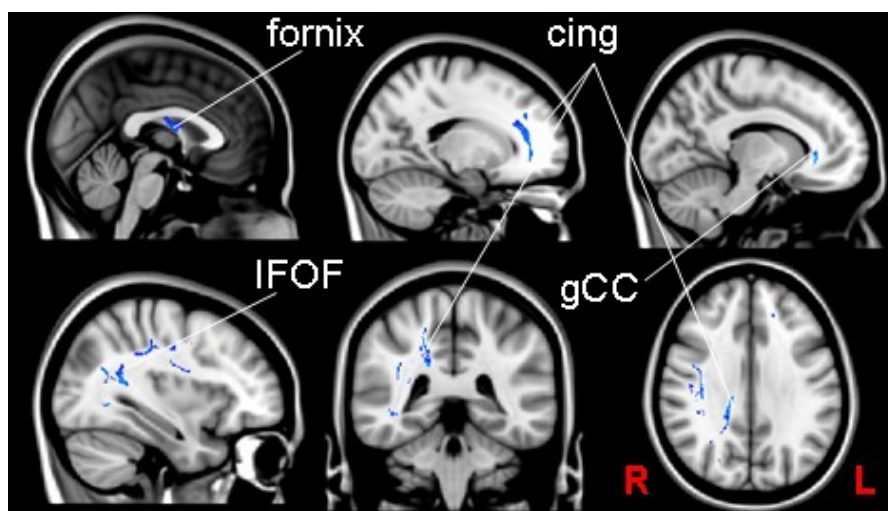


Условные обозначения: CerAm – миндалики мозжечка справа; VisCor – зрительная кора слева; pulv – ядра подушки (таламус); caud – головка правого хвостатого ядра; OFC – орбитофронтальная кора; ins – островковая зона; SubCal – субмозолистые извилины; Cing – передний отдел левой поясной извилины; DLPFC – дорсолатеральная префронтальная кора слева; ins – островковая зона слева; InfTem – нижне-височные отделы; parahipp – парагиппокампальный отдел слева; OFC – орбитофронтальная кора.

Рис. 1. Изменения в структурах головного мозга по результатам воксельной морфометрии

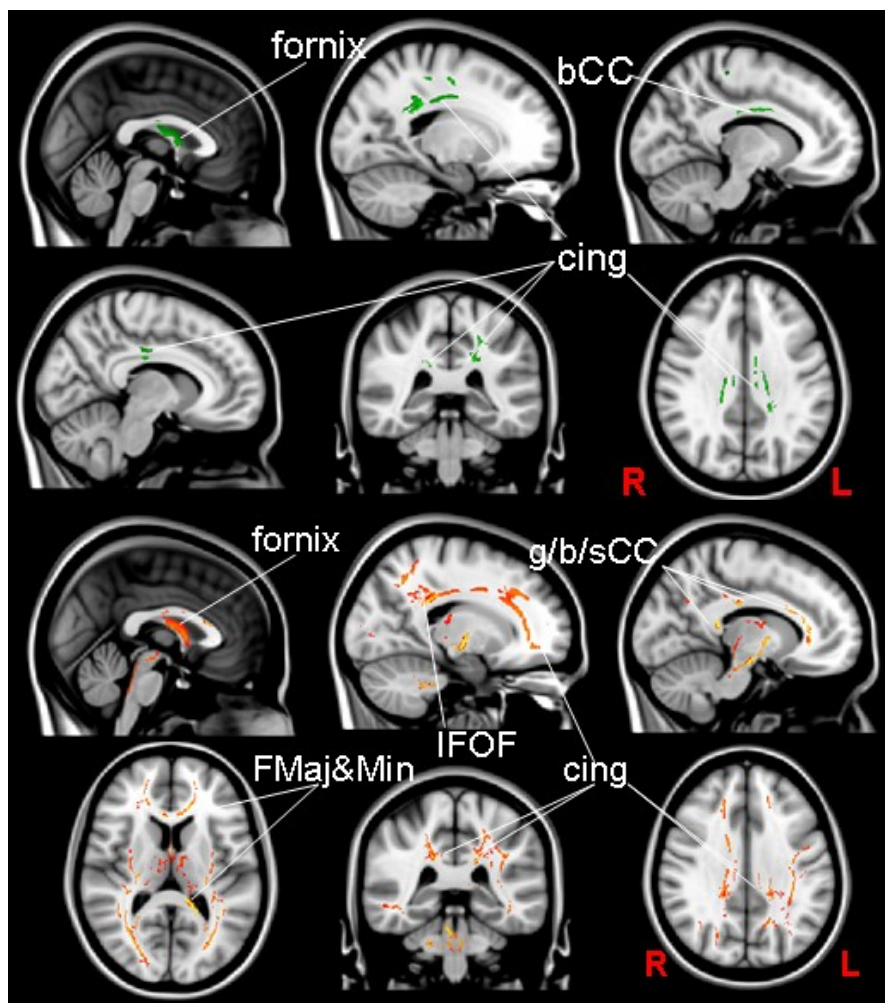
Данные диффузионно-тензорной визуализации свидетельствовали о том, что во всех группах обследованных больных были обнаружены статистически значимые различия фракционной анизотропии по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом, в группе пациентов с «невротической» депрессией снижения фракционной анизотропии позволили сделать вывод о наличии дефицита трактов белого вещества в левых цингулярных и орбитофронтальных отделах. В группе больных с «эндогенной» депрессией были выявлены билатеральные снижения фракционной анизотропии в трактах поясных извилин, в основном, слева. Помимо этого, определялись изменения в нервных путях, связывающих левые и правые орбитофронтальные корковые отделы между собой и с дорсомедиальным отделом таламуса слева, а также умеренные изменения правых височно-теменно-лобных трактов. Наконец, как и при воксельной морфометрии, максимальные изменения наблюдались в группе больных с «органической» депрессией. Отмечались, в частности, снижения фракционной анизотропии в путях задних цингулярных отделов (билатерально) и переднецингулярных слева. Наряду с этим, были выявлены изменения в ряде трактов, соединяющих правое и левое полушария (большие и малые щипцы, задние отделы мозолистого тела), а также в пучках, обеспечивающих связь дорсомедиальных отделов левого таламуса с соответствующими отделами орбитофронтальной коры (рис. 2).

Пациенты с
«невротической»
депрессией



Пациенты с
«эндогенной»
депрессией

Пациенты с
«органической»
депрессией



Условные обозначения: fornix – форникс (свод); cing – цингулярные отделы; IFOF – нижний лобно-затылочный пучок справа; gCC – колено мозолистого тела; bCC – ствол мозолистого тела; g/b/sCC – колено, ствол и валик мозолистого тела; FMaj&Min – большие и малые щипцы.

Рис. 1. Снижения фракционной анизотропии по результатам диффузионно-тензорной визуализации

В процессе ПЭТ-исследования было установлено отсутствие значимых нарушений функциональной активности структур головного мозга при «невротических» депрессиях. В то же время у больных с «эндогенной» депрессией при средней и легкой степени тяжести (17-25 баллов и меньше 17 баллов по HAM-D, соответственно) в ряде структур головного мозга отмечался гипометаболизм ^{18}F -дезоксиглюкозы (на 20-40% от нормальных показателей). При этом, у данной категории больных с депрессией тяжелой степени (больше 25 баллов по HAM-D) величина гипометаболизма в головках хвостатых ядер достигала более чем 40% (табл. 3).

Таблица 3

Сопоставление ПЭТ-результатов с выраженностью депрессивных расстройств

Исследуемые группы		Метаболические изменения	Результаты по HAMD	
			до лечения	после лечения
Пациенты с «эндогенной» депрессией	тяжелая степень	гипометаболизм головок хвостатых ядер более 40% $SUV \leq 2,7 \pm 0,6$	$35,4 \pm 7,4$	$10,2 \pm 5,8$
	средняя и легкая степень	гипометаболизм головок хвостатых ядер на 20-40% $SUV \leq 4,2 \pm 1,3$	$19,2 \pm 5,2$	$7,0 \pm 3,6$
Пациенты с «невротической» депрессией		нормометаболизм	$28,6 \pm 3,2$	$5,3 \pm 2,5$
Контрольная группа		нормометаболизм	—	—

Примечание: ПЭТ-данные пациентов с «органической» депрессией в таблицу не включались в связи с недостаточной достоверностью.

В результате лечения отчетливое клиническое улучшение, оцениваемое по HAMD, происходило, как правило, в первые 2-3 недели нахождения в стационаре. Однако, по результатам повторных ПЭТ-исследований, проведенных сразу после выписки больных из стационара, статистически значимого повышения показателей метаболизма в указанных выше структурах головного мозга не наблюдалось. Лишь по истечении 4-7 месяцев (на фоне поддерживающей терапии антидепрессантами) было выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение метаболизма (на 10-15%), что свидетельствовало о значительной «отсроченности» нормализации функциональных изменений в головном мозге (по сравнению с клиническими показателями) у больных с «эндогенными» депрессиями.

Таким образом, в результате использования различных методов структурной и функциональной нейровизуализации были выявлены нарушения, прежде всего, в структурах, входящих в состав так называемых кортико-стрио-таламо-кортикальных «нервных кругов», дисфункция которых, по мнению ряда современных авторов [7, 12], играет основную роль в патогенезе депрессивных расстройств. Больные с «невротическими» и «эндогенными» депрессиями демонстрировали различные паттерны ответа на эмоционально-провокационные стимулы, причем отличия проявлялись как в субъективных реакциях, так и в изменениях паттерна фМРТ-сигнала. Результаты применения «тонкой» структурной нейровизуализации (воксельной морфометрии и

диффузно-тензорной визуализации) в каждой из групп обследованных больных показали характерные структурные изменения в виде снижения «плотности» серого вещества и фракционной анизотропии в различных отделах головного мозга, но при этом у пациентов с «невротической» и «органической» депрессиями были обнаружены и определенные нейровизуализационные сходства. Наконец, согласно ПЭТ-данным максимальные нейровизуализационные различия были отмечены между больными с «невротическими» и «эндогенными» депрессиями, при этом скорость восстановления метаболизма 18F-дезоксиглюкозы позволяла сделать определенный вывод о тяжести депрессивных расстройств и эффективности проводимого лечения.

Заключение. Таким образом, сопоставление нейровизуализационных характеристик у больных с депрессиями различной тяжести и этиологии позволяет обнаружить определенные отличия в зависимости от используемых методов нейровизуализации. Так, методы структурной нейровизуализации (воксельная морфометрия и диффузно-тензорная визуализация) в большей степени отражают морфофункциональные особенности головного мозга больных с «органической» депрессией, при этом по результатам воксельной морфометрии обнаруживается качественное сходство нейровизуализационных характеристик у больных с «невротической» и «органической» депрессией, что позволяет высказать предположение о наличии микроорганической предрасположенности к развитию невротических депрессивных состояний. Результаты фМРТ выявляют особенности нейровизуализационной картины у больных с «невротическими» и «эндогенными» депрессиями в виде характерных паттернов ответа на эмоционально-провокационные стимулы, а особенности метаболизма 18F-дезоксиглюкозы в головном мозге при проведении ПЭТ обнаруживают наиболее отчетливую связь с выраженностью психических нарушений у больных с «эндогенной» депрессией.

В целом, результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать методы структурной (воксельная морфометрия, диффузно-тензорная визуализация) и функциональной (фМРТ, ПЭТ) нейровизуализации как дополнительные к клинко-психопатологическому методу исследования. В ряде случаев целесообразно применение фМРТ, позволяющей определить функциональное состояние головного мозга на момент проведения исследования. С целью дифференциальной диагностики депрессивных

расстройств различного генеза возможно применение ПЭТ с 18F-дезоксиглюкозой, дающей возможность на основе характера метаболизма глюкозы в головках хвостатых ядер головного мозга с большей степенью достоверности судить об их «эндогенной» этиологии, при этом дополнительную нейровизуализационную оценку эффективности лечения «эндогенных» депрессивных расстройств в катамнезе можно проводить по степени восстановления метаболизма 18F-дезоксиглюкозы.

Полученные результаты следует использовать при проведении дальнейших научных исследований, направленных на изучение патогенеза депрессивных расстройств и поиск их оптимальной терапевтической тактики.

Список литературы

1. Иванов М.В. К проблеме антидепрессантов «первого выбора» при терапии депрессивного расстройства / М.В. Иванов, Г.Э. Мазо, А.Н. Чомский // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 5. – С. 6-9.
2. Тювина Н.А. Современные представления о патогенезе депрессии и подходы к антидепрессивной терапии / Н.А. Тювина // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 35-38.
3. Adrews G. Lifetime risk of depression: restricted to a minority or waiting for most? / G. Adrews, R. Poulton, I. Skoog // Br. J. Psychiatry. – 2005. – Vol. 187. – P. 495-496.
4. Захарова К.В. Качество и стойкость ремиссии при применении антидепрессантов у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами / К.В. Захарова // Российский психиатрический журнал. – 2008. – № 1. – С. 53-58.
5. Paykel E.S. Basic concepts of depression / E.S. Paykel // Dialogues in clinical neuroscience. – 2008. – Vol. 10, № 3. – P. 279-289.
6. Kifpatrick L.A. Sex-related differences in amygdala functional connectivity during resting conditions / L.A. Kifpatrick, D.H. Zald, J.V. Pardo et al. // Neuroimage. – 2006. – Vol. 30. – P. 452-461.
7. Pardo J.V. Functional Neuroimaging in Treatment-Resistant Depression / J.V. Pardo, S.A. Sheikh, G.C. Schwindt et al. // Depression: Mind and Body. – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 57-70.
8. Pezawas L. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression / L. Pezawas, A. Meyer-Lindenberg, E.M. Drabant et al. // Nature Neurosci. – 2005. – Vol. 8. – P. 828-834.

9. Siegle G.J. Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy / G.J. Siegle, C.S. Carter, M.E. Thase // *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – P. 735-738.
- 1 Little J.T. Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral
0. metabolism in unipolar depression / J.T. Little, T.A. Ketter, T.A. Kimbrell et al. // *Biol. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 57. – P. 220-228.
- 1 Wu J.C. Clinical neurochemical implications of sleep deprivation's effects on the
1. anterior cingulate of depressed respnsders / J.C. Wu, M. Buchsbaum, W.E.Jr. Bunney // *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 25. – P. S74-S78.
- 1 Knoch D. Lateralized and frequency-dependent effects of prefrontal rTMS on regional
2. cerebral blood flow / D. Knoch, V. Treyer, M. Regard et al. // *Neuroimage*. – 2006. – Vol. 31. – P. 641-648.