

**НЕЙРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОПИОИДНОЙ
ЗАВИСИМОСТЬЮ: ДАННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ТОМОГРАФИИ**

Литвинцев Б.С., Ефимцев А.Ю., Тарумов Д.А., Фокин В.А., Труфанов Г.Е., Константинов
Д.П., Петров А.Д.

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, дом 6.*

Тел. +7(812)292-33-47

rentgenvma@mail.ru

Краткий обзор

Представлены результаты функциональной МР-диагностики аддиктивных расстройств у наркозависимых пациентов с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методик. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии обнаружено, что у больных опиоидной наркоманией по сравнению со здоровыми лицами имеются функциональные изменения в затылочной области, префронтальных корковых отделах, структурах гиппокампа, базальных ядрах. При этом, признаков органических поражений головного мозга при выполнении традиционной магнитно-резонансной томографии не выявляется. У всех обследованных обнаружены высокие показатели реактивной тревоги, суицидального риска, депрессии, выявленные неврологические симптомы свидетельствующие о диффузном характере поражения нервной системы.

Ключевые слова: аддиктивные расстройства, опиоидная наркомания, функциональная магнитно-резонансная томография.

**NEUROFUNCTIONAL ALTERATIONS IN PATIENTS WITH OPIOID ADDICTION:
FUNCTIONAL MRI DATA.**

Litvintsev B.S., Efimtsev A.Y., Tarumov D.A., Fokin V.A., Trufanov G.E., Konstantiov D.P., Petrov
A.D.

Military Medical Academy. S.M. Kirov, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str. 6.

+7(812)292-33-47

rentgenvma@mail.ru

Abstract

Here are the results of functional MRI of addictive disorders among drug dependent patients using clinical, laboratory and instrumental techniques. Functional MRI data revealed that patients with opioid addiction, compared to healthy individuals have got functional changes in the occipital region, the prefrontal cortical areas, hippocampus, basal ganglia. At the same time, there were no signs of organic brain lesions in these patients. Though, all of them met high levels of reactive anxiety, suicide risk, depression, neurological symptoms that revealed evidence of diffuse nature of the nervous system lesion.

Keywords: addictive disorders, opioid addiction, Functional magnetic resonance imaging.

Актуальность. Несмотря на активную пропаганду здорового образа жизни и проводимую в России борьбу с алкоголизмом и наркоманией, заболеваемость аддиктивной патологией, по-прежнему, остается на высоком уровне, спектр употребляемых наркотических средств и психотропных веществ (НСПВ) постоянно расширяется, а некоторые из них активно используются в криминальных целях [9]. Несмотря на высокую смертность среди больных наркоманией число зарегистрированных наркозависимых лиц в России в последние 10 лет неизменно превышает 300 тысяч человек (данные Росстата РФ). Масштабы распространения наркомании среди лиц молодого возраста угрожают физическому и моральному здоровью населения и, в целом, национальной безопасности страны [5]. В состоянии наркотического опьянения совершается большое количество противоправных действий, дорожно-транспортных происшествий, самоубийств. Хроническое употребление НСПВ практически всегда сопровождается соматоневрологической симптоматикой разной степени выраженности и приводит к неблагоприятным медико-социальным последствиям [3, 6]. Существование генетической предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ [8] требует выполнения исследований, направленных на подтверждение и других проявлений предрасположенности к зависимостям.

Функциональная нейровизуализация (фМРТ) в настоящее время широко применяется в неврологии, психиатрии и наркологии. фМРТ представляет собой высокоинформативный диагностический метод изучения деменции, паркинсонизма, депрессии, инсультов и др. [1, 2, 4, 10]. Однако в доступной отечественной литературе нами обнаружено сравнительно мало работ, описывающих магнитно-резонансную картину изменений головного мозга при аддиктивной патологии [7].

Современные нейрофункциональные исследования показывают, что под влиянием интоксикации НСПВ в дофаминовой системе головного мозга достаточно быстро наступают изменения, влияющие на функциональную активность мозговых структур, которые можно выявить с помощью функциональной нейровизуализации [12].

Так, у пациентов с различной аддиктивной патологией определяются общие изменения (BOLD-эффект (blood oxygenation level dependent)) чаще всего в орбитофронтальной и префронтальной коре, гиппокампе, парагиппокампальной области и в островке [11, 14, 18]. Примечательным для подобных исследований является факт выявления

определенных нейрофункциональных изменений при аддиктивных расстройствах ряд из которых может быть «специфичным» для данной патологии. Под влиянием ПАВ у больных аддиктивной патологией формируются функциональные системы, закрепляющие аддиктивное поведение: система награды – в прилежащем ядре и вентральной области паллидума, система «побуждения/действия» – в орбитофронтальной коре и под мозолистым телом, система «памяти и запоминания» – в миндалине и гиппокампе. Кроме этого, изменения происходят в ГАМКергической, глутамергической, опиоидной системах [16]. Однако, данные результаты неоднозначны и носят противоречивый характер: ряд ученых отмечает исключительно заинтересованность структур системы «контроля и внимания» – в префронтальной коре и передней поясной извилине [13]. Несмотря на разносторонне проводимую в мире работу по изучению нейрофункциональных изменений структур головного мозга у потребителей героина и метадона [15, 17], в доступной отечественной литературе нами на сегодняшний день не обнаружены данные о корреляционной зависимости структур головного мозга, вовлеченных в процесс формирования зависимости, вызванной употреблением опиоидов.

Цель исследования. Посредством выполнения фМРТ пациентам с опиоидной наркоманией выявить и уточнить локализацию участвующих в формировании зависимости структур головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 47 праворуких пациентов с подтвержденным диагнозом зависимости, вызванной употреблением опиоидов (F 11.2), находившихся на восстановительном лечении и реабилитации в Городской наркологической больнице Санкт-Петербурга, а также в клиниках психиатрии и нервных болезней ВМА. Средний возраст в группе составил $28,9 \pm 2,6$ лет, средняя длительность наркотизации – $9,1 \pm 3,4$ лет. У всех обследованных больных на момент осмотра отмечалась ремиссия не менее 4-х недель. Всем пациентам был выполнен неврологический осмотр по стандартной, общепринятой в неврологии методике. Из группы обследуемых были исключены пациенты с явными признаками неврологической патологии – с генерализованной мышечной дистонией и перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Полученные результаты сопоставляли с данными обследования группы контроля из 25 праворуких здоровых добровольцев (средний возраст $23,4 \pm 2,2$ лет), 18 мужчин, 7 женщин без

признаков зависимости от ПАВ и патологических изменений в структурах головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии. Следует отметить, что результаты МРТ исследований двух здоровых добровольцев не были использованы ввиду ретроспективно выявленных фактов систематического табакокурения и эпизодического употребления незапрещенных стимуляторов. Оба добровольца не вошли ни в одну из групп обследуемых.

Клиническая оценка психического состояния больных проводилась с использованием психометрических шкал для количественной верификации тяжести состояния: анкеты для оценки выраженности синдрома ангедонии, шкалы тяжести зависимости (скрининг-(SDS-S) и динамика-(SDS-D), шкалы «этапа изменения в готовности и стремлении к лечению» (stage of change readiness and treatment eagerness scale – SOCRATES), диагностической скрининговой шкалы обсессий (psychiatric diagnostic screening questionnaire – PDSQ).

Функциональная магнитно-резонансная томография выполнялась на магнитно-резонансном томографе «Toshiba Vantage Titan» с силой индукции магнитного поля 1,5 Тл. Была использована импульсная последовательность (ИП) BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent - зависящий от уровня кислорода в крови) (таблица 1).

Таблица 1

Параметры ИП BOLD

Количество срезов	25
FoV, мм	250
Толщина среза, мм	4,0
TR, мс	3000
TE, мс	45
Разрешение матрицы, пиксель	96x96

Примечание: FoV – поле обзора, TR – время повторения (time repetition), TE – время эхо (time echo).

С целью определения структур головного мозга, непосредственно задействованных при наркомании, путем выявления участков активации при проведении фМРТ, а также влияния эмоционально значимых стимулов на когнитивные процессы пациентов с аддикциями использовались тематические изображения. Применялась презентация стимулов с помощью экрана, установленного в комнате сканирования так, чтобы исследуемый, лежа в трубе, через систему зеркал, закрепленных на головной катушке, видел проецируемые на него

изображения. Парадигма представляла собой 8 чередующихся блоков – «baseline» (базовый) и active (активации), длительностью по 24 секунды каждый (общее время предъявления стимульного материала – 3 мин 12 сек). Блок «baseline» состоял из 8 цветных изображений различной тематики нейтральных сфер повседневной жизнедеятельности человека: игрушки, автомобили, природа, одежда и т.п. Он сменялся блоком цветных картинок актуального для пациентов с аддиктивными расстройствами содержания – изображениями наркотических средств разного типа (опиоиды, каннабиоиды, стимуляторы), алкогольных напитков и сопутствующей употреблению НСПВ тематической обстановки.



Рис. 1. Стимульный материал эксперимента и порядок его предъявления: а – пример зрительного стимула нейтрального содержания, б – пример зрительного стимула с содержанием тематической обстановки, сопутствующей употреблению ПАВ.

Всем больным также выполнялась структурная МРТ с получением T1 и T2 взвешенных изображений и FLAIR (Fluid attenuated inversion-recovery – инверсия-восстановление с подавлением сигнала от «свободной» жидкости) для исключения новообразований головного мозга и других выраженных патологических морфологических изменений. Кроме этого, использовалась импульсная последовательность T1-взвешенного градиентного эхо MP-RAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquired Gradient Echoes – градиентное эхо с подготовкой магнетизации и быстрым сбором) для совмещения изображений фМРТ с анатомическими структурами головного мозга. Основной особенностью этой последовательности является ее высокая разрешающая способность: объем одного вокселя равен 1,2 мм³.

Параметры импульсной последовательности MP-RAGE: время повторения (TR) – 2000 мс, время эхо (TE) – 4,38 мс, угол поворота спинов (FA) – 15°, FOV – 250 мм, матрица – 256×256, толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 8 мин 12 с.

Статистическая обработка и оценка результатов нейровизуализационных исследований как каждого пациента в отдельности, так и их групповой совокупности (данных фМРТ) осуществлялись с помощью программного пакета SPM8 (Statistic Parametric Mapping – статистическое параметрическое картирование, Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, Лондон, Великобритания), предназначенной (в том числе) для статистического алгоритма картирования зон активации. В результате обработки получались цветные изображения участков активации, совмещенные с анатомическими изображениями головного мозга. Для каждого пациента определялись количество и локализация участков активации в проекции вещества головного мозга. Затем проводился групповой статистический анализ – сравнение группы пациентов с группой контроля – для выявления наличия и локализации зон статистически значимой активации. Уровень статистической значимости не превышал порог $p=0,05$ (для p -corr).

Результаты представлены в графическом виде с наличием иллюстраций зон активации в проекции головного мозга в трех плоскостях, совмещением с анатомическими структурами, с указанием структур, а также с проекцией на трехмерную реконструкцию поверхности головного мозга (рис. 2).

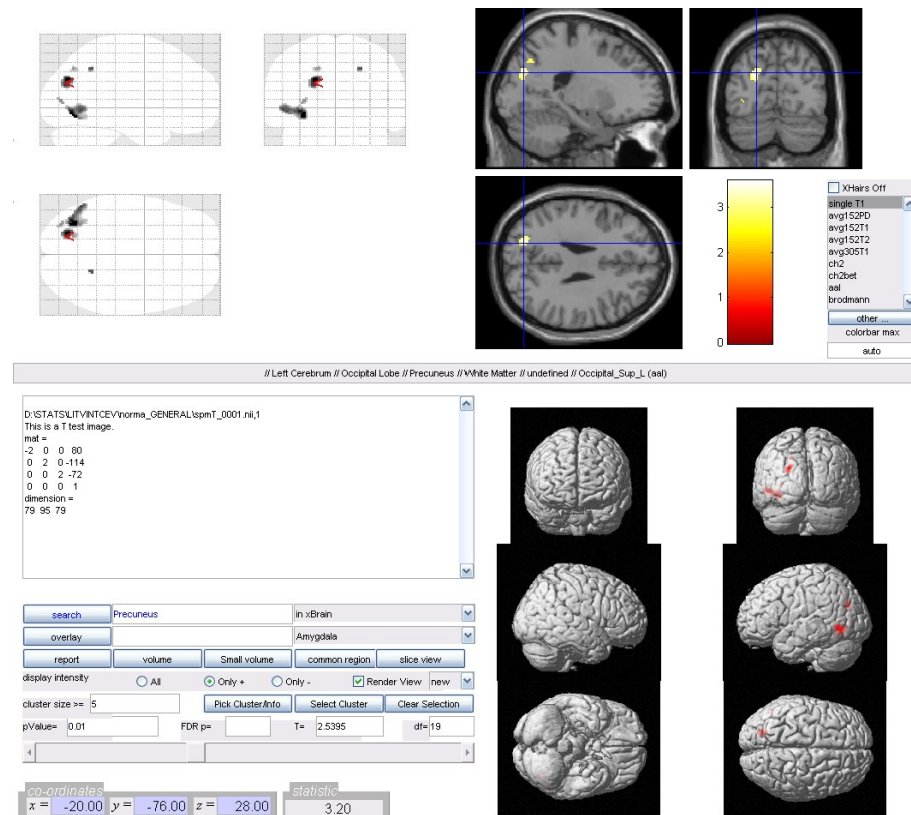


Рис. 2. Пример отображения результатов группового статистического анализа с применением программного пакета SPM8.

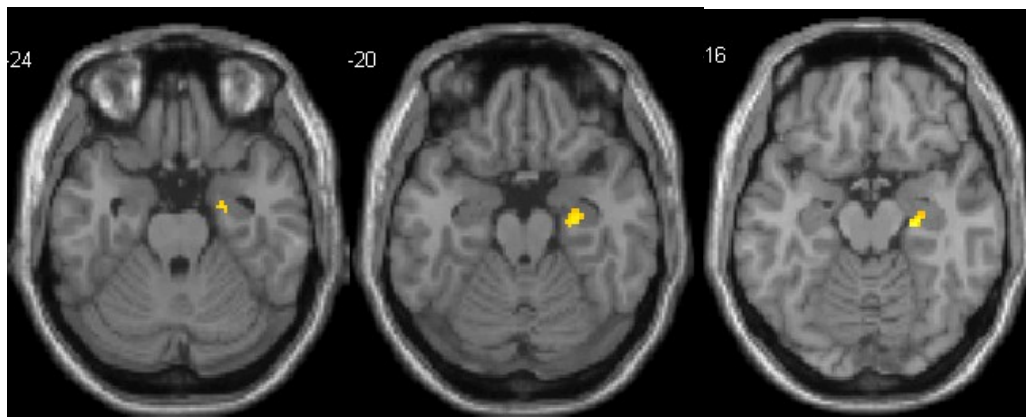
Результаты исследования и их обсуждение. По данным оценки психического состояния тяжелая степень наркотической зависимости выявлена у 62,7% больных, средняя и умеренная – у 37,3% пациентов. Динамика постабстинентного состояния по показателям шкалы ангедонии имела наибольшую выраженность. Поскольку включение больных в исследование осуществлялось после купирования физиологических компонентов синдрома отмены, выявленная у пациентов симптоматика не являлась проявлением абстинентных расстройств. В группе больных с длительной ремиссией выраженность аффективного, поведенческого и идеаторного компонентов синдрома ангедонии была значимо ($p < 0,05$) ниже.

Стандартный неврологический осмотр, выполненный наркозависимым, во всех случаях выявил симптомы вегетативно-сосудистой дистонии, сочетающиеся с проявлениями неврастения и признаками очагового поражения центральной нервной системы. У 25 пациентов (53,1%) наблюдались незначительно выраженные симптомы полиневропатии,

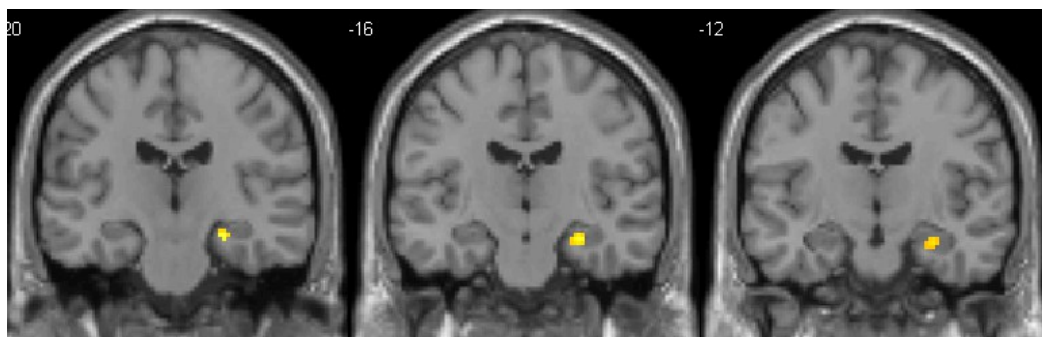
проявляющиеся в варианте расстройств поверхностной и вибрационной чувствительностей.

Данные фМРТ.

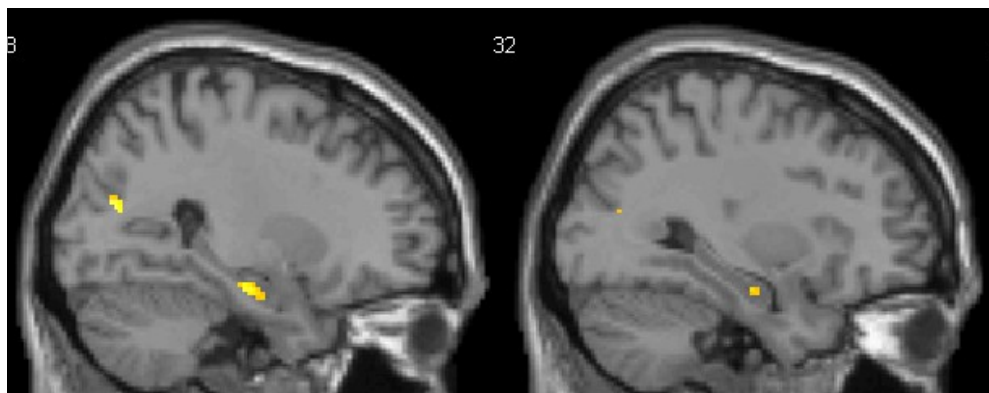
При групповом статистическом анализе результатов функциональной МРТ с предъявлением зрительных стимулов с помощью программного пакета SPM8 выявлены следующие зоны статистически значимой активации: гиппокамп (передние отделы) и парагиппокампальная извилина справа ($p < 0,03$, p -corr) (рис. 3), средняя височная извилина (симметрично в двух полушариях) ($p < 0,04$, p -corr) (рис. 4), предклинье (слева, 7, 19 поля по Бродману) (рис.5).



а

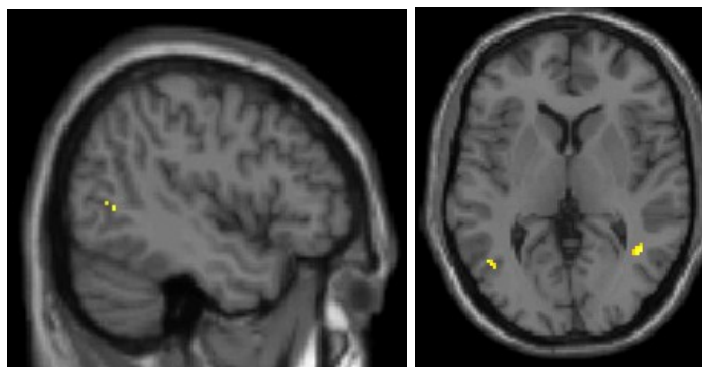


б



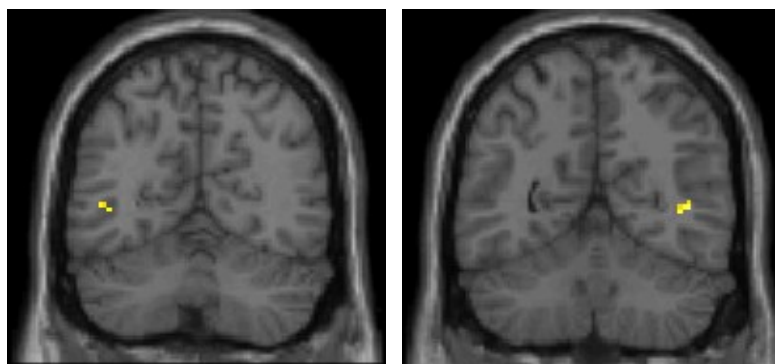
В

Рис. 3. Результаты статистической обработки. Участки активации в проекции правого гиппокампа ($p\text{-corr} < 0,01$): аксиальная плоскость – а, корональная плоскость – б, сагиттальная плоскость – в (стрелка).



а

б



в

г

Рис. 4. Результаты. Активация в проекции средней височной извилины в обоих полушариях (выделено желтым) ($p\text{-corr} < 0,001$): сагиттальная плоскость – а, аксиальная

плоскость – б, корональная плоскость – в, г.

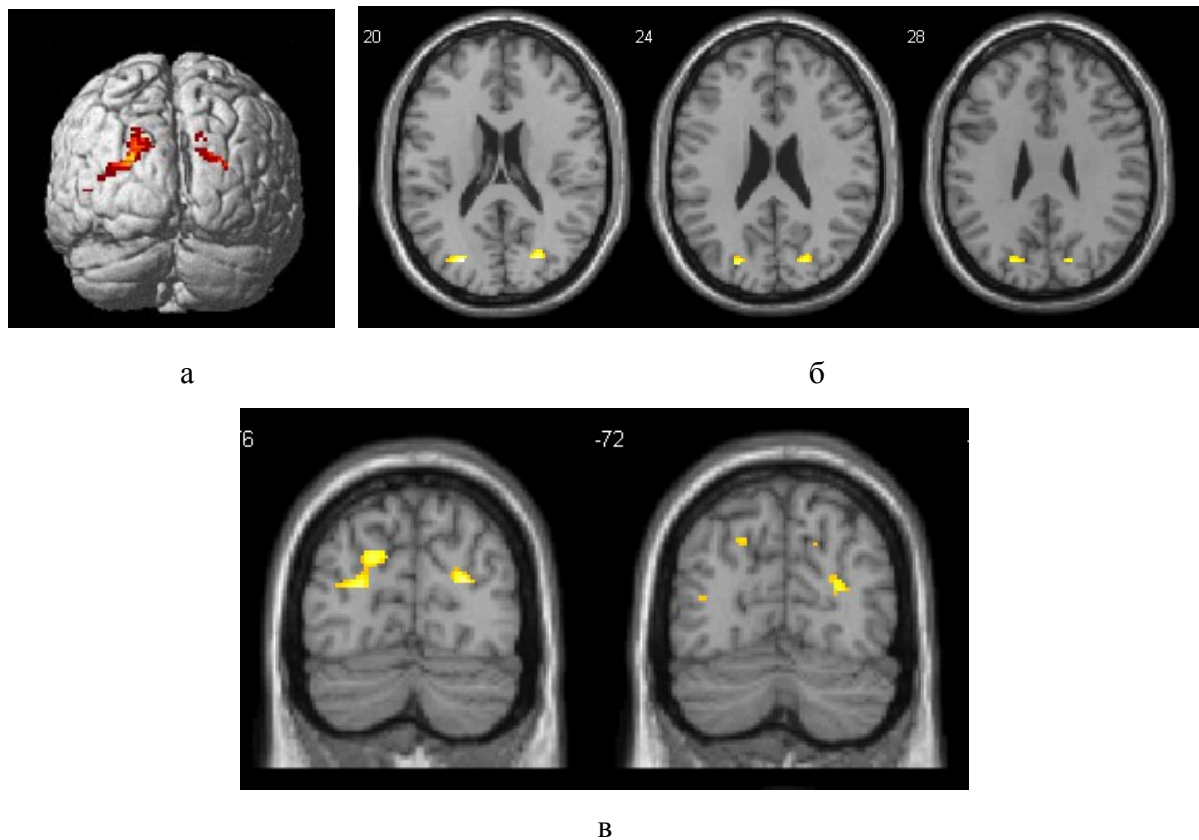


Рис. 5. Результаты. Активация в проекции предклинья (7, 19 поля по Бродману) в обоих полушариях (выделено красным и желтым цветом) ($p\text{-corr} < 0,02$): трехмерная реконструкция – а, аксиальная плоскость – б, корональная плоскость – в.

Кроме этого, при анализе данных фМРТ каждого исследуемого в отдельности, у 6 наркозависимых лиц имелась активация в проекции островковой доли ($p < 0,05$, $p\text{-corr}$) и дорсолатеральных префронтальных корковых отделов слева ($p < 0,04$), структур гиппокампа (преимущественно справа, $p < 0,05$), у 4 пациентов отмечались зоны активации в проекции передних отделов моста и базальных ядер. В качестве иллюстрации представлены данные фМРТ пациента Д., в течение 4 лет систематически употреблявшего опиоиды, и длительностью ремиссии менее 6 месяцев (рис. 6).

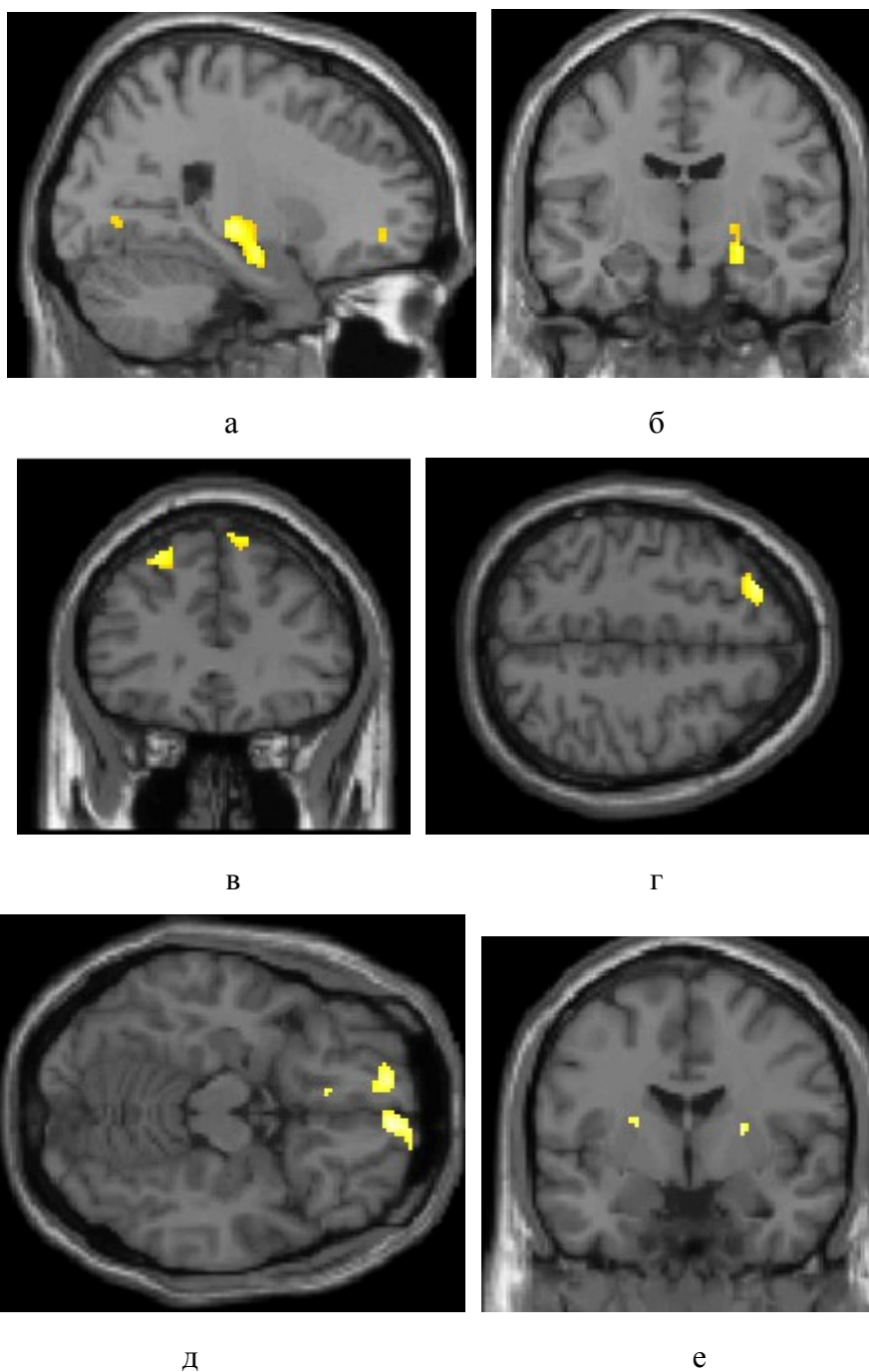


Рис. 6. Результаты. Данные функциональной МРТ пациента О., полученные при индивидуальном анализе. Активации различных участков головного мозга у больного с синдромом зависимости от опиоидов в ответ на демонстрацию провокационных стимулов: в гиппокампе справа (а, б), лобной коре (в, г, д), инсулярной области, скорлупы и бледного шара (е).

Данный пример наглядно демонстрирует активацию практически всех областей головного мозга, функционирующих в «системе награды» и, вероятно, участвующих в формировании механизмов зависимости от опиоидов. Следует отметить, что наиболее выраженные зоны активации выявлены в области гиппокампа и орбитофронтальной коре.

Различия в зонах и степени выраженности активаций у наркозависимых пациентов, вероятнее всего, обусловлены индивидуальным эмоциональным фоном, поскольку статистически значимых корреляционных связей ни со стажем, ни с полом, ни с длительностью ремиссии нами установлено не было.

Широко известно, что гиппокамп принимает участие в формировании памяти о событии (ощущении) – где, когда и при каких обстоятельствах оно произошло (либо возникло). То есть, его активация – ответ на зрительные стимулы с изображением различных наркотических средств.

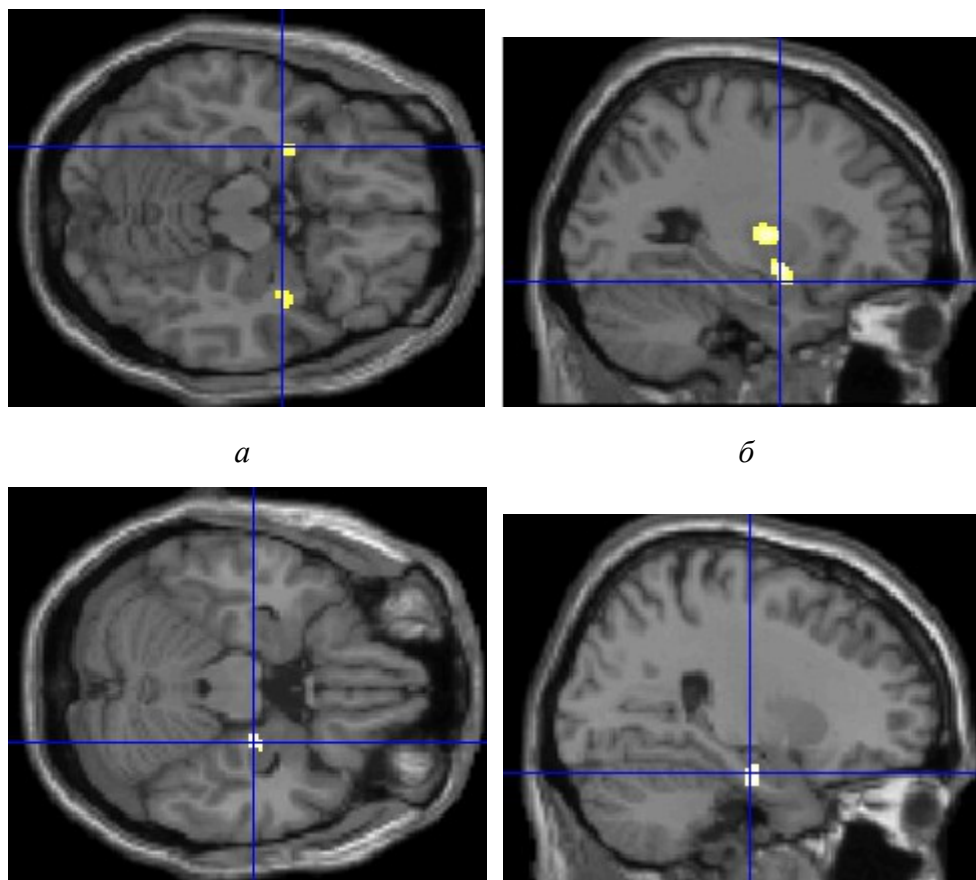
Поле по Бродману №19, в совокупности с №17 и №18, формирует экстрастриарную кору. Это зрительная ассоциативная зона, ответственная за узнавание формы, особенностей предметов, выполнение функции внимания и участвующая в мультимодальной интеграции. Поле по Бродману №7 получает информацию из соматосенсорной коры, а также из зрительной коры затылочных долей. Таким образом в этом поле перекрываются несколько анализаторов. Данное поле является третичным проекционным полем, ассоциативной зоной в месте перекрывания различных анализаторов, в которой происходит интеграция различных сигналов, формирование соответствующих ощущений, осуществление сложных аналитико-синтетических функций.

Проведенное исследование позволило определить зоны мозга в областях систем «памяти» (гиппокамп), «когнитивного контроля» (лобная и префронтальная кора), «мотиваций и эмоций» (лобная кора), «зрительной интеграции» (затылочная кора). Указанные зоны свидетельствуют об активации компонент ГАМКергической системы, которая, по данным некоторых авторов, играет основную роль, наряду с дофаминергической системой, при развитии зависимости именно от опиоидов. То есть, снижение ее функциональной активности может влиять на процессы нейромодуляции других систем (в частности, дофаминовой), что напрямую связано с процессом формирования зависимости от вещества (опиоиды).

Такую реакцию на предъявление картинок также можно объяснить и как условно рефлекторную. При этом, структуры головного мозга ответственные за систему «вознаграждения» оставались незадействованными. Предположительно, такая картина может быть обусловлена отсутствием мотивации к употреблению наркотика, как следствие проводимой терапии, в совокупности с длительной ремиссией, которая у большинства исследуемых составляла полугод и более.

Невыясненной, при этом, остается и выявленная разнородная патологическая неврологическая симптоматика, не имеющая в большинстве случаев отчетливой органической основы на структурной МРТ.

Интересным оказался факт наличия зон активации ($p < 0,05$, p -corr) в проекции гиппокампов и парагиппокампальных извилин у двух лиц из группы контроля (рис. 7). При повторном детальном опросе этих лиц, были подтверждены факты систематического курения табака и эпизодического употребления незапрещенных стимуляторов.



В

Г

Рис. 7. Участки активации в проекции гиппокампов у лиц из группы контроля – исследуемого С. (а – аксиальная плоскость, б – сагиттальная плоскость) и исследуемого Ч. - (в – аксиальная плоскость, г – сагиттальная плоскость).

Безусловно, говорить о статистической значимости полученных у этих лиц участков активаций и о наличии у них зависимости от НСПВ не приходится. Тем не менее, эти данные указывают на наличие памяти о событии, которое также является вариантом аддикции (курение).

Обсуждение причин возникновения односторонней или двусторонней активации гиппокампа и парагиппокампальных извилин в доступной литературе нами не найдено, однако, предположительно, это может являться следствием индивидуальных особенностей мозговой деятельности человека и его эмоционально-личностным фоном в период проводимого исследования.

Заключение. Функциональная нейровизуализация предоставляет возможность более комплексно и объективно рассмотреть проблему аддиктивной патологии для поиска дополнительных (к клиническим) критериев формирования аддиктивных нарушений, в том числе и у лиц, склонных к зависимому поведению. Обнаружено, что в сравнении со здоровыми лицами у больных с аддиктивными расстройствами имеются статистически значимые функциональные изменения в префронтальных корковых отделах и структурах гиппокампа при отсутствии МР-признаков органических поражений указанных участков мозга.

Таким образом, обнаруженные зоны активации определенных отделов головного мозга у наркозависимых лиц отражают новый этап экспериментального поиска специфических для опиоидной наркомании нейрофункциональных изменений. Данные фМРТ, полученные в результате обследования больных опиоидной наркоманией, способны существенно помочь в выявлении лиц со склонностью к употреблению наркотиков еще на доклиническом этапе, определив наиболее прогностически неблагоприятную «потенциальную группу риска» для развития наркомании.

Дальнейшее использование фМРТ в изучении различных вариантов аддикций, безусловно, улучшит современные представления о механизмах формирования зависимостей.

Доказав однообразность для большинства аддикций обнаруженного механизма получения ответа на визуальные, слуховые и тактильные стимулы, можно будет разработать единую тактику эффективной терапии зависимостей.

Литература:

1. Бушенева, С.Н. Современные возможности исследования функционирования и реорганизации мозговых структур / С.Н. Бушенева, А.С. Кадыков, М.В. Кротенкова // Неврол. журнал. – 2007. – №3. – С. 37 – 41.
2. Воробьев, С.В. Патогенетические особенности когнитивных нарушений при посттравматической энцефалопатии по результатам данных функциональной магнитно-резонансной томографии / С.В. Воробьев, В.А. Фокин, А.Ю. Емелин [и др.] // Вестн. Рос. Воен.-мед. академии. – 2014. - №1 (45). – С. 29-34.
3. Гехт, А.Б. Неврологические нарушения у больных героиновой наркоманией при острой абстиненции и в раннем постабстинентном периоде / А.Б. Гехт, Е.И. Гусев, А.Г. Полунина, Е.А. Брюн // Журн. неврол. и психиатр. – 2003. – Т. 103, №2. – С. 9-15.
4. Головки, А.И. Выявление «наркотиков изнасилования» в биологических средах жертв сексуального насилия / А.И. Головки, Л.В. Леонтьева, В.А. Баринев [и др.] // Medlaine.ru. – 2013. – Т. 14, Ст. 57. – С. 706 – 725.
5. Литвиненко, И.В. Церебральные сосудистые изменения при болезни Паркинсона: нейровизуализационные патогенетические варианты / И.В. Литвиненко, А.А. Сахаровская, М.М. Одинак // Неврол. журнал. – 2010. - №3. – С. 25-34.
6. Менделевич, В.Д. Наркозависимость как медицинская проблема / В.Д. Менделевич // Вестник эпилептологии. – 2008. - №2. – с. 7-10.
7. Рохлина, М.Л. Наркомании. Токсикомании: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ / М.Л. Рохлина. – М.: Литтера, 2010. – 256 с.
8. Трофимова, Т.Н. Лучевая диагностика токсических поражений головного мозга / Т.Н. Трофимова, Г.А. Сафронов, Н.А. Беляков, С.В. Медведев // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. - №1 (2). – С. 37-46.
9. Фасхутдинова, Г.Г. Молекулярно-генетические аспекты зависимости от психоактивных веществ / Г.Г. Фасхутдинова, Д.А. Гайсина, С.С. Куличкин, Э.К. Фасхутдинова // Медицинская генетика. – 2007. – Т.6, №7 (61). – С. 3-11.
10. Шабанов, П.Д. Наркология: руководство для врачей / П.Д. Шабанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 832 с.

11. Шамрей, В.К. Нейровизуализационная диагностика депрессивных расстройств / В.К. Шамрей, Е.Ю. Абриталин, Д.А. Тарумов, А.В. Корзенев. – СПб.: «Наука», 2013. – 115 с.
12. Filbey, F.M. Marijuana craving in the brain / F.M. Filbey, J.P. Schacht, U.S. Maers [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106 (31). – P. 13016-13021.
13. Goldstein, R.Z. Dopaminergic response to drug words in cocaine addiction / R.Z. Goldstein, D. Tomasi, N. Alia-Klin [et al.] // Neuroscience. – 2009. – V.29, N 18. – P. 6001-6006
14. Goldstein, R.Z. Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in progressing drug cues in cocaine addiction / R.Z. Goldstein, D. Tomasi, S. Rajaram [et al.] // Neuroscience. – 2007. – Vol. 144. – P. 1153-1159.
15. Guyer, S. Pattern of regional cerebral blood-flow changes induced by acute heroin administration – a perfusion MRI study / S. Guyer, M. Kosel, S. Altrichter [et al.] // Jour. of neurorad. – 2007. – Vol. 34, N 5. – P. 322-329.
16. Liu, J. Disfunctional connectivity patterns in chronic heroin users / J. Liu, J. Liang, W. Qin [et al.] // Neuroscience Letters. – 2009. – V.460. – P. 72-77.
17. Nutt, J.D. Addiction / J.D. Nutt, L.J. Nestor. – Oxford University Press, 2013. – 89 p.
18. Smoski, M.J. Functional imaging of emotion reactivity in opiate-dependent borderline personality disorder / M.J. Smoski, N. Salsman, L. Wang [et al.] // Pers. Dis. – 2011. – Vol. 2, N 3. – P. 230-241.
19. Sutherland, M.T. Resting state functional connectivity in addiction: Lessons learned and a road ahead / M.T. Sutherland, M.J. McHugh, V. Pariyadath, E.A. Stein // Neuroimage. – 2012. – Vol. 62. – P. 2281-2295.