ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МРТ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Устюжанин Д.В.[1], Рангус С.Р.[2], Усманова И.И.[3], Аглиулина А.А.[3], Ильясов К.А.[3], Просветов А.О.[2], Бахтиозин Р.Ф.[4]

1 - ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» МЗ РФ. г. Москва, Россия.
2 - ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ. г. Москва, Россия.
3 - ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». г. Казань, Россия.
4 - ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). г. Москва, Россия.

Цель исследования. Оценить изменение активации коры головного мозга у пациентов с терапевтически резистентной депрессией (ТРД) до и после курса лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС).

Материалы и методы. В исследование было включено 10 пациентов с подтвержденным диагнозом ТРД. Всем пациентам оценивалась выраженность депрессии по шкале Бека, выполнялась фМРТ покоя и фМРТ с заданием по распознаванию изображений лиц с различными эмоциями до лечения, а также через 30 дней комбинированной терапии, включавшей курс ТМС и медикаментозную терапию.

Результаты. При оценке степени депрессии по шкале Бека до и после лечения наблюдалось снижение среднего балла с 31,8±2,6 до 12,2±5,8, p<0,001, при этом у 7 человек удалось достичь ремиссии. Исследования фМРТ с заданием показали достоверное уменьшение зоны активации лобной коры при распознавании положительных эмоций после курса лечения (зона в области поля Бродмана 45 слева уменьшилась с 1471 до 198 вокселов, P<0,05; зона в области полей 44/6 – уменьшилась с 1017 до 184 вокселов, P<0,05; зона в области поля 6 также уменьшилась – 718 вокселов до лечения, после лечения обнаружена не была). При распознавании отрицательных эмоций отмечалось уменьшение зоны активации в правом полушарии, включавшей поля Бродмана 44, 45 и 6 (с 1087 до 209 вокселов, P<0,05). фМРТ покоя показала наличие функциональной связанности левой медиальной лобной извилины с левой поясной извилиной и сетью пассивного режима работы мозга у пациентов до лечения. После лечения величина эффекта связанности между лобной корой и поясной извилиной значимо снизилась.

Заключение. Применение курса транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с терапевтически резистентной депрессией снижает функциональную активность лобной коры, а также способствует снижению взаимосвязи левой медиальной лобной извилины с лимбической системой и сетью пассивного режима работы мозга.

Ключевые слова: фМРТ, фМРТ покоя, префронтальная кора, депрессия, транскраниальная стимуляция.

Контактный автор: Устюжанин Д.В., dvustyuzhanin@cardio.ru

Для цитирования: Устюжанин Д.В., Рангус С.Р., Усманова И.И., Аглиулина А.А., Ильясов К.А., Просветов А.О., Бахтиозин Р.Ф. Функциональная МРТ у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после транскраниальной магнитной стимуляции. REJR 2023; 13(2):24-37. DOI: 10.21569/2222-7415-2023-13-2-24-37.

Статья получена: 06.05.23 **Статья принята:** 05.06.23

FUNCTIONAL MRI IN PATIENTS WITH THERAPEUTICALLY RESISTANT DEPRESSION BEFORE AND AFTER TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

Ustyuzhanin D.V.[1], Rangus S.R.[2], Usmanova I.I.[3], Agliullina A.A.[3], Il'yasov K.A.[3], Prosvetov A.O.[2], Bakhtiozin R.F.[4]

1 - Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia.
2 - A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia.
3 - Kazan (Volga Region) Federal Univesity. Kazan, Russia.
4 - Sechenov University. Moscow, Russia.

Purpose. To evaluate the cerebral cortex activation changes in patients with therapeutically resistant depression (TRD) before and after treatment with transcranial magnetic stimulation (TMS).

Material and methods. The study included 10 patients with a confirmed diagnosis of TRD. The severity of depression by the Beck scale, resting state fMRI and task based fMRI with the face emotions recognition paradigm were evaluated in each patient before treatment and after 30 days of combined TMS and drug therapy.

Results. The average depression score by the Beck scale significantly decreased from 31.8± 2.6 to 12.2±5.8 before and after treatment, p<0.001. Complete remission was achieved in 7 patients. Task based fMRI showed a significant decrease in the frontal cortex activation zone when recognizing positive emotions after a course of treatment (the activation decreased from 1471 to 198 voxels, in the left Brodmann area 45 P<0.05; from 1017 to 184 voxels in the left Brodmann areas 44/6, P<0.05; the activation zone volume in the left Brodmann area 6 was 718 voxels before treatment, and it was not detected after treatment). When recognizing negative emotions, there was a decrease in the activation zone in the right frontal cortex, which included Brodmann areas 44, 45 and 6 (from 1087 to 209 voxels, P<0.05). Resting state fMRI demonstrated the functional connectivity of the left medial frontal gyrus with the left cingular gyrus and the default mode network in patients before treatment. After treatment, this functional connectivity effect decreased significantly.

Conclusions. The course of transcranial magnetic stimulation in patients with therapeutically resistant depression reduces the functional activity of the frontal cortex and also decreases the functional connectivity of the left medial frontal gyrus with the limbic system and the default mode network.

Keywords: fMRI, resting state fMRI, prefrontal cortex, depression, transcranial stimulation.

Corresponding author: Ustyuzhanin D.V. e-mail: dvustyuzhanin@cardio.ru

For citation: Ustyuzhanin D.V., Rangus S.R., Usmanova I.I., Agliullina A.A., Il'yasov K.A., Prosvetov A.O., Bakhtiozin R.F. Functional MRI in patients with therapeutically resistant depression before and after transcranial magnetic stimulation. REJR 2023; 13(2):24-37. DOI: 10.21569/2222-7415-2023-13-2-24-37.

Received: **06.05.23** **Accepted:** **05.06.23**

На данный момент депрессия является одним из самых распространённых заболеваний, от которого страдает более 264 миллионов человек по всему миру [1]. По разным клиническим данным, антидепрессивная терапия имеет ряд ограничений и в среднем лишь около 60-70% больных отвечают на терапию. Остальные же пациенты не дают достаточного ответа. Для обозначения подобных состояний существует специальный термин – терапевтически резистентная депрессия (ТРД), который используется для описания депрессий, не дающих терапевтического ответа на два курса лечения антидепрессантами (АД), проводимых адекватным сроком и в адекватной дозе. Данные состояния переносятся пациентами значительно тяжелее. Пациенты с ТРД имеют больше сопутствующих заболеваний и более высокий уровень смертности [2].

В последние годы также возросло число пациентов с разнообразной экзогенно-органической симптоматикой, которая утяжеляет течение ТРД [3-5]. До 30% пациентов, обращающихся за медицинской помощью в связи с расстройствами аффективного круга, имеют признаки резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы [6]. Для лечения данных состояний требуется поиск методов, позволяющих их разрешить. Одним из таких методов является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Это неинвазивный и хорошо переносимый метод терапии депрессивных состояний, с доказанной клинической эффективностью [7].

В предыдущих исследованиях было показано, что важным звеном патогенеза депрессивных расстройств является нарушение функции мозга по распознаванию и обработке эмоциональной информации [8, 9]. В частности, на сегодняшний момент времени доказано, что пациентам с депрессией сложнее распознавать положительные эмоции, тогда как скорость распознавания негативных эмоций у них не отличается от здоровых людей [10]. С помощью функциональной МРТ (фМРТ) у пациентов с депрессией было выявлено нарушение активации лобной коры, верхней височной извилины, коры островка, миндалины, а также деактивация лимбической системы в поясной извилине [11 - 16]. В результате появилась возможность использовать фМРТ в качестве объективной методики визуализации одного из звеньев патогенеза депрессивных расстройств, что может позволить исследовать изменения активации коры в пациентов с депрессией на фоне лечения с помощью ТМС.

В последние годы методы нейромодуляции достигли значительного прогресса, и их высокий потенциал в лечении ТРД был признан учеными по всему миру. К одному из таких методов относится ТМС, который одобрен в соответствии с приказом Минздрава России от 31.07.2020 № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Это неинвазивный метод стимуляции мозга, способный оказывать влияние на активность нейронов. Стимуляция осуществляется в проекции левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) за счет серии кратковременных магнитных импульсов, индуцирующих электрический ток, который генерируется специальной катушкой, приложенной к голове.

Одним из протоколов ТМС является стимуляция тета-вспышками (iTBS), который был впервые описан в 2005 году. Предполагается, что данный протокол более эффективно воздействует на нейропластичность, чем традиционные протоколы ТМС. У самого метода также существуют модификации. Непрерывная TBS (cTBS) снижает возбудимость коры головного мозга за счет использования непрерывных импульсов, в то время как прерывистая TBS (iTBS) проводится в виде чередования 10 импульсов с последующим перерывом в 8 секунд [17]. Немаловажным преимуществом данного протокола является то, что сессии длятся всего 3 минуты, что в разы меньше по сравнению с сессиями аналогичных протоколов. Более короткая длительность сеанса позволяет снизить количество болевых ощущений, а также дает возможность выбора более удобного времени для лечения, что в результате существенно увеличивает приверженность пациентов к курсу терапии [18]. Высокая частота терапевтического ответа у пациентов с депрессией после TBS по сравнению с плацебо-стимуляцией была подтверждена в мета-анализе, опубликованном Berlim M.T. и соавт. [19].

Цель исследования.

Оценить изменение активации коры головного мозга у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после курса лечения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции.

Материалы и методы.

Общая характеристика пациентов.

В исследование было включено 15 пациентов с диагнозом рекуррентное депрессивное расстройство средней и тяжелой степени, соответствующее кодам МКБ-10 F32.1

и 32.2, протекающее на фоне РОН ЦНС, не поддающееся достаточному психофармакологическому воздействию двумя различными антидепрессантами (АД), применяемыми в адекватной дозе и адекватным сроком, что соответствует второй стадии терапевтически резистентной депрессии по шкале TRSM (Thase and rush staging model) [20].

Пациенты наблюдались в амбулаторном порядке в ООО «Институт психического здоровья и аддиктологии» под руководством Б.Д. Цыганкова, где проводились сеансы транскраниальной магнитной стимуляции. Выраженность депрессии оценивалась по шкале депрессии Бека [21]. 13 и менее баллов принималось за норму, 14-19 баллов оценивалось как легкая депрессия, 20-28 баллов – средняя депрессия, более 29 баллов – тяжелая депрессия. Оценка уровня депрессии проводилась перед началом исследования, на 14 день исследования и в день завершения лечения.

Курс лечения состоял из комбинированной терапии в виде ТМС, проводимого по протоколу iTBS в сочетании с медикаментозной терапией (Венлафаксин до 375 мг/сут. и Миртазапин до 60 мг/сут.). Если пациент ранее не принимал Венлафаксин или принимал его в недостаточной дозировке, то пациенту предлагалось подписать информированное согласие, после чего он включался в исследование. Продолжительность курса лечения составляла 30 дней.

Пять пациентов были исключены из исследования из-за несоблюдения протокола и неявку на контрольное обследование после лечения. Итого в анализ были включены 10 пациентов (2 мужчин, 8 женщин), возраст 28,3±5,1 лет, 8 человек имели высшее образование и 2 – среднее образование. Все пациенты были правшами.

Протокол транскраниальной магнитной стимуляции.

Все включенные в исследование пациенты проходили оценку клинико-психопатологического состояния на первом приёме, на 14 день лечения и на 30 день лечения. Каждый пациент прошел по 12 сеансов ТМС в течение 30 дней. Для проведения ТМС применялся аппарат Magventure MagPro R30 (Фирма Tonica, Дания). В качестве протокола стимуляции выбран протокол стимуляции тета-вспышками Intermittent Theta-burst (iTBS), с частотой 50 Гц, интенсивностью 80% от моторного порога. За одну сессию 20 серий по 10 вспышек, с интервалом 8 секунд между стимулами. Общее количество импульсов за сессию составляет 600, продолжительность вмешательства – 3 минуты 47 секунд).

Протокол фМРТ и обработка данных.

Функциональная МРТ выполнялась в 2 точках: до лечения и на 31 день после прохождения полного курса 12 сеансов ТМС.

Исследование МРТ проходило на томографе 1,5 Тл Siemens Magnetom Aera с использованием 20-канальной радиочастотной катушки для головы и шеи. Для демонстрации лиц с эмоциями во время исследования применялся проектор и экран обратной проекции, позволяющий пациенту видеть изображения во время исследования через зеркало катушки. Для исключения органической патологии всем пациентам проводилось скрининговое исследование в режимах T2 и FLAIR, далее получались анатомические изображения в режиме T1 3D с высоким разрешением (последовательность MPRAGE, TR = 2100 мс, TE = 3,0 мс, поле изображения 25×25 см2 , матрица 228×228, угол отклонения 8°, толщина среза 1,0 мм, количество срезов в серии 176).

Функциональная МРТ выполнялась с помощью T2*-взвешенной эхо-планарной градиентной последовательности (TR = 1800 мс, TE = 35 мс, поле изображения 19,2×19,2 см2, матрица 64×64, угол отклонения 90°, толщина среза 4 мм, количество срезов в серии 25). На первом этапе проводилось исследование активности коры в покое с количеством повторений 150 (время исследования 150 х 1,8 с = 5 мин. 32 с). Далее выполнялась фМРТ с заданием по блоковому алгоритму (TR = 3000 мс, TE = 35 мс, другие параметры функциональной последовательности не отличались от фМРТ в покое). Первый отрезок из 10 повторений не включался в обработку, чтобы убедиться, что система успела прийти в равновесное состояние. Далее следовали друг за другом 6 блоков, включающих 10 повторений (10 х 3 с = 30 с) с заданием и 10 аналогичных повторений с отдыхом. Таким образом, время функциональной программы с заданием составило 30 с + 6 х 10 х 3 с х 2 = 6 мин. 30 с.

Заданием для фМРТ являлось мысленное распознавание эмоций на отображаемых во время исследования изображениях лиц. Для исследования использовались эмоции радости, грусти и лица без эмоций из стандартизованного Пенсильванского компьютеризированного нейропсихологического теста (PennCNP), который рекомендован для использования в нейропсихологических исследованиях. Примеры изображений можно найти по ссылке [22]. Каждому пациенту перед исследованием давалась подробная инструкция о предстоящей процедуре и его за-

даче. При исследовании фМРТ поочередно отображались грустные, нейтральные, радостные, грустные, нейтральные и радостные эмоции, для 6 блоков соответственно.

Обработка данных фМРТ с заданием проводилась в программе FSL (FMRIB's Software Library v6.0, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl, the Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK) и включала предварительную обработку данных: коррекцию движения, пространственное сглаживание (с гауссовым ядром шириной 5 мм), фильтр верхних частот (с периодом 90 с), корегистрацию (сопоставление функциональных МР-изображений со структурными снимками высокого разрешения), устранение искажений из-за неоднородности магнитного поля для функциональных изображений с использованием фазовых карт и карт поля, а также анализ первого уровня (чтобы определить зоны активации для каждой сессии) и анализ второго уровня (групповой анализ, чтобы определить зоны активации коры и сравнить зоны активации до и после ТМС лечения).

Обработка фМРТ покоя проводилась в программном обеспечении CONN (CONN functional connectivity toolbox (21.a), www.web.conn-toolbox.org) на базе MATLAB/SPM (Statistical Parametric Mapping 12, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) и включала предварительную обработку функциональных и анатомических изображений, при которой корректировались смещения изображений за счет движений исследуемого, проводилась пространственная нормализация и сглаживание изображений гауссовым фильтром. Затем был проведен анализ первого уровня (провели корреляционный анализ, который включает в себя усреднение сигнала в каждом ROI головного мозга, определили их значение корреляции друг с другом, сгенерировали карты корреляции), анализ второго уровня (вычислили стандартную ошибку и среднее значение для оценки корреляции, проверили, является ли средняя оценка статистически значимой для всей группы). Для сравнения фМРТ данных в состоянии покоя у двух групп пациентов до и после лечения для каждого субъекта были определены и изучены показатели функциональной связанности по методу Seed-based Connectivity (вычислили карты корреляции, которые характеризуют уровень функциональной связи между одной или несколькими исходными ROI и остальной частью мозга) и ROI-to-ROI Connectivity (расчет матрицы корреляции ROI-ROI, характеризующей функциональную связь между набором областей интереса).

Статистическая обработка.

Оценка зон активации коры в групповом анализе выполнялась на основании двустороннего t-теста Стьюдента для независимых выборок, для сравнения активации коры до и после ТМС лечения, использовался парный t-тест. Зоны активации считались значимыми при достижения порога на кластерном уровне не менее T>2,5 при p<0,05. Для коррекции возможных ошибок при множественных сравнениях использовалась поправка FWE (family-wise error) [23]. Данные фМРТ покоя обрабатывались на основании F-критерия Фишера, пороговое значение считалось достоверным при p<0,05 без коррекции.

Проверка на нормальность распределения проводилась по критерию Колмогорова-Смирнова. Сравнение количества баллов по шкале депрессии Бека (данный показатель имел нормальное распределение) до лечения, на 14 день и после лечения, проводилось по парному критерию Стьюдента с поправкой на множественные сравнения.

Результаты.

1. Сравнение уровня депрессии до и после лечения.

При оценке степени депрессии по шкале Бека до лечения все включенные в исследование пациенты показали от 29 до 35 баллов (средний балл 31,8±2,6), что соответствует тяжелой депрессии. На 14 день лечения у 2 пациентов удалось достичь ремиссии (11 баллов), суммарный балл в группе значимо снизился до 18,3±5,0, p<0,001. После лечения ремиссии удалось достичь у 7 человек, у 1 пациента оставалась легкая депрессия (19 баллов), у 2 – средняя (20 баллов). Суммарный балл после лечения значимо снизился до 12,2±5,8, p<0,001.

2. Исследование лобной коры до и после курса лечения ТМС с помощью фМРТ с заданием.

Зоны активации лобной коры при распознавании изображений лиц с различными эмоциями у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после транскраниальной магнитной стимуляции суммированы в таблице №1.

При исследовании активации лобной коры в группе пациентов до лечения выявляются массивные зоны активации лобной коры при демонстрации изображений лиц с положительными эмоциями, включающие поля Бродмана 45, 6 и 44. Более выраженные зоны активации наблюдались в левом полушарии (все включенные в исследования пациенты были правшами). Активация указанных зон лобной коры при демонстрации

Таблица №1. Протокол МСКТ височной кости.

Локализация кластера	Эмоция	Объем активации, кол-во вокселов	z-значение	t-значение	P (с коррекцией FWE)	MNI координаты (мм)
Группа пациентов до лечения, зоны активации коры						
ПБ 45 (Л)	P+	1471	4,6	6,49	<0,001	-30; 26; 0
ПБ 6 (Л), ПБ 44 (Л)	P+	1017	4,75	6,86	<0,001	-50; 6; 44
ПБ 6 (Л)	P+	718	4,53	6,31	<0,001	0; 12; 44
ПБ 6 (П), ПБ 44 (П)	P+	237	3,91	5,00	0,00193	44; 2; 52
ПБ 45 (П)	N	881	4,20	5,58	<0,001	44; 28; 22
ПБ 44 (Л)	N	439	3,97	5,12	<0,001	-42; 8; 30
ПБ 6 (Л)	N	376	4,04	5,26	<0,001	0; 14; 46
ПБ 45 (Л), ПБ 44 (Л)	N	234	4,02	5,22	0,00157	-44; 20; -4
ПБ 44 (П), ПБ 6 (П), ПБ 45 (П)	N-	1087	4,162	5,51	<0,001	50; 12; 36
ПБ 6 (Л)	N-	424	3,99	5,16	<0,001	-4; 8; 62
ПБ 45 (Л), ПБ 44 (Л)	N-	172	3,30	3,94	0,0145	-56; 30; 22
Группа пациентов после лечения, зоны активации коры						
ПБ 44 (Л), ПБ 45 (Л)	P+	198	3,92	5,02	0,007	-52; 12; 2
ПБ 44 (Л), ПБ 45 (Л)	P+	184	4,09	5,35	0,0114	-44; 12; 28
ПБ 44 (П)	P+	167	3,80	4,80	0,0209	42; 8; 30
ПБ 6 (Л)	N	407	3,80	4,79	<0,001	-8; 16; 50
ПБ 6 (Л), ПБ 44 (Л)	N	216	3,76	4,71	0,0029	-46; 4; 46
ПБ 44 (П)	N	210	3,84	4,86	0,0036	42; 6; 36
ПБ 44 (П)	N-	209	3,965	5,11	0,0038	46; 8; 32
ПБ 6 (Л)	N-	206	3,817	4,83	0,00431	-2; 10; 60
ПБ 44 (Л)	N-	165	3,597	4,43	0,0187	-44; 2; 54

ПБ – Поле Бродмана, Л – зона активации в левом полушарии, П – зона активации в правом полушарии, N- – демонстрация негативных эмоций, N – демонстрация нейтральных эмоций, P+ - демонстрация позитивных эмоций, FWE (family wise error) – поправка на множественные сравнения при статистическом анализе.

нейтральных и отрицательных эмоций также наблюдалась, однако была менее выражена, что подтверждает полученные в предыдущих исследованиях данные о том, что у пациентов с депрессией во время обострения происходит затруднение процесса распознавания именно положительных эмоций, тогда как интерпретация лиц с нейтральными и негативными эмоциями для них оказывается существенно проще [10].

После курса лечения с помощью ТМС по данным фМРТ-исследований отмечается достоверное уменьшение зоны активации лобной коры при распознавании положительных эмоций (зона в области поля Бродмана 45 слева уменьшилась с 1471 до 198 вокселов, P<0,05; зона в области полей 44/6 – уменьшилась с 1017 до 184 вокселов, P<0,05; зона в области поля 6 также уменьшилась – 718 вокселов до лечения, после лечения статистически значимая активация этой зоны не обнаружена). При распознавании отрицательных эмоций отмечается уменьшение зоны активации в правом полушарии, включающей поля Бродмана 44, 45 и 6 (с 1087 до 209 вокселов, P<0,05). При сопоставлении других выявленных зон активации до и после лечения значимых различий не было выявлено.

Изображения зон активации при демонстрации радостных и печальных лиц в группе пациентов до и после лечения ТМС представлено на рисунках 1 и 2.

3. Анализ данных фМРТ покоя.

В результате обработки функциональной связности ROI-to-ROI сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) у пациентов до лечения при пороговом значении p<0,001

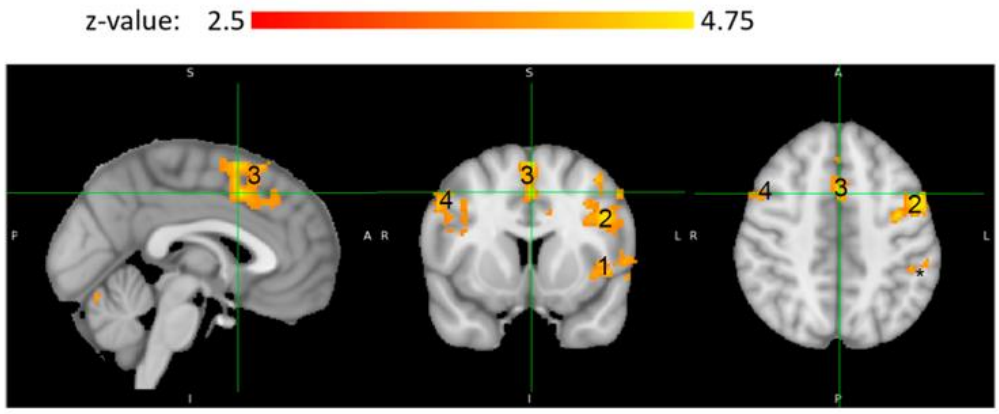

Рис. 1 а (Fig. 1 a)

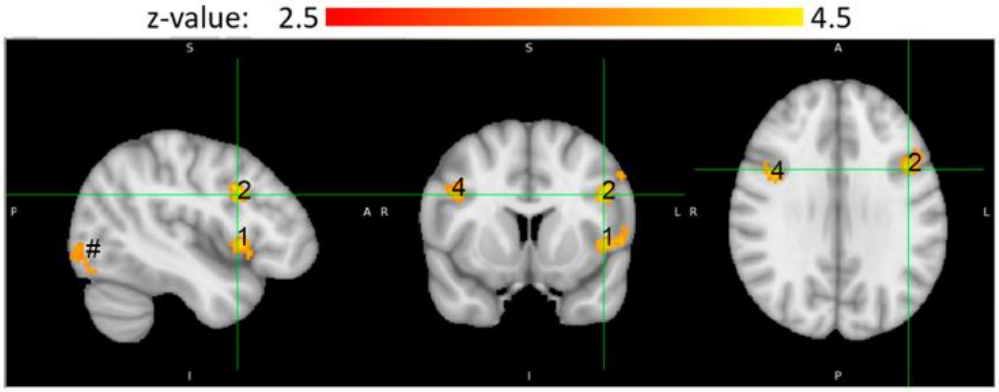

Рис. 1 б (Fig. 1 b)

Рис. 1. ФМРТ с заданием.

Зоны активации лобной коры при просмотре изображений лиц с положительными эмоциями, наложенные на анатомические 3D T1-взвешенные изображения. Карты группового анализа пациентов до лечения (а) и после лечения (б). 1 – активация в поле Бродмана (ПБ) 45 слева, 2 – ПБ 44 слева, 3 – ПБ 6 слева, 4 – ПБ 44 справа. * – зона активации в нижней теменной дольке слева, # – активация левой зрительной коры.

Fig. 1. Task based fMRI with positive faces recognition paradigm.

The frontal cortex activation zones with anatomical 3D T1-weighted fusion images. The group analysis maps in patients before treatment (a) and after treatment (б). 1 – activation in the left Brodmann area (BA) 45, 2 – the left BA 44, 3 – the left BA 6, 4 – the right BA 44. * - activation in the left inferior parietal lobule, # - activation of the left visual cortex.

была выявлена связь медиальной префронтальной коры (левой медиальной лобной извилины), задних отделов левой поясной извилины, левой и правой угловых извилин и левой латеральной затылочной коры, что показывает взаимосвязь функционирования лобной коры с лимбической системой. У всех пациентов наблюдались симптомы выраженной депрессии, с ведущим адинамическим синдромом, что определяло клиническую картину в виде тотального бессилия, идеаторной заторможенности, интенсивно сниженного настроения, сопровождаемого тревогой.

При исследовании фМРТ покоя у той же группы пациентов после лечения статистически значимой связи между левой медиальной лобной и левой поясной извилиной обнаружено не было, а связь с левой латеральной затылочной корой сохранялась. Результаты фМРТ покоя представлены в таблице №2 и на рисунках 3 и 4.

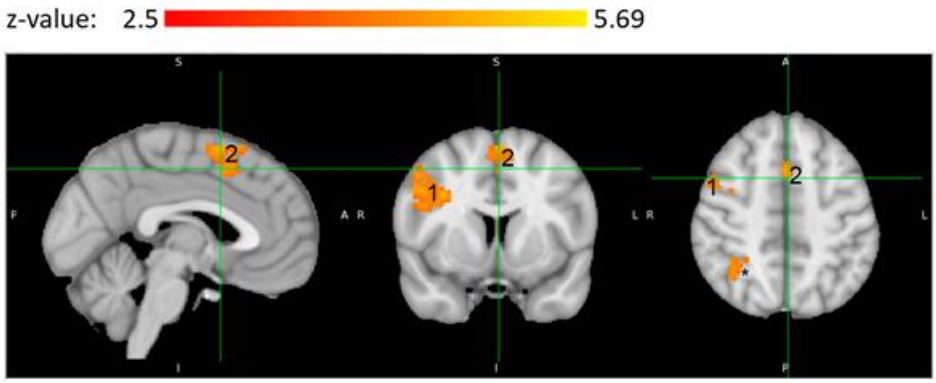

Рис. 2 а (Fig. 2 a)

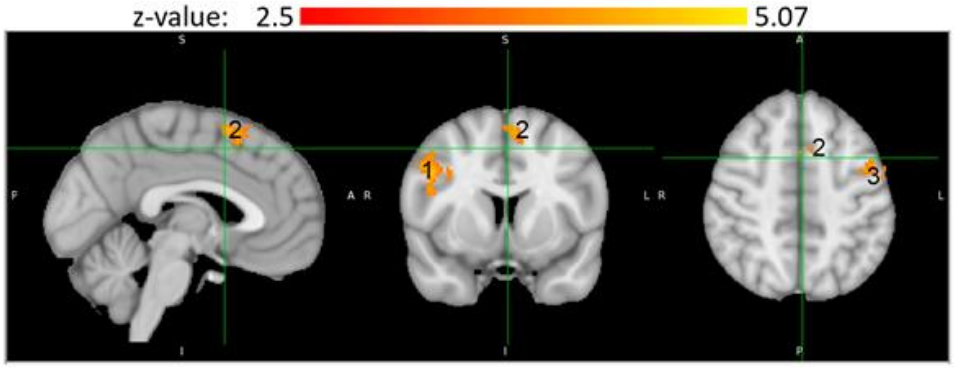

Рис. 2 б (Fig. 2 b)

Рис. 2. ФМРТ с заданием.

Зоны активации лобной коры при просмотре изображений лиц с негативными эмоциями, наложенные на анатомические 3D T1-взвешенные изображения. Карты группового анализа пациентов до лечения (а) и после лечения (б). 1 – активация в полях Бродмана (ПБ) 44 и 45 справа, 2 – ПБ 6 слева, 3 – ПБ 44 слева. * – зона активации в нижней теменной дольке справа.

Fig. 2. Task based fMRI with negative faces recognition paradigm.

The frontal cortex activation zones with anatomical 3D T1-weighted fusion images. The group analysis maps in patients before treatment (a) and after treatment (б). 1 – activation in the left Brodmann areas (BA) 44 and 45, 2 – in the left BA 6, 3 – in the left BA 44. * - activation in the right inferior parietal lobule.

Сравнительный анализ показал, что после прохождения курса ТМС отмечалось ослабление функциональной связи лобной коры с лимбической системой и сетью пассивного режима работы мозга. Полученные данные оказались сопоставимы с клиническими данными: в результате проводимого лечения удалось добиться статистически значимого снижения количества баллов депрессии по шкале Бека, а у 7 человек – полной ремиссии.

Обсуждение.

Главные результаты, которые удалось достигнуть в данном исследовании: подтверждена эффективность ТМС в лечении ТРД; показана как активация лобной коры у пациентов с депрессией при распознавании изображений лиц с различными эмоциями, так и взаимосвязь лобной коры с лимбической системой; выявлено статистически значимое снижение уровня активации лобной коры у пациентов, прошедших курс ТМС терапии; а также продемонстрировано снижение связанности лобной коры с лимбической системой и СПРРМ на фоне лечения.

S. Sehatzadeh и соавт. в крупном мета-анализе (2019), включающем результаты 23 рандомизированных контролируемых иссле-

Таблица №2. Исследование активности сети пассивного режима работы мозга у пациентов до и после лечения. В группе пациентов до лечения наблюдалась взаимосвязь левой медиальной лобной извилины с левой поясной извилиной, однако после курса ТМС данная связь перестала достигать статистически значимого уровня.

Связь левой медиальной лобной извилины с:	Бета	F (4,4)	P – без коррекции
Группа пациентов до лечения			
Левой поясной извилиной	0,67	68,47	0,000616
Левой латеральной затылочной корой	1,29	150,49	0,000130
Группа пациентов после лечения			
Левой поясной извилиной	0,47	5,61	0,061810
Левой латеральной затылочной корой	1,09	129,75	0,000175

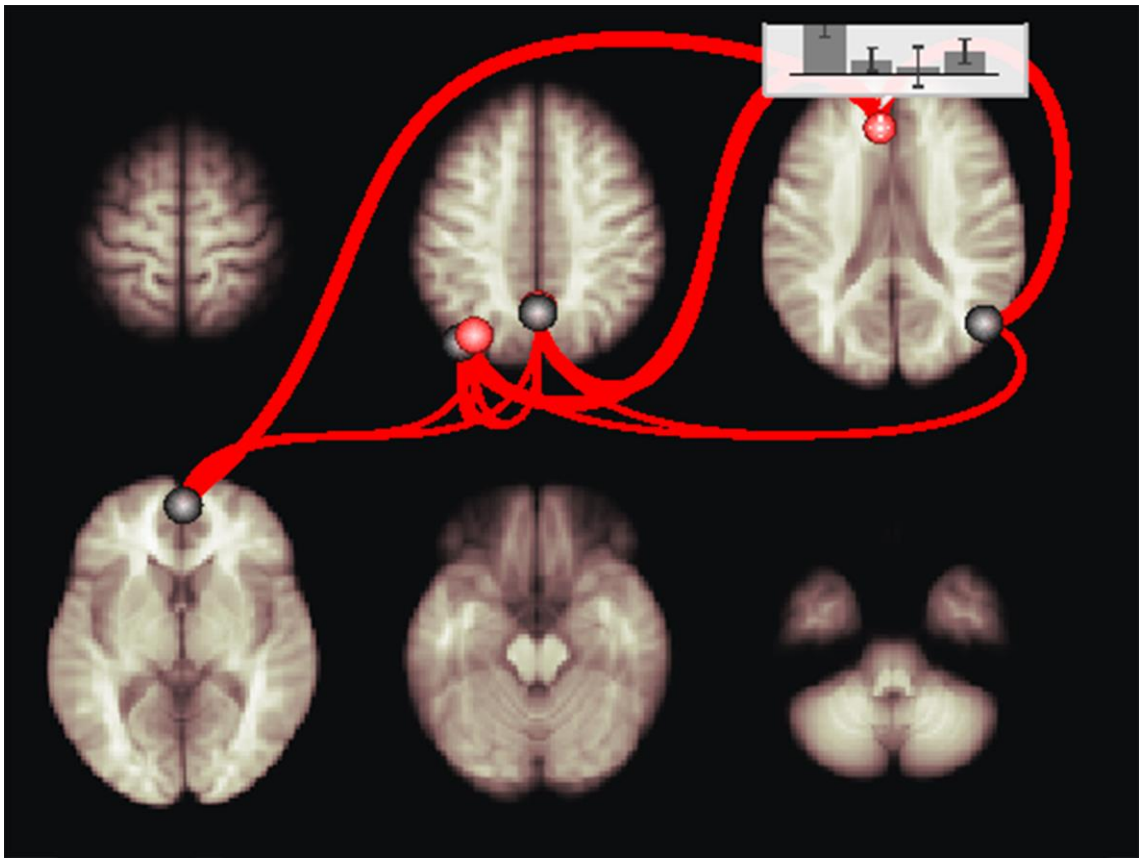

Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. ФМРТ покоя.

Результат обнаружения функциональной связи у пациентов до лечения. Диаграмма величины эффекта связанности между левой медиальной лобной извилиной, левой поясной извилиной и сетью пассивного режима работы мозга (СПРРМ).

Fig. 3. Resting state fMRI.

The functional connectivity between the left medial frontal gyrus, cingular gyrus and the default mode network was revealed in patients before treatment.

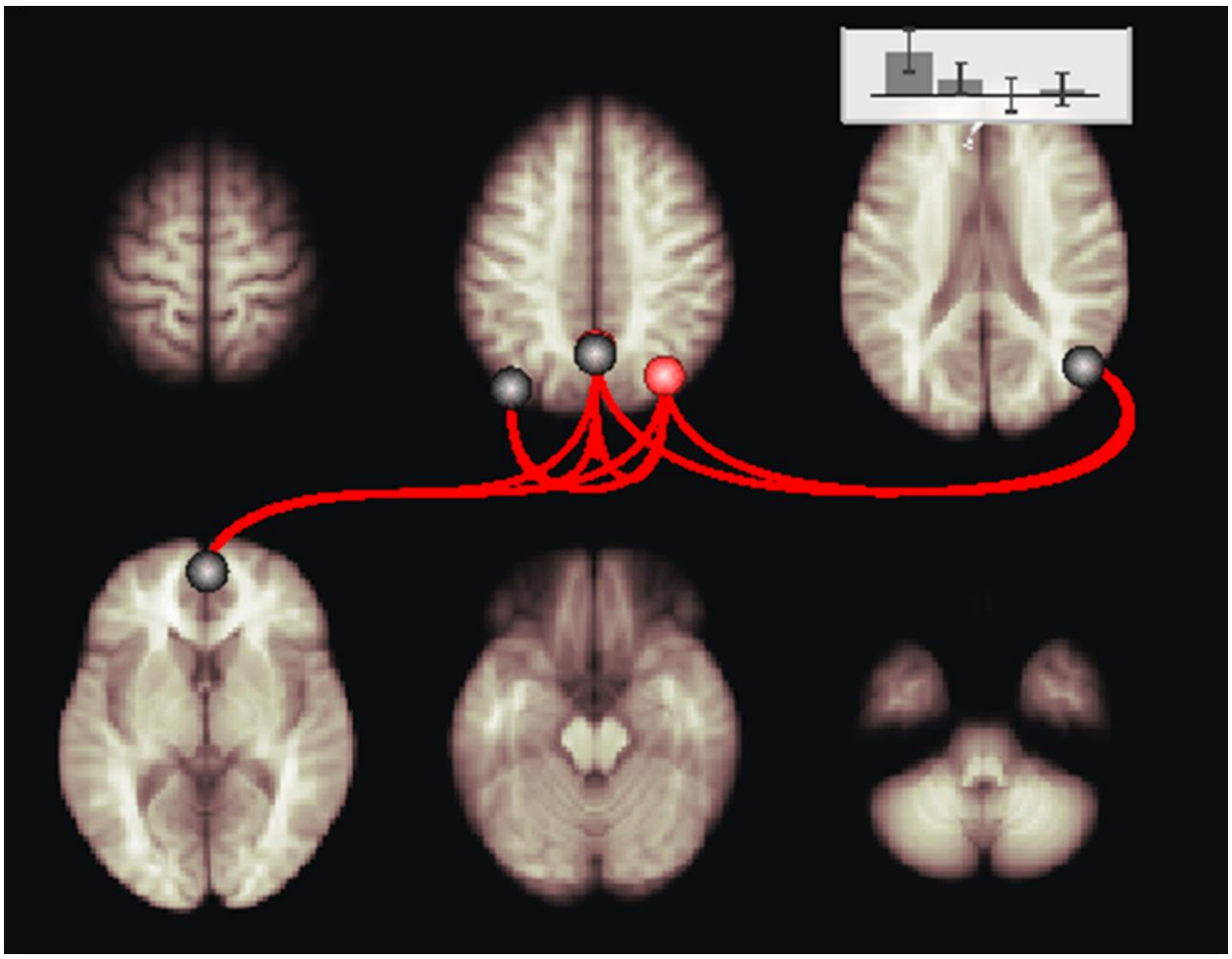

Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. ФМРТ покоя.

Результат обнаружения функциональной связи у пациентов после лечения. Диаграмма демонстрирует уменьшение величины эффекта связанности левой медиальной лобной извилины с левой поясной извилиной и сетью пассивного режима работы мозга (СПРРМ).

Fig. 4. Resting state fMRI.

The functional connectivity between the left medial frontal gyrus with cingular gyrus and the default mode network significantly decreased after treatment.

дований, показали, что даже фейковая транскраниальная стимуляция может повышать эффективность лекарственной терапии при ТРД. При имитации стимуляции одного полушария удавалось достичь полной ремиссии депрессии в 5,7% случаев, а в 11% получить ответ в виде снижения уровня депрессии. Однако в группах пациентов с реальной ТМС частота ответа на лечение была значимо выше, достигала 25,1%, а ремиссия наблюдалась в 16,0% случаев [7]. В данном исследовании у 70% пациентов удалось достичь ремиссии в результате ТМС. Можно предположить, что выявление зон активации лобной коры с помощью фМРТ и дальнейшее планирование ТМС с учетом данных карт активации может увеличить эффективность магнитной стимуляции у пациентов с ТРД, что подтверждается данными других авторов [24].

В настоящее время имеется более 25 исследований, в которых изучались зоны активации коры головного мозга у пациентов с депрессией. Многие из них описаны в метаанализе, опубликованном Stuhrmann A. и соавт [25]. Большинство авторов склоняются к пониманию критической роли лобной коры в патогенезе депрессии [26 - 28]. В других работах показано, что у пациентов без депрессии лобная кора является областью ак-

тивного мышления и является одним из элементов рабочей памяти [29, 30]. В данном исследовании наиболее выраженная активация лобной коры у пациентов с депрессией наблюдалась при демонстрации положительных эмоций, и также при положительных эмоциях было показано снижение уровня активации в результате лечения ТМС.

В исследовании Lixiang Chen и соавт. было показано, что у пациентов с тяжелой депрессией и биполярным расстройством наблюдается нарушение функционирования взаимосвязи лобной коры и лимбической системы [31]. Michael D. Fox и соавт. продемонстрировали, что наилучших результатов ТМС удается добиться у пациентов, имеющих связь дорсолатеральной префронтальной коры с поясной извилиной [32]. Ряд работ позволяет сделать вывод, что различия в эффективности лекарственной терапии депрессии обусловлены особенностями функциональной коннективности между лобной корой и лимбической системой [32, 33].

Данное исследование позволяет сделать предположение, что ТМС оказывает влияние не только на снижение вовлеченности лобной коры у пациентов с депрессией, но и приводит к перестройке взаимосвязи лобной коры и лимбической системы. Это может оказаться полезным для пациентов, находящихся в группе риска (например, высокий суицидальный риск и различные инвалидизирующие факторы), не отвечающих на традиционные лекарственные методы психофармакологической терапии, и позволит им редуцировать значительную часть депрессивной симптоматики, вплоть до ремиссии.

Следует упомянуть о ряде ограничений. Исследование планировалось как пилотное, в результате в него было включено всего 15 пациентов (из которых 5 человек были исключены из-за несоблюдения протокола и неявку на контрольное обследование после лечения). Несмотря на то, что такой размер выборки слишком мал, с помощью полученных данных удалось достичь статистически значимых результатов, что дает основание для планирования дальнейших более масштабных исследований. Дизайн исследования не предполагал наличие контрольной группы, хотя в дальнейшем мы запланировали проведение работы с наличием контрольной группы с фейковой стимуляцией, что позволит существенно повысить уровень доказательности полученных результатов.

Заключение.

Применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у пациентов с терапевтически резистентной депрессией, протекающей на фоне резидуально-органической недостаточности, снижает функциональную активность лобной коры, а также способствует снижению эффекта связанности левой медиальной лобной извилины с левой поясной извилиной и сетью пассивного режима работы мозга. Полученные данные являются еще одним шагом к пониманию патогенеза депрессивных расстройств и механизма лечебного воздействия ТМС при ТРД. Выполнение прицельной стимуляции по выявленным зонам активации с помощью фМРТ может повысить эффективность ТМС, однако данные результаты требуют подтверждения в дальнейших более крупных контролируемых исследованиях.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-10006. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Список литературы:

1. WHO Depression (2023) [Электронный ресурс] https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression (доступен 01 June 2023).

2. Li G., Fife D., Wang G. и др. All-cause mortality in patients with treatment-resistant depression: a cohort study in the US population. Annals of General Psychiatry 2019; 18 (1):1-8. DOI: 10.1186/s12991-019-0248-0.

3. Боев И. В. Современные социально-экологические условия среды обитания и пограничные психические расстройства. Первая научно-практическая конференция психиатров и наркологов Южного федерального округа. Ростов-на-Дону. 2004; 65-70.

4. Доровских И. В. Психические нарушения острого периода сотрясения головного мозга у лиц молодого возраста: структура, динамика, патогенетические механизмы, ближайший клинический и экспертный прогноз. Автореф. докт. дисс. 2002. 48 с.

5. Трубкович М. Я. Особенности клиники и терапии приступообразных форм шизофрении у больных с резидуальной церебрально-органической недостаточностью. Автореф. канд. дисс. 1986. 24 с.

6. Пивень Б. Н. Экзогенно-органические психические расстройства – парадоксальная проблема клинической психиатрии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (3): 113-116. DOI: 10.17116/jnevro201711731113-116.

7. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, O'Reilly DJ. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over

2 decades. J Psychiatry Neurosci. 2019; 44 (3): 151-163. doi: 10.1503/jpn.180056

8. Joormann, J.; Gotlib, I.H. Emotion Regulation in Depression: Relation to Cognitive Inhibition. Cogn. Emot. 2010, 24, 281–298. https://doi.org/10.1080/02699930903407948.

9. Elliott, R.; Zahn, R.; Deakin, J.F.W.; Anderson, I.M. Affective Cognition and Its Disruption in Mood Disorders. Neuropsychopharmacology 2011; 36: 153-182. https://doi.org/10.1038/npp.2010.77.

10. Akhapkin, R.V.; Volel, B.A.; Shishorin, R.M.; Ustyuzhanin, D.V.; Petelin, D.S. Recognition of Facial Emotion Expressions in Patients with Depressive Disorders: A Prospective, Observational Study. Neurol. Ther. 2021; 10: 225-234. https://doi.org/10.1007/s40120-021-00231-w.

11. Stuhrmann, A.; Suslow, T.; Dannlowski, U. Facial Emotion Processing in Major Depression: A Systematic Review of Neuroimaging Findings. Biol. Mood Anxiety Disord. 2011; 1: 10. https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-10.

12. Frodl, T.; Scheuerecker, J.; Albrecht, J.; Kleemann, A.M.; Müller-Schunk, S.; Koutsouleris, N.; Möller, H.¬J.; Brückmann, H.; Wiesmann, M.; Meisenzahl, E. Neuronal Correlates of Emotional Processing in Patients with Major Depression. World, J. Biol. Psychiatry 2009; 10: 202-208. https://doi.org/10.1080/15622970701624603.

13. Fu, C.H.Y.; Williams, S.C.R.; Cleare, A.J.; Scott, J.; Mitterschiffthaler, M.T.; Walsh, N.D.; Donaldson, C.; Suckling, J.; Andrew, C.; Steiner, H.; et al. Neural Responses to Sad Facial Expressions in Major Depression Following Cognitive Behavioral Therapy. Biol. Psychiatry 2008; 64: 505-512. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.033.

14. Zhong, M.; Wang, X.; Xiao, J.; Yi, J.; Zhu, X.; Liao, J.; Wang, W.; Yao, S. Amygdala Hyperactivation and Prefrontal Hypoactivation in Subjects with Cognitive Vulnerability to Depression. Biol. Psychol. 2011; 88: 233-242. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.08.007.

15. Suslow, T.; Konrad, C.; Kugel, H.; Rumstadt, D.; Zwitserlood, P.; Schöning, S.; Ohrmann, P.; Bauer, J.; Pyka, M.; Kersting, A.; et al. Automatic Mood-Congruent Amygdala Responses to Masked Facial Expressions in Major Depression. Biol. Psychiatry 2010; 67: 155-160. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.023.

16. Koenigs, M.; Grafman, J. The Functional Neuroanatomy of Depression: Distinct Roles for Ventromedial and Dorsolateral Prefrontal Cortex. Behav. Brain Res. 2009; 201: 239-243. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004.

17. Chou P. H., Lu M. K., Tsai C. H. [и др.]. Antidepressant efficacy and immune effects of bilateral theta burst stimulation monotherapy in major depression: A randomized, double-blind, sham-controlled study. Brain, Behavior, and Immunity 2020; 88: 144-150. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.06.024.

18. Schaffer D. R., Okhravi H. R., Neumann S. A. Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation (LF-TMS) in Treating Depression in Patients With Impaired Cognitive Functioning. Archives of clinical neuropsychology 2021; 36 (5): 801-814. DOI: 10.1093/arclin/acaa095.

19. Berlim M. T., McGirr A., Rodrigues Dos Santos N. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. Journal of psychiatric research 2017; 90: 102-109. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.02.015.

20. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Крижановский А.С. Модели для оценки терапевтически резистентных депрессий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015; 115 (1-2): 31-35. https://doi.org/10.17116/jnevro20151151231-35.

21. Beck A. T. et al. An Inventory for Measuring Depression. Archives of general psychiatry 1961; 4 (6): 561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

22. Gur, R.C.; Sara, R.; Hagendoorn, M.; Marom, O.; Hughett, P.; Macy, L.; Turner, T.; Bajcsy, R.; Posner, A.; Gur, R.E. A Method for Obtaining 3-Dimensional Facial Expressions and Its Standardization for Use in Neurocognitive Studies. J. Neurosci. Methods. 2002; 115: 137-143. https://doi.org/10.1016/s0165-0270(02)00006-7.

23. Nichols, T.; Hayasaka, S. Controlling the Familywise Error Rate in Functional Neuroimaging: A Comparative Review. Stat. Methods Med. Res. 2003; 12: 419-446. https://doi.org/10.1191/0962280203sm341ra.

24. Robin F.H. Cash, Anne Weigand, Andrew Zalesky, Shan H. Siddiqi, Jonathan Downar, Paul B. Fitzgerald, Michael D. Fox. Using Brain Imaging to Improve Spatial Targeting of Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. Biological Psychiatry 2021; 90 (10): 689-700. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.05.033.

25. Stuhrmann, A.; Suslow, T.; Dannlowski, U. Facial Emotion Processing in Major Depression: A Systematic Review of Neuroimaging Findings. Biol. Mood Anxiety Disord. 2011; 1: 10, doi:10.1186/2045-5380-1-10.

26. Frodl, T.; Scheuerecker, J.; Albrecht, J.; Kleemann, A.M.; Müller-Schunk, S.; Koutsouleris, N.; Möller, H.¬J.; Brückmann, H.; Wiesmann, M.; Meisenzahl, E. Neuronal Correlates of Emotional Processing in Patients with Major Depression. World, J. Biol. Psychiatry. 2009; 10: 202-208. https://doi.org/10.1080/15622970701624603.

27. Koenigs, M.; Grafman, J. The Functional Neuroanatomy of Depression: Distinct Roles for Ventromedial and Dorsolateral Prefrontal Cortex. Behav. Brain Res. 2009; 201: 239-243. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004.

28. Pizzagalli, D.A.; Roberts, A.C. Prefrontal Cortex and Depression. Neuropsychopharmacology 2022; 47: 225-246. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7.

29. Shallice, T.; Cipolotti, L. The Prefrontal Cortex and Neurological Impairments of Active Thought. Annu. Rev. Psychol. 2018; 69: 157-180. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044123.

30. Andrews, S.C.; Hoy, K.E.; Enticott, P.G.; Daskalakis, Z.J.; Fitzgerald, P.B. Improving Working Memory: The Effect of Combining Cognitive Activity and Anodal Transcranial Direct Current Stimulation to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. Brain Stimul. 2011; 4: 84-89. https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.06.004.

31. Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. Neuroimage. 2004; 22 (1): 409-18. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.015

32. Michael D. Fox, Randy L. Buckner, Matthew P. White, Michael D. Greicius, Alvaro Pascual-Leone. Efficacy of Tran-

scranial Magnetic Stimulation Targets for Depression Is Related to Intrinsic Functional Connectivity with the Subgenual Cingulate. Biological Psychiatry 2012; 72 (7): 595-603. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028.

33. Steffens DC, Wang L, Pearlson GD. Functional connectivity predictors of acute depression treatment outcome. Int Psychogeriatr. 2019; 31 (12): 1831-1835. doi: 10.1017/S1041610218002260.

References:

1. WHO Depression (2023). Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression (accessed 01 June 2023).

2. Li G., Fife D., Wang G. u ∂p. All-cause mortality in patients with treatment-resistant depression: a cohort study in the US population. Annals of General Psychiatry. 2019; 18 (1): 1-8. DOI: 10.1186/s12991-019-0248-0.

3. Boev I.V. Current socio-ecological conditions of the habitat and borderline mental disorders. The first scientific and practical conference of psychiatrists and narcologists of the Southern Federal District. Rostov-on-Don. 2004. PP. 65-70 (in Russian).

4. Dorovskikh I.V. Mental disorders of the acute period of the brain concussion in young people: structure, dynamics, pathogenetic mechanisms, the nearest clinical and expert prognosis. Autoref. doct.diss. 2002. 48 p. (in Russian).

5. Trubkovich M.Ya. Features of the clinic and therapy of paroxysmal forms of schizophrenia in patients with residual cerebral organic insufficiency. Autoref. cand. Diss. 1986. 24 p. (in Russian).

6. Piven B.N. Exogenous-organic mental disorders – a paradoical problem of clinical psychiatry. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017; 117 (3): 113-116. DOI: 10.17116/jnevro201711731113-116 (in Russian).

7. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, O'Reilly DJ. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. J Psychiatry Neurosci. 2019; 44 (3): 151-163. doi: 10.1503/jpn.180056

8. Joormann, J.; Gotlib, I.H. Emotion Regulation in Depression: Relation to Cognitive Inhibition. Cogn. Emot. 2010, 24, 281–298. https://doi.org/10.1080/02699930903407948.

9. Elliott, R.; Zahn, R.; Deakin, J.F.W.; Anderson, I.M. Affective Cognition and Its Disruption in Mood Disorders. Neuropsychopharmacology 2011; 36: 153-182. https://doi.org/10.1038/npp.2010.77.

10. Akhapkin, R.V.; Volel, B.A.; Shishorin, R.M.; Ustyuzhanin, D.V.; Petelin, D.S. Recognition of Facial Emotion Expressions in Patients with Depressive Disorders: A Prospective, Observational Study. Neurol. Ther. 2021; 10: 225-234. https://doi.org/10.1007/s40120-021-00231-w.

11. Stuhrmann, A.; Suslow, T.; Dannlowski, U. Facial Emotion Processing in Major Depression: A Systematic Review of Neuroimaging Findings. Biol. Mood Anxiety Disord. 2011; 1: 10. https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-10.

12. Frodl, T.; Scheuerecker, J.; Albrecht, J.; Kleemann, A.M.; Müller-Schunk, S.; Koutsouleris, N.; Möller, H.-J.; Brückmann, H.; Wiesmann, M.; Meisenzahl, E. Neuronal Correlates of Emotional Processing in Patients with Major Depression. World, J. Biol. Psychiatry 2009; 10: 202-208. https://doi.org/10.1080/15622970701624603.

13. Fu, C.H.Y.; Williams, S.C.R.; Cleare, A.J.; Scott, J.; Mitterschiffthaler, M.T.; Walsh, N.D.; Donaldson, C.; Suckling, J.; Andrew, C.; Steiner, H.; et al. Neural Responses to Sad Facial Expressions in Major Depression Following Cognitive Behavioral Therapy. Biol. Psychiatry 2008; 64: 505-512. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.033.

14. Zhong, M.; Wang, X.; Xiao, J.; Yi, J.; Zhu, X.; Liao, J.; Wang, W.; Yao, S. Amygdala Hyperactivation and Prefrontal Hypoactivation in Subjects with Cognitive Vulnerability to Depression. Biol. Psychol. 2011; 88: 233-242. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.08.007.

15. Suslow, T.; Konrad, C.; Kugel, H.; Rumstadt, D.; Zwitserlood, P.; Schöning, S.; Ohrmann, P.; Bauer, J.; Pyka, M.; Kersting, A.; et al. Automatic Mood-Congruent Amygdala Responses to Masked Facial Expressions in Major Depression. Biol. Psychiatry 2010; 67: 155-160. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.023.

16. Koenigs, M.; Grafman, J. The Functional Neuroanatomy of Depression: Distinct Roles for Ventromedial and Dorsolateral Prefrontal Cortex. Behav. Brain Res. 2009; 201: 239-243. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004.

17. Chou P. H., Lu M. K., Tsai C. H. [u ∂p.]. Antidepressant efficacy and immune effects of bilateral theta burst stimulation monotherapy in major depression: A randomized, double-blind, sham-controlled study. Brain, Behavior, and Immunity 2020; 88: 144-150. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.06.024.

18. Schaffer D. R., Okhravi H. R., Neumann S. A. Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation (LF-TMS) in Treating Depression in Patients With Impaired Cognitive Functioning. Archives of clinical neuropsychology 2021; 36 (5): 801-814. DOI: 10.1093/arclin/acaa095.

19. Berlim M. T., McGirr A., Rodrigues Dos Santos N. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. Journal of psychiatric research 2017; 90: 102-109. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.02.015.

20. Mazo G, Neznanov NG, Krizhanovskiĭ AS. Spectral model of therapy resistant depression. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2015; 115 (1-2): 31-35. https://doi.org/10.17116/jnevro20151151231-35 (in Russian).

21. Beck A. T. et al. An Inventory for Measuring Depression. Archives of general psychiatry 1961; 4 (6): 561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

22. Gur, R.C.; Sara, R.; Hagendoorn, M.; Marom, O.; Hughett, P.; Macy, L.; Turner, T.; Bajcsy, R.; Posner, A.; Gur, R.E. A Method for Obtaining 3-Dimensional Facial Expressions and Its Standardization for Use in Neurocognitive Studies. J. Neurosci. Methods. 2002; 115: 137-143. https://doi.org/10.1016/s0165-0270(02)00006-7.

23. Nichols, T.; Hayasaka, S. Controlling the Familywise Error Rate in Functional Neuroimaging: A Comparative Review. Stat. Methods Med. Res. 2003; 12: 419-446. https://doi.org/10.1191/0962280203sm341ra.

24. Robin F.H. Cash, Anne Weigand, Andrew Zalesky, Shan H. Siddiqi, Jonathan Downar, Paul B. Fitzgerald, Michael D. Fox. Using Brain Imaging to Improve Spatial Targeting of Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. Biological Psychiatry 2021; 90 (10): 689-700. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.05.033.

25. Stuhrmann, A.; Suslow, T.; Dannlowski, U. Facial Emotion Processing in Major Depression: A Systematic Review of Neuroimaging Findings. Biol. Mood Anxiety Disord. 2011; 1: 10, doi:10.1186/2045-5380-1-10.

26. Frodl, T.; Scheuerecker, J.; Albrecht, J.; Kleemann, A.M.; Müller-Schunk, S.; Koutsouleris, N.; Möller, H.-J.; Brückmann, H.; Wiesmann, M.; Meisenzahl, E. Neuronal Correlates of Emotional Processing in Patients with Major Depression. World, J. Biol. Psychiatry. 2009; 10: 202-208. https://doi.org/10.1080/15622970701624603.

27. Koenigs, M.; Grafman, J. The Functional Neuroanatomy of Depression: Distinct Roles for Ventromedial and Dorsolateral Prefrontal Cortex. Behav. Brain Res. 2009; 201: 239-243. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004.

28. Pizzagalli, D.A.; Roberts, A.C. Prefrontal Cortex and Depression. Neuropsychopharmacology 2022; 47: 225-246. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7.

29. Shallice, T.; Cipolotti, L. The Prefrontal Cortex and Neurological Impairments of Active Thought. Annu. Rev. Psychol. 2018; 69: 157-180. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044123.

30. Andrews, S.C.; Hoy, K.E.; Enticott, P.G.; Daskalakis, Z.J.; Fitzgerald, P.B. Improving Working Memory: The Effect of Combining Cognitive Activity and Anodal Transcranial Direct Current Stimulation to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. Brain Stimul. 2011; 4: 84-89. https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.06.004.

31. Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. Neuroimage. 2004; 22 (1): 409-18. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.015

32. Michael D. Fox, Randy L. Buckner, Matthew P. White, Michael D. Greicius, Alvaro Pascual-Leone. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Targets for Depression Is Related to Intrinsic Functional Connectivity with the Subgenual Cingulate. Biological Psychiatry 2012; 72 (7): 595-603. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028.

33. Steffens DC, Wang L, Pearlson GD. Functional connectivity predictors of acute depression treatment outcome. Int Psychogeriatr. 2019; 31 (12): 1831-1835. doi: 10.1017/S1041610218002260.

.