

ОБЗОР / REVIEW

**ДИАГНОСТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ НА swLORETA qEEG В ИЗСЛЕДВАНЕ НА
КОРЕЛАЦИЯТА МЕЖДУ ДИСРЕГУЛАЦИЯТА НА МОЗЪЧНИТЕ НЕВРОННИ
МРЕЖИ И КЛИНИЧНИТЕ СИНДРОМИ ПРИ ДЕПРЕСИЯ**

РЕЗЮМЕ

**ДИАГНОСТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ НА
swLORETA qEEG В ИЗСЛЕДВАНЕ НА
КОРЕЛАЦИЯТА МЕЖДУ ДИСРЕГУЛАЦИЯТА НА
МОЗЪЧНИТЕ НЕВРОННИ МРЕЖИ И КЛИНИЧНИТЕ
СИНДРОМИ ПРИ ДЕПРЕСИЯ**

Д. Колев

*Клиника „Нервни болести“
Военномедицинска академия, София*

ABSTRACT

**DIAGNOSTIC POTENTIAL OF swLORETA qEEG
IN THE STUDY OF THE CORRELATION
BETWEEN DYSREGULATION OF BRAIN
NETWORKS AND CLINICAL SYNDROMES
IN DEPRESSION**

D. Kolev

*Department of neurology and neurosurgery
Military Medical Academy, Sofia*

Настоящият обзор е посветен на съвременните изследвания, изучаващи взаимовръзката между мозъчните невронни мрежи и клиничните синдроми при депресия. Налице са редица невроизобразителни данни за участието на поне четири невронни мрежи при патофизиологията на депресията. Повишеният конективитет (свързаност) във вентралната лимбична афективна мрежа (ventral limbic affective network, AN) е свързан с проявите на безпокойство, ажитираност и тревожност при депресивните пациенти. Предполага се, че намаленият конективитет във фронто-стриаталната мрежа за възнаграждение (frontal-striatal reward network), е причина за загуба на интерес, мотивация и удоволствие. Увеличеният конективитет в мрежата на режима по подразбиране (default mode network, DMN) е свързан със проявите на самофокусиране и репетативно преживяване на депресиращото събитие. Смята се, че намаленият конективитет в когнитивната контролна мрежа (cognitive control network, CCN) е в основата на когнитивните дефицити, особено неефективния вертикален контрол на негативните мисли и емоции при депресираните пациенти. Възстановяването на конективността в тези мрежи и съответното подобрене на симптомите след лечение

This review examines recent studies on the functional and effective connectivity of depression and their relationship to functional integration in the brain. There is a number of neuroscientific data on the involvement of at least four neural networks in patients with depression. Increased connectivity of the ventral limbic affective network (AN) is associated with a dysphoria in the depression. It is assumed that reduced connectivity in the frontal-striatal reward network is a cause of loss of interest, motivation and pleasure (anhedonia). Increased default mode network (DMN) is associated with the depressed experience itself. It is believed that reduced dorsal cognitive control network (CCN) connectivity is at the root of cognitive deficits, especially the ineffective vertical control of negative thoughts and emotions in the depressed patients. Restoring connectivity to these networks and the corresponding improvement in symptoms after treatment with antidepressants (including medication, psychotherapy and brain stimulation techniques) serve as evidence of the crucial role of these networks in the pathophysiology of depression.

Key words: selective treatment, affective network, default mode network, cognitive control network, depres-

с антидепресанти (психотерапия и техники за мозъчно стимулиране) служат като доказателство за решаващата роля на тези мрежи в патофизиологията на депресията.

Ключови думи: селективно лечение, афективна мрежа, когнитивна контролна мрежа, мрежа на режима по подразбиране, депресия, мрежа за възнаграждение.

1. Въведение

Независимо, че депресията е едно широко разпространено и добре познато разстройство на психиката, множество въпроси свързани с нея остават неизяснени. Неуточнени все още са кои мозъчни системи са свързани с афективната и когнитивната дисфункция при депресията? Как отделните мозъчни области взаимодействат, за да се стигне до изява на характерните и клинични симптоми? Какъв е невронният механизъм на ремисията след лечението с антидепресанти? Напредъкът в невроизобразителните методи и анализа на мозъчната свързаност позволяват на невронауките да се изправят пред решението на подобни въпроси. Депресията често се проявява като оттегляне от социалната среда и се характеризира с аномална емоционална и афективна обработка, прекомерно самофокусиране и намален когнитивен контрол. Множестви проучвания подкрепят схващането, че симптомите на депресия са свързани с широко разпространена мрежова несъвместимост, а не с аберантни отговори на отделни области от мозъка. Редица изследвания с функционална магнитно-резонансна томография (functional Magnetic Resonance Image, fMRI) се опитват да изяснят неврофизиологичните основи на депресията от гледна точка на функционалната интеграция (1). При обобщение на резултатите прави впечатление ангажирането на четири основни мозъчни мрежи, които са включени в тези патофизиологични процеси: афектив-

sion, reward network

ната мрежа (AN), мрежата за възнаграждение (RN), мрежата на режима по подразбиране (DMN) и мрежата за когнитивен контрол (CCN).

2. Видове мозъчната свързаност

Свързаността в мозъка се подразделя на 3 типа: структурна, функционална и ефективна. Структурната мозъчна конективност (structural brain connectivity) се измерва чрез структурна MRI и DTI (23). Това ниво на свързване отразява само структурните, анатомичните или патоанатомичните промени в мозъка и представя основната инфраструктура на мозъка. Функционалната мозъчна конективност (functional brain connectivity) се измерва чрез ЕЕГ кохерентността и чрез fMRI, показващ промените в метаболизма между отделните области на мозъка (7). Това ниво на свързаност измерва временната корелация между две или повече области на мозъка и показва функционалната активност, споделена от съответните области. За разлика от функционалната свързаност, ефективната мозъчна свързаност (effective brain connectivity) води до насочени, причинно-следствени взаимодействия в рамките на две мозъчни мрежи. Ефективната свързаност се дефинира като влиянието, което една невронна система оказва върху друга. Тя е мярка за величината и посоката на информационния поток между два свързани мозъчни региона. През последното десетилетие, се използват различни подходи за измерване на ефективността на мозъчните връзки: анализ на психофизиологичното взаимодействие (Psychophysical in-

teraction, PPI), моделиране на причинността на Грейнджър (Granger causality modeling, GCM), както и динамично каузално моделиране (Dynamic causal modeling, DCM).

3. Клинико-електрофизиологични корелации в невронните мрежи при генерализирано депресивно разстройство

Голямото депресивно разстройство се характеризира с изявиени афективни и когнитивни нарушения. Невроизобразителните изследвания показват, че тези дефицити могат да бъдат свързани с променена свързаност на поне четири мозъчни мрежи: 1. Повишеният конективитет във вентралната лимбична афективна мрежа е свързан с проявите на безпокойство, ажитираност и тревожност при депресивните пациенти (10). 2. Хиперконективността в мрежата по подразбиране е свързана с проявите на самофокусиране и репетативно преживяване на депресиращото събитие (2). 3. Хипоконективитет във фронто-стриалната мрежа за възнаграждение води до загуба на интерес, мотивация и удоволствие (12). 4. Хипоконективността в дорзалната когнитивна контролна мрежа е в основата на когнитивните дефицити, особено неефективния вертикален контрол върху негативните мисли и емоции при депресираните пациенти (19).

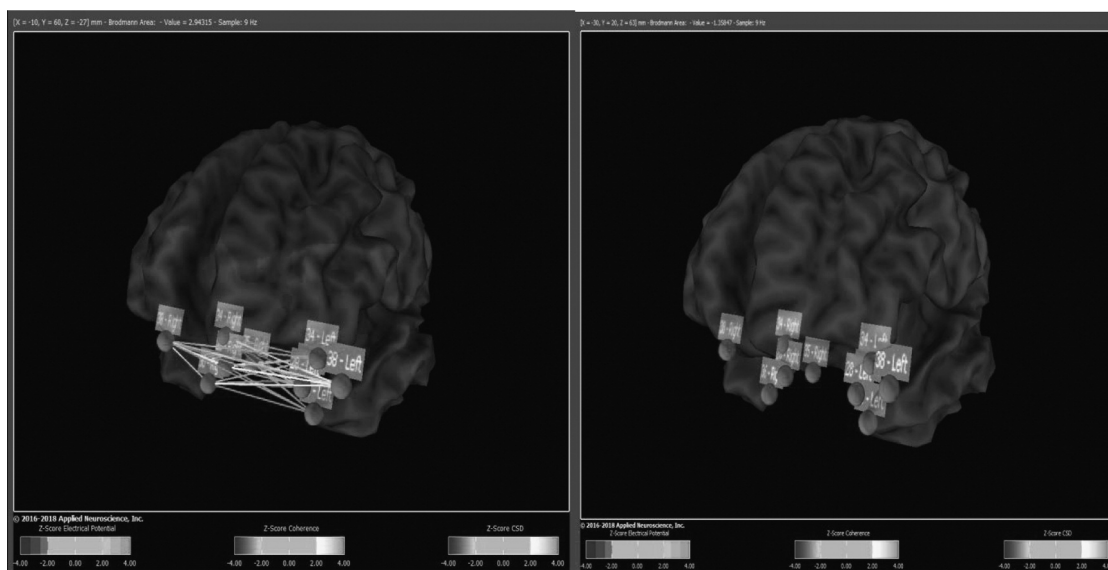
За целите на направеният обзор тези клинико-електрофизиологични корелации при депресивните пациенти са илюстрирани с невроизобразителните възможности на swLORETA qEEG, аббревиатура, идваща от (**standardized weighted Low Resolution Electromagnetic Tomography quantitative EEG**). Този метод дава възможност за триизмерна пространствена локализация на мозъчната активност, като пространствената резолюция е съпоставима с тази на fMRI, а времевата му резолюция от 20 ms. в пъти превъзхожда тази на fMRI (2 sec.). Електроенцефалографският запис при изследваните пациенти е снет

чрез Neuron Spectrum 4/P, на Neurosoft, RF, а софтуерната обработка е извършена чрез Neuroguide Deluxe 3.0.2. на Applied Neuroscience, Inc., USA. Този софтуер ползва функционалните параметри на утилизирани от Леърд и сътрудници 18 есенциални невронни мрежи (**intrinsic connectivity network, ICN**) на базата на 30 000 fMRI и PET изследвания (20). Ефективната свързаност е оценявана на базата на стандартизираните показатели на Phase Slope Index (PSI) за всяка една есенциална невронна мрежа.

3.1. Корелация между хиперконективността във вентралната афективна мрежа и дисфорията при депресия

Орбитофронталната кора (orbito-frontal cortex, OFC), предната цингуларна кора (anterior cingulate cortex, ACC), амигдалата, хипокампа и инсулата, образуват вентрална афективна мрежа. Тя е отговорна за обработката и регулирането на емоциите. Дисфорията, наблюдавана при депресивните пациенти се характеризира с неприятно състояние с чувство за безпокойство, чести смени в настроението с усещане на тъга и периоди на раздразнителност.

Резултатите от множество невроизобразяващи проучвания предполагат участие на афективната мрежа в патофизиологията на депресията (17). Те откриват че хиперактивацията на амигдалата и субгенуалната ACC са свързани с дисфункционална афективна обработка при пациенти с депресия. Тези пациенти показват повишена функционална свързаност между кората на дорзалната част на амигдалата, субгенуалния префронтален кортекс, субгенуалния ACC и дорзомедиалния фронтален кортекс като силата на хиперконективността корелира с тежестта на заболяването. Когато наблюдават тъжни и щастливи лица, индивидите с депресия демонстрират пристрастие към тъжните лица, докато здравите контроли показват положително пристрастие към щастливи лица (3). Във връзка с тези констатации е открит обратен



Фиг. 1. Функционална хиперконективност измерена чрез swLORETA qEEG във вентралната афективна мрежа (ICN1). В нея участват Бродмановите области 28, 34, 35, 36, 38, двустранно. Линиите, оцветено в жълто, оранжево и червено илюстрират статистически значимата степен на хиперконективитет, респективно хиперкохерентност (Z score coherence -2.00/+2.00) между съответните Бродманови полета при пациент с депресия. Отдясно: индивид с нормален конективитет (кохерентност) между Бродмановите полета на ICN1. Липсата на линии показва нормална свързаност.

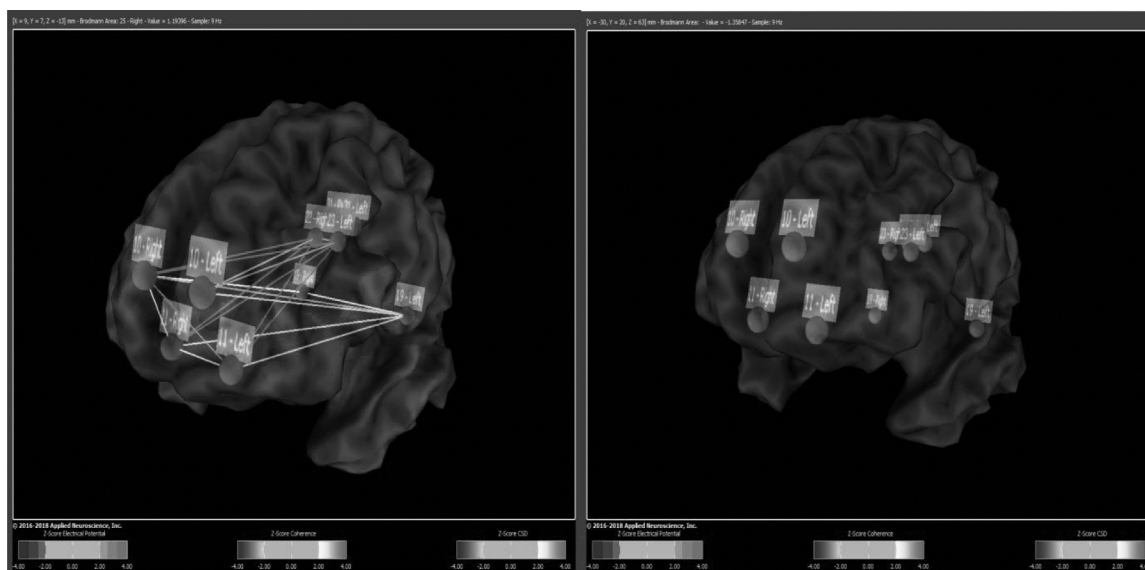
модел на лимбична мрежова свързаност по време на обработка на емоционални стимули. Щастливите лица модулират двупосочна OFC-амигдала и OFC-фузиформен гирус свързаност при депресирани субекти. Същият модел на модулация се наблюдава, когато здравите контроли гледат тъжни лица (13).

3.2. Корелация между увеличения конективитет в мрежата на режима по подразбиране с проявите на самофокусиране и репетитивно преживяване на депресиращото преживяване

Третата система, включена в невралните механизми на депресията е мрежата на режима по подразбиране (13). Мрежата на режима по подразбиране обхваща прекунеус, задната цингуларна кора (posterior cingulate cortex, PCC), медиалния префронтален кортекс (medial prefrontal cortex, mPFC), както и вътрешната париетална област. Тази мрежа се характеризира с деактивиране по време на изпълнението на познавателни задачи (6).

- Хиперконективитет в DMN се установява при много пациенти с депресивно разстройство.

Проучване, проведено от Greicius et al., съобщава за повишена свързаност на DMN в състояние на покой при пациенти с депресия (6). Техните констатации за повишена свързаност на DMN са възпроизведени от няколко други изследвания (2). Депресираните субекти демонстрират повишена свързаност в DMN, докато се занимават с външно фокусирани разсъждения и при задачи за идентификация на емоции (11). DMN се свързва с автореферентни процеси, които са засилени при пациенти с депресия. Депресираните индивиди обикновено демонстрират неадаптивни размишления - процес на повтарящо се и пасивно мислене за негативните чувства, непрекъснато обмисляне на възможните причини и последствия (12). Доказано е, че претърсването на съзнанието, чието съдържание обикновено е негативно, предвижда началото на депресията. В проучване на Berman et al, функционалната свързаност между задния ACC и субгенуалния ACC, корелира положително с резултатите от припомняните преживявания, както при депресирани, така и при здрави индивиди (2). Предишни про-

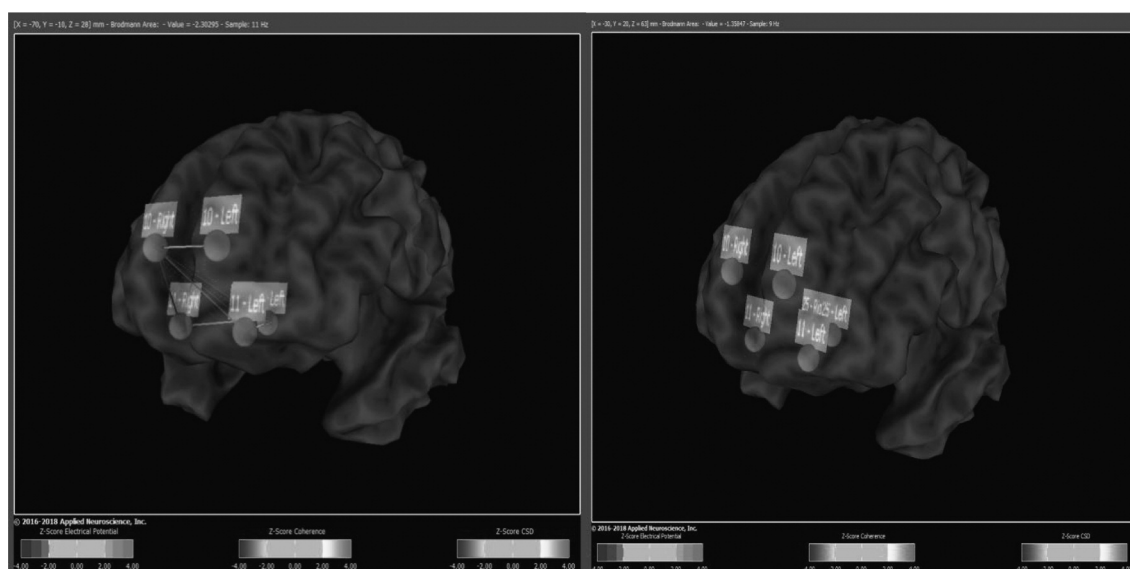


Фиг. 2. Функционална хиперконеktivност измерена чрез swLORETA qEEG в мрежата на режима по подразбиране (ICN13). В нея участват Бродмановите области 10, 11, 19, 23, 31 двустранно. Линиите, оцветено в жълто, оранжево и червено илюстрират статистически значимата степен на хиперконеktivитет, респективно хиперкохерентност (Z score coherence -2.00/+2.00) между съответните Бродманови полета при пациент с депресия. Отдясно: индивид с нормален конеktivитет (кохерентност) между Бродмановите полета на ICN13. Липсата на линии показва нормална свързаност.

учвания също така предполагат, че DMN може да се състои от взаимодействащи подмрежи (15). Zhu et al. съобщава за повишена функционална свързаност в предната част на DMN при пациенти с голям депреси-

вен епизод (7).

3.3. Корелация между хипоконеktivитета във фронто-стриаталната мрежа за възнаграждение и поведенческите прояви на анхедония



Фиг. 3. Функционална хипоконеktivност измерена чрез swLORETA qEEG в мрежата за възнаграждение (ICN2). В нея участват Бродмановите области 10, 11, 12, 25, двустранно. Линиите, оцветено в светло и тъмносиво илюстрират статистически значимата степен на хипоконеktivитет, респективно хипокохерентност (Z score coherence -2.00/+2.00) между съответните Бродманови полета при пациент с депресия. Отдясно: индивид с нормален конеktivитет (кохерентност) между Бродмановите полета на ICN2. Липсата на линии показва нормална свързаност.

Загубата на удоволствие, интерес или мотивация (анхедония) са типични симптоми при депресия. Данни от невроизобразителни изследвания сочат, че анхедонията, наблюдаваща се при пациенти с депресия, може да се дължи на намаляване на взаимодействия във фронто-стриаталната мрежа за възнаграждение.

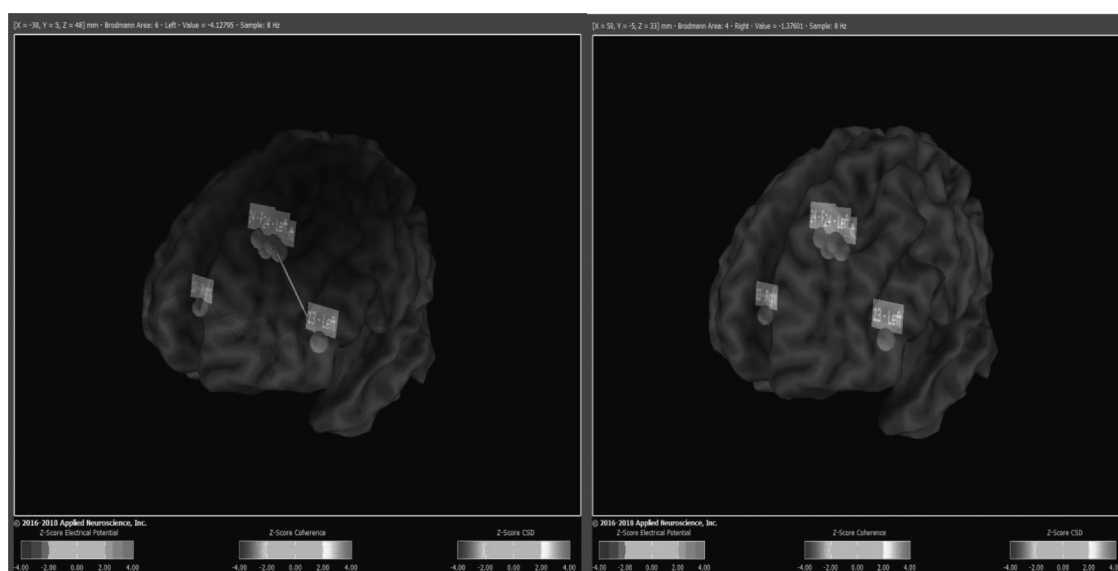
Фронталният кортекс и стриаталните области, включително опашатото ядро, путмен и nucleus accumbens, образуват мрежата за възнаграждение в мозъка. Доказано е, че взаимодействията между регионите в тази мрежа са отслабени при пациенти с депресия, като намаляването на свързаността е пропорционално на тежестта на депресията (14). Проучване, проведено от Фелгер и сътр., сочи, че анхедонията и хипоконективността в мрежата за възнаграждение могат да бъдат асоциирани с повишение на възпалителните маркери наблюдавани при депресия. При излагане на позитивни стимули депресивните пациенти показват намалена амплитуда и продължителност на положителния афект (8).

Невъзможността за поддържане на положителен афект е свързана с намалена фронто-стриатална свързаност.

3.4. Корелация между хипоконективитета в когнитивната контролна мрежа с когнитивните дефицити и нарушения вертикален контрол върху негативните мисли и емоции

При пациенти с депресия освен нарушената емоционална обработка често се наблюдават когнитивни увреждания (16). Тези увреждания могат да продължат и след ремисия на афективните симптоми. Когнитивната контролна мрежа е мозъчната мрежа, която е замесена в патофизиологията на тези когнитивни промени при пациенти с депресия. Тази мрежа се състои от функционално свързани мозъчни участъци, в които влизат дорзолатералната префронтална кора (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), когнитивното подразделение на ACC и инсулата.

Смята се, че CCN е екзекутивна контролна система, отговорна за регулиране на мислите и действията в съответствие с вътрешните цели.



Фиг. 4. Функционална хипоконективност измерена чрез swLORETA qEEG в дорзалната когнитивна контролна мрежа (ICN4). В нея участват Бродмановите области 13, 24, 33, двустранно. Линиите, оцветено в светло и тъмносиньо илюстрират статистически значимата степен на хипоконективитет, респективно хипокохерентност (Z score coherence -2.00/+2.00) между съответните Бродманови полета при пациент с депресия. Отдясно: индивид с нормален конективитет (кохерентност) между Бродмановите полета на ICN4. Липсата на линии показва нормална свързаност.

Невроизобразяващите изследвания идентифицират активацията на CCN по време на изпълнението на различни когнитивни задачи. Неуспешният ефективен когнитивен контрол върху емоционалната обработка е една от централните характеристики при депресията. Дисконекцията на регионите, участващи в CCN се наблюдава при пациенти с депресия по време на изпълнение на задачи, включващи работна памет, изпълнителен контрол и афективна интерференция (18). Vasic et al. наблюдават повишена функционална свързаност в лявата DLPFC по време на задачи ангажиращи оперативната памет при пациенти с голям депресивен епизод. В проучване на Класен и сътр., авторите съобщават за намалена функционална свързаност в рамките на CCN при тийнейджъри с анамнеза за депресия при родителите. Тежестта на депресията на родителите е свързана с дефицити във функционалната свързаност на CCN в техните деца (2). По този начин невроизобразителните изследвания подкрепят връзката между нарушения в CCN и предразположението към депресия дори при здрави пациенти.

Доказателствата през годините показват, че нарушената вертикална кортикална регулация на отделите от лимбичната система може също да допринесе за неефективното регулиране на емоциите при пациентите с депресия. В проучване на Ананд и сътр. от 2005 г. върху пациенти в депресия откриват, че докато регионите в афективната мрежа показват повишена активация, функционалната свързаност между ACC и останалите лимбични области е намалена както в покой, така и по време на експозиция на различни стимули (неутрални, положителни и отрицателни) (1). Тази находка може да отразява неефективния регулаторен ефект на ACC върху хиперактивирани лимбичната система при пациентите. Освен това, намалената функционална свързаност между амигдалата и префронталната кора

(prefrontal cortex, PFC) е установена при депресивни пациенти както в покой, така и в отговор на събития генериращи страх. Изследванията върху функционалната и ефективна свързаност също потвърждават наличието на намален вертикален кортикален контрол върху лимбичната система при пациенти с депресия. В изследване от 2010 г., Мозес и сътр. сравняват ефективната свързаност при здрави и депресирани майки, когато реагират на негативни емоционални лица. Авторите откриват значителна ефективна свързаност от лявата дорзомедиална префронтална кора към лявата амигдала при здрави контроли, но тази ефективна свързаност липсва при депресираните майки (14). В отделно проучване, използващо анализ на PPI, Ерк и сътр. наблюдавали намалена амигдала-DLPFC свързаност в депресирани пациенти по време на активна емоционална регулация. Интересно клинично проучване показва, че само пациенти с голям депресивен епизод с анамнеза за ранна психосоматична травма (early life trauma, ELT) се представят с намалена mPFC-амигдална свързаност (5). При пациенти, които не са били с ELT, инхибирането на амигдалата от mPFC е запазено.

4. Мозъчен конективитет и корелацията му с терапевтичните алгоритми при депресия

В допълнение към по-доброто разбиране на мозъчната конектомика при депресията, анализите на мозъчната свързаност помогнаха и при лечението на това заболяване (14). fMRI изследвания съобщават за частично възстановена свързаност на мозъка в съответствие с подобряването на депресивните симптоми при пациентите след лечение. Резултатите показват, че моделите на свързване в мозъка преди лечението са в състояние да предскажат резултатите от терапията с антидепресанти (1). Респондерите и нонреспондерите се характеризират с различни параметри на свързаност. Въпреки че техниките на мозъчна стимулация, приети при лечението на депресията са на-

сочени към един единствен мозъчен регион, терапевтичните ефекти се медиатират чрез различни невронните мрежи. Следователно проучванията на свързаността на мозъка позволяват да се идентифицират местата за оптимално стимулиране.

4.1. Идентифициране на места за оптимално терапевтично стимулиране

Техниките за стимулиране на мозъка като дълбока мозъчна стимулация (deep brain stimulation, DBS), транскраниалната магнитна стимулация (transcranial magnetic stimulation, TMS) и транскраниалната електростимулация (transcranial current stimulation, tDCS) имат за цел да нормализират абнормната мозъчна активност в депресираните субекти чрез прилагане на електрическа или магнитна стимулация към специфични региони (9). Доказано е, че такива терапевтични алтернативи са ефективни при резистентна на лечение депресия. DBS първоначално е използвана върху sgACC, с цел да нормализира хиперактивността на този регион, наблюдавана при пациентите, докато първите приложения на репетитивна транскраниална магнитна стимулация (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) са насочени към DLPFC, който район демонстрира хипоактивност при депресивните пациенти. Клиничната ефективност на тези традиционни протоколи все още трябва да бъде подобрена, тъй като нивата на отговор и ремисия са относително ниски. Има опити за прилагане на rTMS над области извън традиционната DLPFC (4). Нов напредък в изследванията на депресията, MRI-навирираните rTMS, MRI-навирирания неврофийдбек, както и въвеждането на електроди с възможност за стимулиране на дълбоки структури, помагат за подобряване на идентифицирането на местата за оптимално стимулиране. Въпреки че се прилагат за отделни участъци от мозъка, ефектите на DBS, tDCS и TMS се медиатират и разпределят чрез невронните мрежи. Забележим факт е, че ефикасността на rTMS е свързана с профила на

свързаност на между отделните корови зони. Респондерите и нонреспондерите на dorsomedial prefrontal cortex, DMPFC-rTMS имат различни модели на свързване на мрежата за възнаграждение (8). По този начин невроизобразителните изследвания не само дават важен поглед върху нашето разбиране за патофизиологията на депресията, но и улесняват идентифицирането на оптималните места за стимулиране при лечението на това заболяване.

4.2. Оценка на ефекта от приложената антидепресивна терапия върху функционалното състояние на невронните мрежи

Важен въпрос, който представлява интерес за невролозите и психиатрите е дали нормализирането на нарушената мозъчна свързаност би подобрило депресивните симптоми след лечение с антидепресанти. Множество проучвания върху депресивните разстройства съобщават за възстановена свързаност на AN, RN, DMN и CCN при пациентите след лечение с антидепресанти (10). Изследванията върху свързаността между мозъчните мрежи дава възможност да се селектира терапията към AN или RN при депресивните пациенти. Свързаността на субгеноуалната цингуларна кора с останалите лимбичните области е намалена след лечението с електроконвулсивна терапия (electroconvulsive therapy, ECT). Прилагането на еднократна доза кетамин (0,5 мг/кг) води до увеличаване на ефективната свързаност в дясното каудално ядро по време на позитивно възприятие на емоция при пациенти с голям депресивен епизод. Амисулприд води до повишаването на допаминергичното предаване в мрежата за възнаграждение чрез усилване на намалената кортико-стриатна свързаност при депресивни пациенти. Анормалната свързаност в DMN също е била модулирана от антидепресанти и транскутанна стимулация на вагусовия нерв. Като се има предвид централната роля на CCN в неврофизиологията на депресията, отговора на тази мозъчна мрежа

на антидепресивните лечения е проучван често и показва повишена свързаност в CCN след лечение (13).

4.3. Прогностика на ефекта от терапията при пациенти с депресия

Ефекта от лечението с антидепресанти варира в голяма степен сред пациентите. Моделите на мозъчната свързаност са показали, че са в състояние да предсказват резултатите от лечението с висока чувствителност и специфичност. Базовата ефективна свързаност в задните отдели на мрежата по подразбиране се асоциира с промените в тежестта на депресията след 2 седмици медикаментозна терапия. В сравнение с респондерите, нонреспондерите при стимулиране на дорзомедиалната префронтална кора (DMPFC) с репетитивна транскраниална магнитна стимулация (rTMS) се характеризират с по-ниска свързаност в RN. По-високата изходната функционална свързаност в sgACC се асоциира с по-голямо TMS-индуцирано клинично подобрене (6). По конективността в DMPFC и ACC може да се съди за резултата от евентуалното приложение на електроконвулсивна терапия в резистентни към лечението депресивни пациенти (23). С ниската функционална свързаност на CCN преди лечението се свързва и ниска степен на ремисия и остатъчни симптоми при пациенти с депресия лекувани с есциталопрам. Наскоро беше открито, че функционалната свързаност в състояние на покой между субгенуалната цингуларна кора, лявата предна вентролатерална префронтална кора и инсулата, може да насочва към избора на лечение. Положителната сумарна свързаност между тези три региона говори за нуждата от преоценка на терапията, докато отрицателната сумарна свързаност се свързва с добри резултати от лечението с медикаменти. Тези констатации са от особено значение при идентифицирането на най-ефективната възможност за лечение, от която е вероятно да се възползват отделните пациенти.

5. Заключение

Последните проучвания потвърдиха структурната основа за изменената функционална интеграция наблюдавана при депресия. Използването на дифузионно магнитно-резонансно изобразяване (diffusion magnetic resonance imaging, dMRI) показва нарушение в целостта на бялото вещество. Освен структурните промени чрез методи като swLORETA qEEG може да се наблюдава функционалната дисконекция в определени райони на мозъка при пациентите с депресивно разстройство. Натрупаните през последните години факти сочат, че депресията не е свързана само с абнормни взаимодействия между различни мозъчни участъци в рамките на една и съща невронна верига, но и на абнормни взаимодействия между различни мозъчни мрежи. Бъдещите проучвания трябва да имат за цел да интегрират тези основни мрежи и техния принос за разработването на разширен конектомен модел при депресивните разстройства с цел подобряване на диагностиката, лечението и превенцията на заболяването.

Литература

1. Anand, A., Li, Y., Wang, Y., et al. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*, 2005, 57, 1079-1088.
2. Berman, M., G., Peltier, S., Nee, D., E., et al. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2011, 6, 548-555.
3. Clasen, P., C., Beevers, C., G., Mumford, J., A., Schnyer, D., M. Cognitive control network connectivity in adolescent women with and without a parental history of depression. *Dev Cogn Neurosci*, 2014, 7, 13-22.
4. Dunlop, K., Gagliardi, P., Blumberger, D., et al. MRI-guided dmPFC-rTMS as a treatment for treatment-resistant major depressive disorder. *J Vis Exp.*, 2015, 102, e53129.
5. Gotlib, I., H., Krasnoperova, E., Yue, D., N., Joormann, J. Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *J Abnorm Psychol*, 2004, 113, 121-135.
6. Grant, M., M., White, D., Hadley, J., et al. Early life trauma and directional brain connectivity within major depression. *Hum Brain*

- Mapp, 2014, 35, 4815-4826.
7. Greicius, M., D., Flores, B., H., Menon, V., et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*, 2007, 62, 429-437.
 8. Greicius, M., D., Krasnow, B., Reiss, A., L., Menon, V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 253-258.
 9. Gusnard, D., A., Akbudak, E., Shulman, G., L., Raichle, M., E. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98, 4259-4264.
 10. Fox, M., D., Buckner, R., L., White, M., P., Greicius, M., D., Pascual-Leone, A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*, 2012, 72, 595-603.
 11. Horner, M., S., Siegle, G., J., Schwartz, R., M., et al. C'mon get happy: reduced magnitude and duration of response during a positive affect induction in depression. *Depress Anxiety*, 2014, 31, 952-960.
 12. Ho, T., C., Connolly, C., G., Henje Blom, E., et al. Emotion-dependent functional connectivity of the default mode network in adolescent depression. *Biol Psychiatry*, 2015, 78, 635-646.
 13. Karim, H., T., Andreescu, C., Tudorascu, D., et al. Intrinsic functional connectivity in late-life depression: trajectories over the course of pharmacotherapy in remitters and non-remitters. *Mol Psychiatry*, 2017, 22, 450-457.
 14. Kerestes, R., Harrison, B., J., Dandash, O., et al. Specific functional connectivity alterations of the dorsal striatum in young people with depression. *Neuroimage Clin*, 2015, 7, 266-272.
 15. Li, B., Liu, L., Friston, K., J., et al. A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression. *Biol Psychiatry*, 2013, 74, 48-54.
 16. Moses-Kolko, E., L., Perlman, S., B., Wisner, K., L., et al. Abnormally reduced dorsomedial prefrontal cortical activity and effective connectivity with amygdala in response to negative emotional faces in postpartum depression. *Am J Psychiatry*, 2010, 167, 1373-1380.
 17. Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B., E., Lyubomirsky, S. Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci*, 2008, 3, 400-424.
 18. Raichle, M., E., MacLeod, A., M., Snyder, A., Z., et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98, 676-682.
 19. Satterthwaite, T., D., Kable, J., W., Vandekar, L., et al. Common and dissociable dysfunction of the reward system in bipolar and unipolar depression. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40, 2258-2268.
 20. Sestieri, C., Corbetta, M., Romani, G., L., Shulman, G., L. Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. *J Neurosci*, 2011, 31, 4407-4420.
 21. Snyder, H., R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*, 2013, 139, 81-132.
 22. Sudheimer, K., Keller, J., Gomez, R., et al. Decreased hypothalamic functional connectivity with subgenual cortex in psychotic major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40, 849-860.
 23. Vincent, J., L., Kahn, I., Snyder, A., Z., Raichle, M., E., Buckner, R., L. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 2008, 100, 3328-3342.
 24. Wang, L., Dai, Z., Peng, H., et al. Overlapping and segregated resting state functional connectivity in patients with major depressive disorder with and without childhood neglect. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35, 1154-1166.
 25. Zhang, A., Leow, A., Ajilore, O., et al. Quantitative tract-specific measures of uncinate and cingulum in major depression using diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37, 959-967.

Адрес за кореспонденция:

*Д-р Д. Колев
Клиника „Нервни болести“
Военномедицинска академия
Катедра „Нервни болести и неврохирургия“
бул. „Г.Софийски“ №3
1606 София
e-mail: albireo_2000@yahoo.com*

Address for correspondence:

*D. Kolev MD, PhD
Department of neurology and neurosurgery
Military Medical Academy
3, G. Sofiyski str.
Sofia 1606
e-mail: albireo_2000@yahoo.com*