

Anatomia depresji w świetle wyników badań neuroobrazowych

The anatomy of depression in light of evidence from neuroimaging studies

Jan Jaracz

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

The introduction of structural and functional neuroimaging methods has significantly improved our knowledge of neurobiological basis of psychiatric disorders. The aim of this review is to present the results of studies using magnetic resonance imaging and positron emission tomography in affective disorders. The most consistently reported structural abnormalities in major depressive disorder include a reduced volume of the prefrontal lobe, (orbitofrontal, dorsolateral and anterior cingulate cortex) hippocampus and amygdala. In bipolar disorder, smaller prefrontal lobes, subgenual prefrontal cortex as well as enlarged amygdala and striatum volume were found. Several mechanisms explaining the structural abnormalities including the neurotoxic effect of hiperkortisolemia, and disturbances of neurogenesis have been postulated. Results of studies using functional imaging showed a common pattern of decreased activation in the dorsolateral prefrontal cortex (part of the dorsal system) and increased regional cerebral blood flow and metabolism in the subgenual cingulate, amygdala, anterior insula and ventral striatum (parts of ventral system) during the depressive episode. In bipolar depression, a reduced metabolism in the dorsolateral prefrontal cortex and increased metabolism in amygdala and thalamus were reported. Successful therapy normalized these abnormalities. According to the proposed models, structural and functional abnormalities in the ventral and dorsal systems, responsible for emotion regulation, are associated with symptoms of depression.

Słowa kluczowe: depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, strukturalne i czynnościowe metody obrazowania mózgu

Key words: major depression, bipolar disorder, structural, functional neuroimaging

Wstęp

Koncepcja depresji jako jednostki chorobowej pojawiła się po raz pierwszy w opisach Hipokratesa (460–370 p.n.e.) i jego uczniów, przez których określona została jako melancholia. Przedstawiciele szkoły hipokratejskiej przyczynę melancholii wiązali z nadmiarem w organizmie czarnej żółci, jednego z czterech płynów ustrojowych (krew, żółć, czarna żółć i flegma). W 1621 roku Robert Burton opublikował w Londynie książkę pt. „Anatomia melancholii”, w której znajdujemy, uchodzący do dzisiaj za

doskonały, opis przeżyć osoby chorującej na depresję [1]. Autor wyróżnił zewnętrzne przyczyny melancholii, do których zaliczył między innymi utratę osoby bliskiej, sposób wychowywania, a także dietę i złe powietrze oraz przyczyny wewnętrzne związane z chorobami i zaburzeniami funkcji niektórych narządów, jak wątroba oraz śledziona. Zdaniem Burtona także mózg może być przyczyną depresji, szczególnie jeżeli jest on zbyt ciepły lub zbyt zimny, na co ma wpływ przepływająca krew. Termin melancholia przetrwał do końca XIX wieku, kiedy to Emil Kraepelin w VI wydaniu swego podręcznika psychiatrii wyróżnił zaburzenia maniakalno-depresyjne [2]. Za podstawowe zadanie uznał wtedy ustalenie zależności przyczynowo-skutkowej między zaburzeniami funkcji mózgu a chorobą psychiczną. Spełnienie tego postulatu stało się możliwe dopiero w latach 80. XX wieku, kiedy to po raz pierwszy zastosowano metody obrazowania mózgu u osób z zaburzeniami psychicznymi.

Badania z użyciem metod strukturalnego obrazowania mózgu: Czy w depresji występują zmiany struktury mózgu?

W 1980 Jacoby i Levy [3] opublikowali pierwsze wyniki badań przeprowadzonych za pomocą tomografii komputerowej. W grupie starszych osób chorujących na depresję stwierdzono poszerzenie komór bocznych mózgu. Zmiany te były silniej wyrażone w grupie chorych z późnym początkiem choroby oraz z endogennymi cechami epizodu. Trzy lata później Rangel-Guerra i wsp. [4] przedstawili wyniki pierwszych badań z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego (MRJ) u 20 osób z chorobą afektywną dwubiegunową. Wykazały one odmienności niektórych parametrów badania w porównaniu z wynikami osób zdrowych. Od tego czasu obserwuje się coraz większe zainteresowanie tym problemem, a liczba publikacji lawinowo wzrasta. Dzięki postępom technologii badań z użyciem MRJ możliwa stała się ocena wolumetryczna, która pozwala na dokładny pomiar objętości struktur mózgu.

Autorzy pierwszej pracy przeglądowej podsumowali w 1997 roku wyniki 62 badań z zastosowaniem tomografii komputerowej oraz MRJ w chorobach afektywnych [5]. Nie potwierdziły one poszerzenia się komór bocznych oraz zmniejszenia całkowitej objętości mózgu w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających (ZDN) i choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Stwierdzono natomiast częstsze występowanie ognisk hiperintensywnych w przykomorowej istocie białej w przebiegu ChAD i ZDN, szczególnie o późnym początku. Do innych, często potwierdzanych, zmian zaliczono zmniejszenie się objętości płatów czołowych u chorych z ZDN. Dane na temat zmian strukturalnych w płatach skroniowych uznano za niejednoznaczne, szczególnie w odniesieniu do ChAD, w której opisywano zarówno zwiększenie się, jak i zmniejszenie ich objętości. Podobnie próby oceny morfometrycznej wzgórza nie zaowocowały zgodnymi wynikami, co wiązać można z niską rozdzielczością skanerów dostępnych na początku lat 90. Na podstawie opublikowanych przed 1997 rokiem badań nie można było także wnioskować o zmianach morfologicznych hipokampa i ciał migdałowych, ponieważ dokładne wyznaczenie granic tych struktur było trudne. Opublikowano jednak pierwsze doniesienia sygnalizujące możliwość zmniejszenia się objętości hipokampa w chorobach afektywnych. W kilku badaniach wykazano

natomiast zmniejszenie się objętości jader podstawnych, a także mózdzku w przebiegu ZDN. W tym samym czasie Videbech [6] opublikował metaanalizę wyników badań z użyciem MRJ. Na jej podstawie do najczęściej stwierdzanych zmian zaliczył zmniejszenie objętości płatów czołowych, jader podstawy, robaka mózdzku oraz występowanie ognisk hiperintensywnych w istocie białej. Dzięki udoskonaleniu metody MRJ możliwa stała się dokładniejsza ocena wolumetryczna poszczególnych struktur mózgowia. Spowodowało to dalszy wzrost zainteresowania tym nurtem badań.

Niedawno ukazała się praca przeglądowa Konarskiego i wsp. [7]. Autorzy ci w bazach danych znaleźli 140 prac, opublikowanych do 2005 roku, w których opisano wyniki badań wolumetrycznych mózgu, przeprowadzonych za pomocą MRJ u chorych na zaburzenia afektywne. Ich analiza nie potwierdziła różnic w objętości całego mózgu między osobami chorymi a zdrowymi. Różnice dotyczyły natomiast niektórych jego struktur odmiennych w chorobie jednobiegunowej i dwubiegunowej.

W chorobie afektywnej dwubiegunowej do najczęściej opisywanych zmian zaliczono zmniejszenie się objętości grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (GBKP), potwierdzone w 4 spośród 6 badań (4/6), w których analizowano jej objętość. Często opisywano także zmniejszenie się objętości oczodołowej kory przedczołowej (OKP) (7/10 badań), przedniej części zakrętu obręczy (PZO) (7/9 badań) oraz podkolanowej (subgenual) części zakrętu obręczy (SZO) (2/4 badania). Dane na temat ciał migdałowych uznać można za niejednoznaczne, bowiem w 6 z 15 badań wykazano zmniejszenie, a w 7 zwiększenie się objętości tej struktury. Spośród 17 badań w 7 wykazano zwiększenie się objętości jader podstawy. Natomiast w zaburzeniach depresyjnych nawracających najczęściej opisywano zmniejszenie się objętości płatów czołowych (6/9 badań), oczodołowej kory przedczołowej (9/13 badań), przedniej części zakrętu obręczy (3/3 badania), hipokampa (16/19 badań) oraz ciał migdałowych (4/9 badań).

Autorzy innego przeglądu badań, przeprowadzonych za pomocą MRJ w chorobach afektywnych, za najlepiej udokumentowane uznali występowanie ognisk hiperintensywnych w korze i istocie białej [8]. Dokonano także metaanalizy wyników 12 badań objętości hipokampa u chorych na depresję [9]. Wielkość efektu w tej grupie chorych była istotna statystycznie. Średnie zmniejszenie się objętości, w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, wynosiło 8% w półkuli lewej i 10% w prawej. W chorobie afektywnej dwubiegunowej podobnego efektu nie wykazano. Do podobnych wniosków doszli autorzy drugiej metaanalizy [10]. Zmniejszona objętość hipokampa wiązała się ze słabą odpowiedzią terapeutyczną na leki przeciwdepresyjne [9].

Podejmowano próby wyjaśnienia, czy zmniejszona objętość hipokampa jest czynnikiem predysponującym do depresji, czy też jest to efekt zmian związanych z chorobą. Badania przeprowadzone u młodych, nie leczonych, chorych, u których depresja występowała rodzinnie, wykazały mniejszą objętość hipokampa, w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Zdaniem autorów może to stanowić wczesny neurobiologiczny marker depresji występującej rodzinnie [11]. Zmniejszenie się objętości hipokampa u dorosłych chorych w pierwszym epizodzie depresyjnym potwierdziły badania Frodla i wsp. [12], ale tylko w odniesieniu do mężczyzn. Jeżeli natomiast zmiany morfologiczne hipokampa są zjawiskiem wtórnym, to przypuszczać można, że mogą mieć charakter progresywny. W celu weryfikacji tej hipotezy przeprowadzono

jedyne, jak dotąd, badania prospektywne, których celem było porównanie objętości hipokampa w grupie 30 chorych na zaburzenia depresyjne nawracające rok po dokonaniu pierwszej oceny [13]. Nie stwierdzono istotnych zmian objętości ciał migdałowatych i hipokampa między kolejnymi badaniami, jednak u chorych, u których po roku nie uzyskano remisji, objętość hipokampa była mniejsza niż u chorych, u których uzyskano lepsze wyniki leczenia. Może to wskazywać, że zmniejszenie się objętości hipokampa jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia depresji, i być jedną z przyczyn gorszej odpowiedzi terapeutycznej. Jednak z badań tych nie wynika, jaka była objętość hipokampa w okresie przedchorobowym. Autorzy jednej z prac wykazali, że liczba ognisk hiperintensywnych jest czynnikiem wpływającym negatywnie na przebieg i odpowiedź terapeutyczną u chorych na zaburzenia afektywne [14].

Źródłem ważnych informacji o zmianach strukturalnych mózgu w chorobach afektywnych są pośmiertne badania histopatologiczne. U chorych na depresję stwierdzono zmniejszenie się grubości kory mózgowej, wielkości neuronów oraz gęstości komórek gleju w korze oczodołowej, grzbietowo-bocznej korze przedczołowej [15, 16] oraz w przedniej części zakrętu obręczy [17, 18]. Podobne zmiany histopatologiczne opisano w korze oczodołowej [19], w przedniej części zakrętu obręczy [20] u chorych na ChAD. Badania histopatologiczne ciał migdałowatych wykazały zmniejszoną wielkość neuronów w ChAD [21] oraz zmniejszoną liczbą komórek gleju, głównie oligodendrocytów w ZDN [22].

Przyczyny zmian strukturalnych mózgu w depresji

Hiperkortyzolemia

Jednym z lepiej udokumentowanych markerów biologicznych depresji są zaburzenia osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, których efektem jest hiperkortyzolemia [23, 24]. Jedną z przyczyn uszkodzenia hipokampa jest neurotoksyczny wpływ przewlekłej hiperkortyzolemii [25, 26]. Efekt ten potwierdziły badania Sheline i wsp. W grupie chorych na depresję nawracającą stwierdzili oni zmniejszenie się objętości hipokampa, które było proporcjonalne do długości przebytych epizodów depresji [27] oraz długości nie leczonych epizodów depresji [28]. Na tej podstawie wysunięto hipotezę, że leki przeciwdepresyjne mogą zapobiegać uszkodzeniu hipokampa.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że mechanizmem odpowiedzialnym za zjawisko neurotoksyczności w przebiegu hiperkortyzolemii może być zwiększenie się liczby glutaminianów oraz serotoniny w hipokampie [29, 30]. Zdaniem McEwena [30] działania zmierzające do zapobiegania uszkodzeniu hipokampa mogą polegać na:

1. zahamowaniu wydzielania kortyzolu,
2. zastosowaniu leków zwiększających wychwyt serotoniny lub
3. zahamowaniu uwalniania aminokwasów pobudzających.

Brown i wsp. [25] wykazali, że tianeptyna ma działanie neuroprotekcyjne poprzez zwiększenie wychwytu serotoniny. Neuroprotekcyjne działanie tego leku podkreślają także inni autorzy [31, 32]. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że przewlekle

podawanie agomelatyny, leku przeciwdepresyjnego o agonistycznym działaniu na receptory melatoninergiczne M1 i M2 oraz antagonistycznym na receptory 5HT_{2C}, zwiększa proliferację neuronów w brzusznej części zakrętu zębatego hipokampa oraz wydłuża ich czas przeżycia [33]. Okolica ta pełni ważną rolę w regulacji odpowiedzi emocjonalnych. Także leki normotymiczne wykazują działanie neuroprotekcyjne, co potwierdzono na modelach zwierzęcych, natomiast brak przekonujących dowodów takiego ich wpływu u ludzi. Niedawno opublikowane badania, przeprowadzone w grupie 22 chorych na depresję, nie potwierdziły wpływu leków z grupy SSRI na objętość hipokampa, natomiast wykazały istotną poprawę pamięci w wyniku zastosowanego leczenia [34].

Zaburzenia neurogenezy i zmniejszenie się wydzielania czynników neurotropowych

Odkrycie zjawiska powstawania nowych neuronów w hipokampie oraz tworzenia się nowych połączeń neuronalnych u dorosłych osobników uznać można za istotny przełom w neurobiologii. Neurogeneza podlega wpływowi wielu czynników. Regulujący wpływ na neurogenezę wykazują czynniki neurotropowe, do których zalicza się czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF). Ostry i przewlekły stres, a także glukokortykoidy, wywołują supresję wydzielania BDNF i zmniejszają neurogenezę, natomiast leki przeciwdepresyjne, lit, uczenie się – pobudzają ten proces [35]. Wiadomo także, że zwiększenie się aktywności układu serotoninergicznego wykazuje efekt stymulujący, natomiast aktywacja receptorów NMDA – hamujący [36]. Wiele dowodów przemawia za tym, że stężenie BDNF u chorych na depresję ulega zmniejszeniu zarówno podczas epizodu depresyjnego [37, 38], jak i w okresie remisji ZDN i ChAD [38], i zwiększa się w trakcie skutecznego leczenia, pozostając na niższym niż u osób zdrowych poziomie podczas remisji [39].

Czynniki genetyczne

Zmniejszenie się objętości hipokampa jest prawdopodobnie uwarunkowane genetycznie. Tak u chorych na depresję, jak i u osób z grupy kontrolnej mniejsza objętość hipokampa wiązała się z obecnością alleli Met-BDNF w porównaniu z osobnikami homozygotycznymi, u których występowały allele Val-BDNF, [40]. Może to wskazywać, że u nosicieli alleli Met genu BDNF objętość hipokampa jest mniejsza, co stanowi czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia depresji. Wykazano także związek polimorfizmu genu transportera serotoniny z objętością hipokampa. U chorych na depresję, u których stwierdzono homozygotyczny układ L/L, objętość hipokampa była istotnie mniejsza niż u osób zdrowych, z takim samym genotypem. Natomiast u chorych i zdrowych heterozygot L/S i homozygot S/S nie stwierdzono różnic [41].

Jak dotąd, nie wyjaśniono, czy zmiany morfologiczne mózgu u chorych na depresję mają charakter pierwotny czy wtórny. Ich występowanie w pierwszym epizodzie choroby oraz wyniki badań genetycznych wydają się przemawiać za pierwotnym charakterem zmian, które stanowią prawdopodobnie czynnik usposabiający do wy-

stąpienia depresji [11, 12]. Alternatywna hipoteza zakłada, że stres i związana z nim hiperkortyzolemia powodują zwiększenie aktywności aminokwasów pobudzających (glutaminiany). Prowadzi to także do zmniejszenia się uwalniania BDNF. W efekcie tego dochodzi do zmniejszenia się objętości hipokampa. Hipotezę tę potwierdzają niektóre badania kliniczne, w których wykazano, proporcjonalne do długości przebytych epizodów depresyjnych, zmniejszenie się objętości hipokampa [27, 28]. Obie hipotezy przemawiają za znaczeniem interakcji czynników środowiskowych i genetycznych w patogenezie zmian morfologicznych mózgu u chorych na depresję.

Czynnościowe badania neuroobrazowe w depresji

W 1937 roku J. Papez zaproponował model regulacji emocji i opisał struktury mózgowe włączone w ten proces. Początkowo wiedza o mózgowym podłożu emocji oparta była na obserwacjach skutków uszkodzeń lub drażnienia mózgu. Wprowadzenie metod czynnościowego obrazowania, do których należą tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT), pozytronowa tomografia emisyjna (PET) oraz czynnościowy rezonans magnetyczny (fMRI), stworzyło nowe możliwości badań.

W celu poznania neuroanatomii emocji przeprowadzono liczne badania, których celem była ocena, jakie struktury mózgu ulegają aktywacji podczas eksperymentu polegającego na wywoływaniu u zdrowych osób różnych stanów emocjonalnych. Phan i wsp[42]. przeprowadzili metaanalizę 55 badań tego typu, w którym użyto PET i fMRI. Wykazała ona, że uczucie strachu wiąże się ze zwiększeniem aktywności ciał migdałowatych, natomiast smutek – z aktywacją podkolanowej części zakrętu obręczy. Przyśrodkowe części kory przedczołowej odgrywają nadrzędną rolę w ocenie i przetwarzaniu informacji emocjonalnych.

W drugiej połowie lat 80. Baxter i wsp. [43, 44] opublikowali pierwsze wyniki badań przeprowadzonych za pomocą PET u chorych na depresję. Wykazali zmniejszenie się metabolizmu glukozy w okresie epizodu depresyjnego w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, które było proporcjonalne do nasilenia depresji oraz uległo normalizacji w wyniku zastosowania skutecznego leczenia. Obniżenie się metabolizmu w płatach czołowych u chorych na depresję potwierdzono w licznych badaniach. Z tego powodu w literaturze coraz częściej zaczęto posługiwać się terminem „hipofrontalność” (ang. hypofrontality), który odnosił się do obniżenia czynności kory przedczołowej. Zjawisko to nie jest specyficzne dla depresji, jak wykazano bowiem później – występuje także w innych chorobach psychicznych, między innymi w schizofrenii. W innych częściach układu limbicznego w okresie epizodu depresyjnego metabolizm ulega zwiększeniu. Dotyczy to brzuszno-bocznej części kory przedczołowej [45] oraz ciał migdałowatych [46]. Zwiększenie się metabolizmu w tych okolicach było proporcjonalne do nasilenia depresji. Inną częścią układu limbicznego, w której w okresie epizodu depresji metabolizm ulega zwiększeniu, jest podkolanowa część zakrętu obręczy [47].

Wyniki ważnych dla poznania mózgowych mechanizmów depresji badań opublikowali Helen Mayberg i wsp. [48] z Uniwersytetu w Toronto. Przeprowadzono w tym celu dwa eksperymenty kliniczne. W pierwszym oceniano na podstawie PET zmiany miejscowego przepływu mózgowego i metabolizmu glukozy u zdrowych ochotników

podczas wywołanego przykrymi wspomnieniami uczucia smutku. W ramach drugiego eksperymentu porównano miejscowe przepływy mózgowe w okresie epizodu depresji oraz po uzyskaniu odpowiedzi terapeutycznej zdefiniowanej jako 50% redukcja nasilenia objawów wg Skali Depresji Hamiltona w trakcie leczenia fluoksetyną. Wywołanie uczucia smutku wiązało się ze zwiększeniem metabolizmu glukozy w przedniej części zakrętu obręczy oraz brzusznej, środkowej i tylnej części wyspy, oraz zmniejszeniem w grzbietowej części kory przedczołowej półkuli prawej, dolnej części kory ciemieniowej, a także grzbietowej i tylnej części kory obręczy. W okresie remisji, w porównaniu z badaniem wykonanym w czasie epizodu depresyjnego, nastąpiło zwiększenie się metabolizmu w grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej półkuli prawej, dolnej części kory ciemieniowej i grzbietowej, przedniej części zakrętu obręczy oraz – zmniejszenie w brzusznych częściach układu limbicznego (brzuszna część zakrętu obręczy i pośrodkowej oraz tylnej części wyspy). Jak można zauważyć, kierunek zmian metabolizmu mózgowego w trakcie wykonywania obu eksperymentów jest przeciwny, co wskazuje na udział wymienionych struktur w regulacji nastroju. Z badań tych wynika także, że zmiany nastroju u chorych na depresję są wynikiem wzajemnych oddziaływań kory przedczołowej, odpowiedzialnej za niektóre procesy poznawcze, oraz struktur układu limbicznego. Podobny efekt jak po zastosowaniu fluoksetyny zaobserwowano u chorych na depresję, u których poprawa nastąpiła w wyniku podawania placebo [49]. Zwiększenie się metabolizmu w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej [44, 50, 51, 52], a także zmniejszenie aktywności podkołanowej części zakrętu obręczy [46, 48] wzgórza, brzusznej części prążkowiec oraz w wyspie [48], po zastosowaniu skutecznego leczenia, potwierdziły wyniki licznych badań.

Podjęto także próby oceny wpływu psychoterapii na funkcje mózgu u chorych na depresję. Z trzech przeprowadzonych badań wynika, że skuteczne oddziaływania psychoterapeutyczne z zastosowaniem terapii poznawczej [53] oraz interpersonalnej [54, 55] u chorych na depresję powodują normalizację czynności mózgu. jednak w przeciwieństwie do wcześniej omawianych badań efektem leczenia było zmniejszenie się metabolizmu w korze przedczołowej [53, 54] oraz zwiększenie w płacie skroniowym lewej półkuli [54], jądrach podstawy, tylnej części zakrętu obręczy [55] oraz hipokampie [53]. Przyczyną tych rozbieżności mogą być trudności metodologiczne, które towarzyszą badaniom neuroobrazowym, takie jak niewielka liczebność grup, różne nasilenie poszczególnych objawów depresji u osób badanych, różne technologie pomiaru metabolizmu.

Próby syntezy

Przedstawione wyniki badań stały się podstawą prób sformułowania hipotez dotyczących neuroanatomicznych i neuroczynnościowych przyczyn depresji.

Mayberg i wsp. [48] na podstawie przeprowadzonych badań przypisują istotną rolę w patogenezie depresji zwiększeniu się aktywności brzusznej części układu limbicznego (brzuszna część zakrętu obręczy, ciała migdałowe) oraz zmniejszeniu w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej. Struktury te są ze sobą powiązane poprzez liczne bezpośrednie i pośrednie połączenia neuronalne, które wywierają wzajemnie

hamujący wpływ. Zgodnie z tą hipotezą leki przeciwdepresyjne powodują normalizację funkcji mózgu poprzez zwiększenie hamującego wpływu wstępujących neuronów serotonergicznym na nadmiernie aktywne struktury brzusznej części układu limbicznego (brzuszna część zakrętu obręczy, ciała migdałowe), natomiast różne metody psychoterapii zmniejszają nasilenie objawów depresji poprzez zwiększenie hamującego działania struktur korowych na podkorowe części układu limbicznego.

Mary Phillips i wsp. [56] na podstawie wyników badań na zwierzętach, skutków uszkodzeń mózgu u ludzi oraz badań neuroobrazowych zaproponowali własną hipotezę, wg której regulacja procesów emocjonalnych odbywa się z udziałem dwóch systemów neuronalnych: (1) brzuszego, w którego skład wchodzi ciała migdałowe, wyspa, brzuszna część prądkowia, brzuszna część zakrętu obręczy (część podkolanowa), oraz (2) grzbietowego, który składa się z hipokampa, grzbietowej części zakrętu obręczy oraz grzbietowo-bocznej kory przedczołowej. Struktury brzuszne odpowiedzialne są za ocenę oraz identyfikację znaczenia emocjonalnego bodźca, za wywołanie odpowiedniej emocji, a także towarzyszących jej reakcji wegetatywnych, endokrynnych i motorycznych. Część grzbietowa natomiast bierze udział w uświadomieniu sobie stanu emocjonalnego i kontroli poprzednio opisanych procesów. Wyniki badań strukturalnych oraz czynnościowych mózgu wskazują, że depresja wiąże się ze zmniejszeniem objętości struktur układu brzuszego (ciała migdałowe i brzuszna część zakrętu obręczy) oraz zwiększeniem się ich aktywności. Skutkiem tego może być ograniczenie zakresu przeżywanego emocji do negatywnych i tendencja do ich wywoływania w odpowiedzi na bodźce obojętne. Natomiast struktury wchodzące w skład części grzbietowej, których objętość i aktywność są zmniejszone (hipokamp, grzbietowo-boczna kora przedczołowa), mają ograniczoną kontrolę nad częścią brzuszną. Efektem tego jest wystąpienie obniżonego nastroju, anhedonii i innych objawów depresji [57].

Powyższe dane stały się przesłanką zastosowania głębokiej stymulacji mózgu w leczeniu chorych na depresję lekooporną [58]. Jako miejsce stymulacji wybrano podkolanową część zakrętu obręczy. Badaniami objęto 6 chorych z objawami epizodu depresyjnego, u których wcześniejsze zastosowanie co najmniej 3 różnych metod leczenia depresji (leki przeciwdepresyjne, psychoterapia, elektrowstrząsy) nie spowodowało poprawy stanu psychicznego. Pierwsze efekty leczenia pojawiły się u wszystkich chorych już po włączeniu pierwszej stymulacji na sali operacyjnej. Po miesiącu stosowania stymulacji u 2 chorych stwierdzono odpowiedź terapeutyczną określoną jako zmniejszenie się nasilenia depresji o $\geq 50\%$ wg Skali Depresji Hamiltona. Po 2 miesiącach 5 chorych spełniało kryteria poprawy, natomiast na końcu badania, po 6 miesiącach – czterech. Metoda ta, choć kontrowersyjna, stanowi dowód trafności powyższych hipotez.

Zastosowanie nowoczesnych metod obrazowania mózgu w psychiatrii przybliżyło poznanie sieci struktur mózgowych, które odpowiedzialne są za regulację emocji. Ich dysfunkcja może spowodować wystąpienie objawów depresji. Przyczyny, które do tego prowadzą, obejmują interakcje czynników stresowych oraz uwarunkowań genetycznych, w efekcie których dochodzi do zaburzeń neuroprzekaznikowych.

Postuluje się, aby przy tworzeniu kolejnych edycji DSM i ICD wykorzystać wyniki tych badań. W ten sposób nowe systemy klasyfikacyjne opierałyby się na wiedzy

z zakresu genetyki, a także patofizjologii chorób psychicznych. W celu wyodrębnienia bardziej homogennych podtypów choroby podejmowane są próby określenia tzw. endofenotypów, które mają łatwiejsze do określenia podłoże genetyczne. W przypadku chorób afektywnych należą do nich między innymi wiek zachorowania (wczesny vs. późny), obraz kliniczny, obecność zaburzeń rytmów dobowych czy zaburzeń procesów poznawczych. Jednym z proponowanych biomarkerów zaburzeń afektywnych są zmiany struktury i funkcji mózgu. Mogłyby one być bardziej przydatne w wyjaśnieniu procesów patogenetycznych badanego zaburzenia, ale także stanowić czynnik predykcyjny odpowiedzi na różne metody leczenia. Badania randomizowane, których celem było porównanie metabolizmu glukozy w grupie chorych leczonych wenlafaksyną i za pomocą terapii poznawczej, wykazały, że w efekcie ich zastosowania następowały zmiany metabolizmu wspólne dla obu metod terapii, przeciwne oraz specyficzne – dla każdej z nich. Wyodrębnienie zmian metabolizmu, które związane były ze złą odpowiedzią na leczenie, stwarza nadzieję, że badania neuroobrazowe przyczynią się do identyfikacji biomarkerów pomocnych w procesie diagnostycznym i wyborze skutecznej terapii [59]. Dotyczy to szczególnie możliwości odróżnienia na ich podstawie depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej i dwubiegunowej u chorych, przed wystąpieniem stanu maniakalnego/hipomaniakalnego.

Wiele interesujących zagadnień związanych z patogenezą zaburzeń afektywnych nie zostało dotychczas wystarczająco wyjaśnionych i będzie z pewnością celem badań z zastosowaniem metod neuroobrazowania. Należą do nich następujące problemy:

1. Czy zmiany morfologiczne są czynnikiem ryzyka depresji, czy też są wobec niej wtórne?
2. Czy zmiany morfologiczne mają charakter progresywny w długim okresie obserwacji i jaki wpływ na te procesy wywiera leczenie za pomocą różnych metod?
3. Jaki jest związek dobowych wahań nasilenia objawów depresji z aktywnością struktur mózgu, w tym układu limbicznego?
4. Jaki jest wpływ czynników zaburzających rytmy okołodobowe na funkcje mózgu?
5. Jaki wpływ na funkcje mózgu w depresji mają leki o działaniu noradrenergicznym, (reboksetyna), dopaminergicznym (bupropion) i melatoninergicznym (agomelatyna)?
6. Badania markerów neuroobrazowych jako endofenotypów depresji.

Owocna może być próba integracji danych z badań oceniających strukturę (MRI), czynność (PET, fMRI), a także neurochemię mózgu (spektroskopia rezonansu jądrowego). Doskonalenie obecnie stosowanych metod badawczych, a także wprowadzenie nowych, jak na przykład obrazowanie tensora dyfuzji (*ang. DTI – diffusion tensor imaging*), czy obrazowanie zależne od dyfuzji (*ang. DWI – diffusion-weighted imaging*) otwierają nowe możliwości badań mózgowego podłoża depresji.

Анатомия депрессии в свете результатов исследований картины головного мозга

Содержание

Применение методов структурного функционального состояния картины головного мозга принесло значительный успех в понимании мозгового фона психических нарушений.

Задание. Заданием работы является представление результатов исследований с использованием магнитического ядерного резонанса позитронной эмиссионной томографии при аффективных болезнях. К наиболее часто описываемых структурных изменений при депрессивных рецидивирующих нарушениях принадлежат: уменьшенный объем предлобных долей мозга (глазничная часть, спиннолатеральной части и передней извилины пояса), гиппокамп и миндалевых ядер. С другой стороны, при аффективных нарушениях с двухполюсным течением болезни обнаружено уменьшение лобных долей, подколленной части извилины пояса, а также увеличение объема миндалевых ядер и полосатого тела. К причинам этих изменений причисляются гиперкортизолизм и нарушения регуляции нейрогенеза. Функциональные исследования с использованием позитронной эмиссионной томографии во время эпизода депрессии показали, уменьшение метаболизма в спиннолатеральной предлобной мозговой коре (часть спинной системы), а также рост в подколленной части извилины пояса миндалевых ядер, вентрикулярной части полосатого тела, (часть вентрикулярной системы), островок. При двухполюсной аффективной болезни найдено уменьшение метаболизма в спиннолатеральной части предлобной части коры головного мозга, а также увеличение метаболизма в миндалевых ядрах и таламусе. Приостановление симптомов депрессии при эффективном лечении связывается с нормализацией этих изменений. Структурные изменения, а также и функциональные в спинных и вентрикулярных структурах, которые отвечают за регуляцию эмоций, приводят к симптомам депрессии.

Anatomie der Depression im Lichte der Neuroimaging - Studien

Zusammenfassung

Die Anwendung der Methoden der strukturellen und funktionellen Hirn - Bildgebung verursachte einen bedeutenden Fortschritt beim Verstehen der hirnhängigen psychischen Störungen. Das Ziel der Arbeit ist die Darstellung der Ergebnisse der Studie mit der Anwendung der Kernspinnresonanz und Positronen-Emissions-Tomographie in den affektiven Krankheiten. Zu den meist beschriebenen strukturellen Veränderungen in den rezidiven depressiven Störungen gehören: verringertes Volumen der präfrontalen Lappen (orbitaler, dorsolateraler Teil und vorderer Gürtelwindung), Hippokampus und Mandelkörper. In den affektiven zweipoligen Störungen wurde nämlich die Verringerung der Stirnlappen, des poplitealen Teils des Gyngus cilguli und die Vergrößerung des Volumens der Mandelkörper und Striatum. Zu den Ursachen dieser Veränderungen gehört die Hyperkortisolemie und die Störungen der Regulation von Neurogenese. Die funktionellen Untersuchungen mit PET während einer depressiven Episode zeigten eine Verringerung von Metabolismus in der dorsolateralen präfrontalen Rinde (Teil des dorsalen Systems) und die Vergrößerung in dem poplitealen Teil des Gyngus cinguli, Mandelkörper, Insel, in dem ventralen Teil von Striatum (Teil des ventralen Systems). In der affektiven zweipoligen Krankheit wurde die Verringerung vom Metabolismus im dorsolateralen Teil der präfrontalen Rinde und die Vergrößerung in den Mandelkörpern und im Hippokampus festgestellt. Der Rückgang der Depressiesymptome nach der wirksamen Behandlung hängt mit der Normalisierung dieser Veränderungen zusammen. Die strukturellen und funktionellen Veränderungen in den dorsalen und ventralen Strukturen, die für die Regulation der Emotionen verantwortlich sind, verursachen die Symptome der Depression.

L'anatomie de la dépression à la lumière des techniques de l'imagerie médicale

Résumé

L'introduction des techniques de l'imagerie médicale structurale et fonctionnelle de la cervelle implique le signifiant progrès dans la connaissance des fondements neurobiologiques des troubles psychiques. Ce travail vise à présenter les résultats des recherches avec les techniques de IRM (Imagerie par Résonance Magnétique =MRI) et de PET=TEP (la Tomographie par Émission de Positron) dans les maladies affectives. Les anomalies structurales décrites plus souvent sont : volume diminué des lobes préfrontaux du cortex (partie : orbi frontale, dors latérale et antérieure cingulate),

d'hippocampe et d'amygdale. Dans les troubles affectifs bipolaires on note le plus souvent la diminution de : lobes préfrontaux, partie subgenuale préfrontale du cortex et l'augmentation du volume de l'amygdale et du striatum. On explique ces changements par la hypercortisimie chronique et par les troubles de la régulation de neurogenèse. Les examens avec la technique PET pendant l'épisode de la dépression (partie du système dorsale) et l'accroît du métabolisme de la partie subgenuale démontrent la diminution du métabolisme du cortex préfrontale dors latérale cingulate, d'amygdale, d'insula antérieure et de striatum ventral (partie du système ventrale). Dans la maladie affective bipolaire on note la diminution du métabolisme du cortex préfrontal, dors latéral et l'augmentation dans l'amygdale et dans le thalamus. La thérapie effective normalise ces anomalies. Les changements structuraux et fonctionnels des structures ventrales et dorsales qui sont responsables des émotions causent les symptômes de la dépression.

Piśmiennictwo

1. Burton R. *The anatomy of melancholy. Londyn 1621* (tekst dostępny na <http://www.gutenberg.org/etext/10800>)
2. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6 Auflage.* Leipzig: Barth; 1899.
3. Jacoby RJ, Levy R. *Computed tomography in the elderly. 3. Affective disorder.* Brit. J. Psychiatry 1980; 136: 270–275.
4. Rangel-Guerra RA, Perez-Payan H, Minkoff L, Todd. *Nuclear magnetic resonance in bipolar affective disorders.* Am. J. Neuroradiol. 1983; 4: 229–231.
5. Soares JC, Mann JJ. *The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies.* Biol. Psychiatry 1997; 41: 86–106.
6. Videbech P. *MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis.* Acta Psychiatr. Scand. 1997; 96: 157–168.
7. Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. *Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder.* Bipolar Disord. 2008; 10: 1–37.
8. Monkul ES, Malhi GS, Soares JC. *Mood disorders – review of structural MRI studies.* Acta Neuropsychiatr. 2003, 15: 368–380.
9. Videbech P, Ravnkilde B. *Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies.* Am. J. Psychiatry 2004; 161: 1957–1966.
10. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. *Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: A meta-analysis.* Am. J. Psychiatry 2004; 161: 598–607.
11. MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, Kmiecik LE, Easter PC, Taormina SP, Lynch M, Rose M, Moore GJ, Rosenberg DR. *Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder.* Biol. Psychiatry 2008; 63: 385–390.
12. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Möller HJ. *Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression.* Am. J. Psychiatry 2002; 159: 1112–1118.
13. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Möller HJ. *Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up.* J. Clin. Psychiatry 2004; 65: 492–499.
14. O'Brien J, Ames D, Chiu E, Schweitzer I, Desmond P, Tress B. *Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder: follow up study.* BMJ 1998; 317: 982–984.

15. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. *Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression*. Biol. Psychiatry 1999; 45: 1085–1098.
16. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. *Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder*. Cereb. Cortex. 2002; 12: 386–394.
17. Ongur D, Drevets WC, Price JL. *Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1998; 95: 13290–13295.
18. Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. *Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58: 545–553.
19. Cotter D, Hudson L, Landau S. *Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia*. Bipolar Disord. 2005; 7: 358–369.
20. Chana G, Landau S, Beasley C, Everall IP, Cotter D. *Two-dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: evidence for decreased neuronal somal size and increased neuronal density*. Biol. Psychiatry 2003; 53: 1086–1098.
21. Bezchlibnyk YB, Sun X, Wang JF, MacQueen GM, McEwen BS, Young LT. *Neuron somal size is decreased in the lateral amygdalar nucleus of subjects with bipolar disorder*. J. Psychiatry Neurosc. 2007; 32: 203–210.
22. Hamidi M, Drevets WC, Price JL. *Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes*. Biol. Psychiatry 2004; 55: 563–569.
23. Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. *Neuroendocrine regulation in depression I. Limbic system-adrenocortical dysfunction*. Arch. Gen. Psychiatry 1976; 33: 1039–1044.
24. Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukush DK, Gallagher TF. *Disrupted 24 hour patterns of cortisol secretion in psychotic depressives*. Arch. Gen. Psychiatry 1973; 28: 19–24.
25. Brown ES, Rush AJ, McEwen BS. *Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders*. Neuropsychopharmacol. 1999; 21: 474–484.
26. Sapolsky RM. *Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders*. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 925–935.
27. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. *Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression*. J. Neurosc. 1999; 19: 5034–5043.
28. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. *Untreated depression and hippocampal volume loss*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 1516–1518.
29. McKittrick CR, McEwen BS. *Regulation of serotonergic function in the CNS by steroid hormones and stress*. W: Stone TW, red. *CNS neurotransmitters and neuromodulators: neuroactive steroids*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996, s. 37–76.
30. McEwen BS. *Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus*. Mol. Psychiatry 1997; 2: 255–262.
31. McEwen BS, Olié JP. *Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine*. Mol. Psychiatry 2005; 10: 525–537.
32. Kasper S, McEwen BS. *Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine*. CNS Drugs 2008; 22: 15–26.
33. Banasr M, Soumier A, Hery M, Mocaër E, Daszuta A. *Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis*. Biol. Psychiatry 2006; 59: 1087–1096.
34. Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, Staib LH, Charney DS, Bremner JD. *Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment*. Biol. Psychiatry 2004; 56: 101–112.

35. Duman RS, Monteggia LM. *A neurotrophic model for stress-related mood disorders*. Biol. Psychiatry 2006; 59: 1116–1127.
36. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S. *Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001; 299: 401–407.
37. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. *Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients*. Psychiatry Res. 2002; 109: 143–148.
38. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. *Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders*. Bipolar Disord. 2008; 10: 95–100.
39. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, del Debbio A, Bianchi C, Mannari C, Martini C, da Pozzo E, Schiavi E, Mariotti A, Roncaglia I, Palla A, Consoli G, Giovannini L. *Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments*. J. Affect. Disord. 2008; 105: 279–283.
40. Frodl T, Schüle C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, Bottlender R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. *Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2007; 64: 410–416.
41. Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, Baghai T, Rujescu D, Leinsinger G, Bottlender R, Schüle C, Zwanzger P, Engel RR, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ. *Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61: 177–183.
42. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. *Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI*. Neuroim. 2002; 16: 331–348.
43. Baxter LR Jr., Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM. *Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders: studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F18*. Arch. Gen. Psychiatry 1985; 42: 441–447.
44. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. *Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1989; 46: 243–250.
45. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. *A functional anatomical study of unipolar depression*. J. Neurosc. 1992; 12: 3628–3641.
46. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. *Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels*. Pharmacol. Biochem. Behav. 2002; 71(3): 431–447.
47. Drevets WC. *Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression*. Ann. NY Acad. Sc. 1999; 29, 877: 614–637.
48. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. *Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 675–682.
49. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. *The functional neuroanatomy of the placebo effect*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 728–737.
50. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, Hackett E, Trentary M, Abel L, Reynolds H. *Effects of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder*. Biol. Psychiatry 1997; 41: 15–22.
51. Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, Huang SC, Wu HM, Maidment K, Baxter LR Jr. *Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine*. Psychiatry Res. 1999; 91: 127–139.

52. Kennedy SH, Evans KR, Krüger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, Arifuzzman AI, Houle S, Vaccarino FJ. *Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression*. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 899–905.
53. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H. *Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy*. Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61: 34–41.
54. Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S, Phelps ME, Huang S-Ch, Wu H-M, Ho ML, Au SC, Maindment K, Baxter LR. *Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 57: 631–640.
55. Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R. *Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58: 641–648.
56. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. *Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 504–514.
57. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. *Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 515–528.
58. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Neuron. 2005; 45: 651–660.
59. Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV, Lau MA, Bieling PJ, McIntyre RS, Mayberg HS. *Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial*. Am. J. Psychiatry 2007; 164: 778–788.

Adres: Klinika Psychiatrii Dorosłych UM
60-573 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 16.04.2008
Zrecenzowano: 10.05.2008
Przyjęto do druku: 10.07.2008