

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской Академии Наук

Научный доклад об основных результатах подготовленной
научно-квалификационной работы (диссертации)

**МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТТЕРНОВ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИКОЙ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

Печатникова Валерия Антоновна

30.06.01 – Фундаментальная медицина

03.03.01 - Физиология

Научные руководители:

Станжевский Андрей Алексеевич, д.м.н.
Алексеева Ольга Сергеевна, к.б.н.

ИЭФБ РАН
Санкт-Петербург
2020

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

На сегодняшний день применение методов нейровизуализации для оценки церебральной перфузии широко используется в исследовательской и клинической практике для диагностики грубых нарушений кровотока, таких как острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, неоангиогенных процессов различной этиологии, в оценке компрессионных воздействий объемных образований и при планировании оперативных вмешательств. В связи с постоянным улучшением методов перфузии и алгоритмов последующей обработки получаемых результатов, становится возможным использовать этот инструмент для изучения минимальных изменений церебральной перфузии, возникающих при развитии психических заболеваний.

В настоящее время широко доступны и повсеместно используются такие нейровизуализационные методики, как компьютерно-томографическая перфузия, магнитно-резонансная динамическая перфузия и магнитно-резонансная перфузия с использованием меченых артериальных спинов (ASL), позволяющие вычислить количественные параметры церебральной перфузии: относительный мозговой кровоток (rCBF), относительный объем церебральной крови (rCBV), среднее время прохождения (MTT) и время до пика (TTP) [15]. Измерение этих параметров позволяет оценить объем церебральной перфузии, однако имеющиеся паттерны для ее оценки не применимы к пациентам с клиникой психоневрологических расстройств, как из-за сглаженной картины на фоне приема фармакологических препаратов, так и из-за индивидуальных и возрастных особенностей [18]. Для диагностики сопутствующих факторов, влияющих на параметры церебральной перфузии, целесообразно оценивать морфометрические показатели объема серого и белого вещества, а также биохимические показатели крови методом иммуноферментного анализа BDNF, IGF-I, VEGF, как наиболее значимые при оценке церебральной перфузии [12].

Полиэтиологические заболевания, к которым относятся психические заболевания, характеризуются сложной полисимтоматической картиной, которую сложно объективно стадировать и классифицировать, поэтому комбинация биохимических, морфометрических и методов нейровизуализации способствует тому, чтобы в должной мере отражать физиологическое состояние исследуемого объекта.

За последнее десятилетие отмечается значительный прогресс методов постобработки перфузионной магнитно-резонансной томографии. Неинвазивные бесконтрастные методы ASL перфузии стали достаточно популярны в исследованиях психоневрологических расстройств, таких как шизофрения, депрессия, болезни Альцгеймера и Паркинсона, а также при изучении острых и хронических нейротоксических состояний. Однако перфузионная визуализация еще не включена в диагностические критерии психоневрологических расстройств. Несмотря на это, методы МРТ перфузии активно используются при научных исследованиях. По мере того, как эта молодая методика продолжает совершенствоваться, а научные исследования демонстрируют корреляцию между измеренными нарушениями перфузии, нарушениями микроциркуляции и нейропсихиатрической симптоматикой, включение такого исследования в диагностические критерии для определенных психических заболеваний становится все более вероятным [16].

Дефицит нейротрофических факторов в результате снижения перфузионных параметров вещества головного мозга неотвратимо приводит к нейродегенеративным процессам, оценить которые позволяет морфометрическое исследование. Магнитно-резонансная воксель-базированная морфометрия включает в себя повоксельное сравнение плотности серого вещества между исследуемым субъектом и референсным значением. Процедура включает в себя пространственную нормализацию и сегментирование магнитно-резонансных изображений в одно стереотаксическое пространство с последующим построением карт поверхности и сегментированием анатомических областей и структур.

Показано, что существуют морфометрические отличия в структуре

головного мозга у пациентов с клиникой аффективного расстройства и у пациентов с установленным диагнозом «шизофрения». Однако, классификация этих изменений затруднена из-за субъективного диагностического подхода в выборке пациентов. Поэтому в данной работе основной акцент будет ориентирован на пациентов с синдромом Кандинского-Клерамбо в разных стадиях развития данного синдрома, как основным фактором установки диагноза «шизофрения».

Синдром Кандинского-Клерамбо или синдром психического автоматизма - это психопатологический синдром, который считается типичным признаком параноидальной шизофрении и характеризуется псевдогаллюцинациями, манией контроля, трансляцией мыслей и внедрением мыслей внешней силой. Синдром также характеризуется иллюзией того, что пациент находится под контролем внешнего источника. Синдром Кандинского-Клерамбо назван так в честь Виктора Кандинского и Гаэтана Гатиана де Клерамбо. Виктор Кандинский (1849–1889), русский психиатр, был первым, кто описал синдром психического автоматизма на основе собственных субъективных личных переживаний во время психотического эпизода. Синдром Кандинского-Клерамбо малоизвестен и используется в основном российскими, французскими и немецкими психиатрами.

Синдром Кандинского-Клерамбо, впервые проявившийся во взрослом возрасте, изучался у больных шизофренией. На основе клинических проявлений психоза и особенностей острых делириозных нарушений в его структуре, выделено 3 клинических варианта острого синдрома психического автоматизма, различающиеся по типу реакции. Первый вариант – параноидальный, второй - по закономерностям эндогенного пароксизма в картине острого сенсорного делирия и третий вариант - по механизму обострения хронического делирия, входящего в структуру острого интерпретативного делирия. В основе дифференциации лежат разные типы бредовых нарушений, в структуре которых формируется синдром. Соответственно, было выделено 4 типа состояний: 1. развивающиеся в сочетании с интерпретативно-систематизированными иллюзиями; 2.

интерпретационные несистематизированные заблуждения; 3. острый фантастический парафренический бред; 4. острые чувственные иллюзии [8].

Таким образом, симптоматика синдрома Кандинского-Клерамбо является основой отбора пациентов для исследования магнитно-резонансных изображений, перфузионных и морфометрических параметров головного мозга.

В течение многих десятилетий основной задачей, поставленной перед методами лучевой диагностики, была оценка морфологического строения исследуемых тканей, поиск морфологических паттернов патологических состояний и расширение диагностических возможностей методов. В магнитно-резонансной томографии интерес к функциональным методам был особенно актуален. Появление функциональных методов оценки исследуемых тканей стало возможным с созданием первых парамагнитных контрастных препаратов, а возможность получения данных о периферической перфузии, путем оценки характера накопления контрастного препарата была впервые использована в начале 1990-х годов [11].

В эти годы развитие фармакологии в области контрастных веществ и технические возможности МРТ повысили точность и информативность МРТ с контрастным усилением (CE-MRI) при диагностике различных патологий. Сегодня CE-MRI является общепризнанным инструментом диагностической визуализации во всем мире.

Использование расширенных методик в магнитно-резонансной томографии позволило включить в исследовательскую практику сложные многокомпонентные системы для постобработки полученных данных, а научно-технический прогресс позволил использовать эти системы повсеместно в клинической практике.

Методика визуализации перфузии ЦНС была впервые описана в экспериментальной модели на крысе, где был определен объем церебральной крови и церебральный кровоток в 1988 г. [19]. В течение следующего десятилетия перфузионная визуализация уже широко использовалась для исследования сниженной перфузии мозговой ткани у пациентов на фоне

ишемии, что было неразличимо на T2-ВИ [20].

Кинетические параметры перфузионной последовательности, такие как относительный церебральный кровоток (rCBF) и относительный объем церебральной крови (rCBV), были определены, количественно оценены и подтверждены в сравнении с установленными методами, такими как однофотонная эмиссионная КТ [21]. Последовательности перфузии в настоящее время широко включены в протоколы МРТ для количественной оценки степени ишемии и гипоперфузии ткани с возможностью оптимизации реперфузионной терапии [11].

Цель исследования

Целью нашего исследования является сопоставление паттернов тканевой перфузии с морфометрическими показателями у пациентов с клиникой психических расстройств и пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить состояние тканевой перфузии основных артериальных бассейнов большого мозга по данным карт скорости (CBF), объема (CBV) и времени (TTP) кровотока при магнитно-резонансной динамической перфузии и магнитно-резонансной перфузии с использованием меченых артериальных спинов, у больных с клиникой психических расстройств, таких как деменция, аффективное расстройство и галлюцинаторно-параноидный синдром.
2. Оценить показатели магнитно-резонансной воксельной морфометрии у больных с клиникой психоневрологических расстройств.
3. Определить влияние фармакологической коррекции психических расстройств на состояние тканевой перфузии головного мозга на основании изменений показателей скорости (CBF), объема (CBV) и времени (TTP) кровотока при перфузионной магнитно-резонансной томографии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Сравнительный мета-анализ данных, полученных в результате магнитно-резонансной перфузии и магнитно-резонансной воксельной морфометрии позволит систематизировать диагностические критерии у пациентов со сложной клинической картиной, позволяя назначить необходимую поддерживающую терапию. Различные нейровизуализационные биомаркеры, используемые нами в данной работе, позволяют идентифицировать паттерны морфологических изменений, позволяя дифференцировать шизофрению от аффективного расстройства на ранних стадиях у пациентов с первыми эпизодами психоза.

Основываясь на анализе современной литературы, посвященной данной проблеме, можно говорить о том, что большинство научных работ базируются на нозологической классификации психиатрических заболеваний и оценке состояния по шкалам, которые не в полной мере отражают клиническую картину основного заболевания. В нашей работе мы подошли к формированию групп больных, опираясь на структуру психиатрического синдрома, что позволило оценивать динамику развития болезни.

Положения, выносимые на защиту

1. Состояние тканевой перфузии основных артериальных бассейнов большого мозга по данным карт скорости (CBF), объема (CBV) и времени (TTP) кровотока при магнитно-резонансной динамической перфузии и магнитно-резонансной перфузии с использованием меченых артериальных спинов имеют статистически значимое отличие в лобных долях у пациентов с клиникой нейропсихических расстройств.

2. Показатели магнитно-резонансной воксельной морфометрии у больных с клиникой расстройств личности имеют статистически значимое отличие от пациентов контрольной группы в основном по параметрам объема серого и белого вещества, а также по показателям объема височных и лобных долей головного мозга.

3. Продолжительная фармакологическая коррекция психических расстройств сопутствует репаративным изменениям на состояние тканевой перфузии головного мозга на основании изменений показателей скорости (CBF), объема (CBV) и времени (TTP) кровотока при перфузионной магнитно-резонансной томографии.

Личный вклад автора

Все экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор проводил статистическую обработку полученных данных, осуществлял их анализ и обобщение, принимал участие в подготовке публикаций по материалам работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было обследовано 10 пациентов с синдромом Кандинского-Клерамбо и с клиникой расстройств настроения (5 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 20 до 50 лет). Средний возраст больных составил 34,2 года. В группу контроля (ГК) будут включены не менее 50 человек, сопоставимые по возрасту ($35,1 \pm 6,0$ лет) с пациентами, страдающими клиникой психоневрологических расстройств. Наличие опухолевого поражения головного мозга, сосудистой мальформации, а также различных заболеваний (черепно-мозговая травма, системные заболевания) являлось критерием исключения из исследования.

Диагностирование синдрома Кандинского-Клерамбо и аффективного расстройства основывался на общепринятых клинических критериях.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica for Windows 95/NTv. Достоверность оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Для морфометрической оценки объема коры и других структур головного мозга использовались T1-взвешенные изображения (FE) с толщиной среза 1 мм. Исследования головного мозга пациента осуществляли на магнитно-резонансом томографе Toshiba Vantage Titan с напряженностью магнитного поля 3,0 Т. Обработку полученных томограмм выполняли с помощью программного обеспечения FreeSurfer 7 (сайт: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), последовательно производя поэтапную сегментацию структур головного мозга; нормализацию изображений обследуемых пациентов путем создания стандартного образца (шаблона) с применением жесткой аффинной и нелинейной трансформации (деформации или искривления изображений для 3D-обработки) с использованием техники кластерного анализа, построения трехмерных карт поверхности, исчисления объема белого и серого вещества сегментированных участков.

В результате обработки МР-изображений был получены количественные показатели серого и белого вещества коры и других структур головного мозга.

Для оценки церебральной перфузии использовали T2-взвешенные изображения (FE) в аксиальной плоскости с внутривенным болюсным введением парамагнитного контрастного препарата «Дотарем» в объеме 15 мл. При проведении МР-перфузии определяли следующие показатели:

- объем мозгового кровотока (cerebral blood Volume – CBV);
- среднее время прохождения контрастного вещества (mean transit time – МТТ);
- скорость мозгового кровотока (cerebral blood flow – CBF);
- время до пика (time to peak – ТТР).

Полученные данные обрабатывали с помощью постпроцессорной программы NordicIce (NordicNeuroLab) которая включала в себя построение карт мозгового кровотока (МТТ, ТТР, CBV, CBF) и расчет относительных (relative – r) показателей мозгового кровотока: МТТ, rТТР, rCBV, rCBF=rCBV/М.

Методы пост-обработки

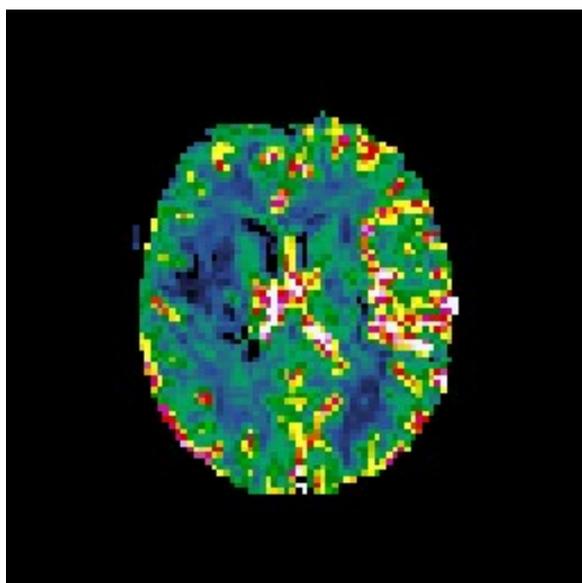
На сегодняшний день существует несколько доступных инструментов для оценки морфометрических показателей в структуре головного мозга. Наиболее применяемые варианты включают FreeSurfer, оценку структурных изображений с нормализацией поперечного сечения атрофии (SIENAX) и статистическое параметрическое картирование (SPM). Это программное обеспечение может автоматически предварительно обрабатывать и сегментировать T1-взвешенные изображения мозга. FreeSurfer требует больших вычислительных ресурсов и основан на комбинированной объемной и поверхностной сегментации, направленной на уменьшение влияния частичного объема на извилистую форму кортикальной ленты [5]. FreeSurfer использует подход, основанный на шаблонах, чтобы обеспечить детальное разделение и сегментацию коры и подкорковых структур. SIENAX, входящая в состав библиотеки программного обеспечения FMRIВ (FSL), в вычислительном отношении менее требовательна, но обеспечивает только измерения валовых объемов ткани (WM, GM и CSF) [9]. FSL-SIENAX основана на зарегистрированных в Монреальском неврологическом институте 152

шаблонах для снятия черепа и выполняет сегментацию на основе интенсивности МР-сигнала; шаг сканирования определяет коэффициент масштабирования, который можно использовать при нормализации изображений. SPM основан на нелинейной регистрации вещества головного мозга в матрице и сегментирует ткани мозга путем для дальнейшего построения объемных вокселей [1]. Computational Anatomy Toolbox (SPM-CAT) - это расширение для SPM, сегментация которого основана на пространственной интерполяции, удалении шума, дополнительных этапах аффинной регистрации, локальной коррекции интенсивности, адаптивной сегментации и частичной сегментации объема [7]. Как и FSL-SIENAX, методы на основе SPM менее требовательны к вычислительным ресурсам по сравнению с FreeSurfer и обеспечивают только общие показатели объема мозговой ткани.

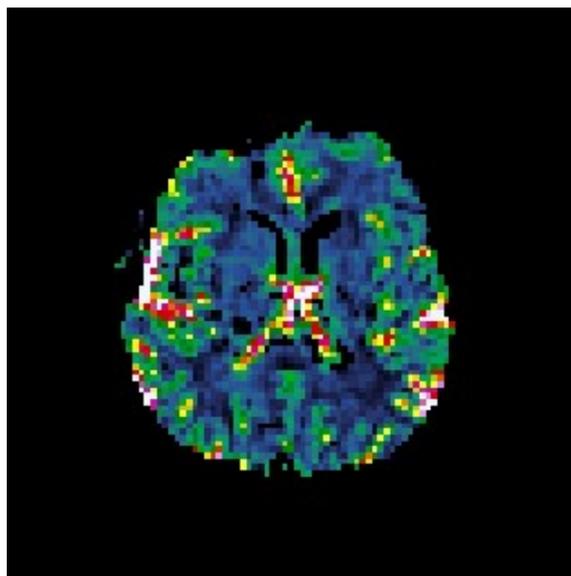
FreeSurfer — это набор мощных инструментов, обеспечивающих обширный и автоматизированный анализ ключевых функций человеческого мозга, включающий в себя объемную сегментацию большинства макроскопически видимых структур мозга [4], сегментацию подполей гиппокампа [10], выравнивание между субъектами на основе паттернов кортикального суммирования [6], сегментацию пучков белого вещества с использованием диффузной МРТ, дифференцировку структур складчатости коры [3], оценку архитектурных границ по данным *in vivo* [17], картирование толщины коркового серого вещества и реконструкцию моделей поверхности коры головного мозга человека [2][6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. При построении карт мозгового кровотока наблюдалось значимое отличие у пациентов из групп галлюциноза, по сравнению с пациентами контрольной группы по данным карт скорости (CBF), объема (CBV) и времени (TTP) кровотока (рис.1).



а



б

Рис. 1. Карты скорости мозгового кровотока (CBF) с очевидной разницей скорости кровоснабжения лобных и теменных долей полушарий головного мозга у пациента без клиники психоневрологических расстройств (а) и у пациента с установленным синдромом Кандинского-Клерамбо, принимающим нейролептическую терапию (б).

Показанные на рис. 1 изменения скорости мозгового кровотока у пациентов с различной этиологией могут быть обусловлены приемом нейролептиков, однако, наряду с этим, при магнитно-резонансной воксельной морфометрии определяются также и существенные различия в измеряемом объеме серого и белого вещества преимущественно в лобных и теменных долях полушарий головного мозга.

2. У пациентов с патологией острого галлюциноза отмечается выраженное уменьшение объема коры головного мозга и белого вещества, по сравнению таковым у пациентов с аффективными нарушениями и хроническим галлюцинозом (рис. 2).

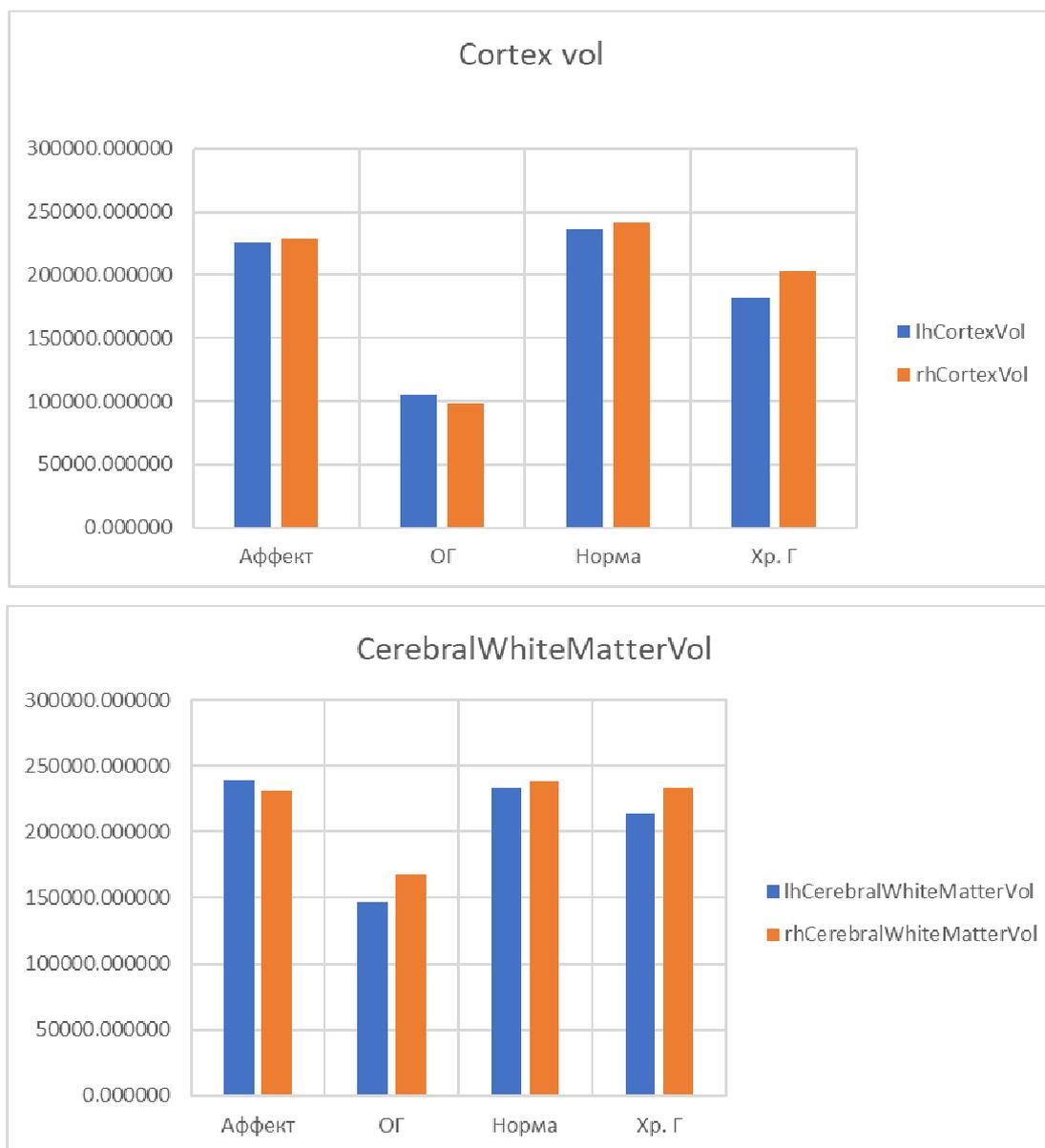


Рис. 2. Соотношение объема коры и белого вещества головного мозга пациентов с острым галлюцинозом.

На рис. 2 отмечается выраженное уменьшение как объема коры головного мозга, так и белого вещества у пациентов с диагностированным острым галлюцинозом, механизм возникновения которого при органическом поражении

головного мозга можно объяснить с позиций нейробиологических теорий. Так, наиболее известная модель предложена F.A. Middleton и P.L. Strick [13] и Müri R.M. [14], где основное значение придается снижению тормозных влияний на нижнюю височную кору и затылочную кору в связи с дисфункцией петли базальных ганглиев. Это приводит к изменениям зрительного восприятия и возникновению зрительных галлюцинаций.

3. При проведении магнитно-резонансной томографии у группы пациентов с хроническими галлюцинозами отмечается снижение объема височных долей головного мозга (рис. 3-4).

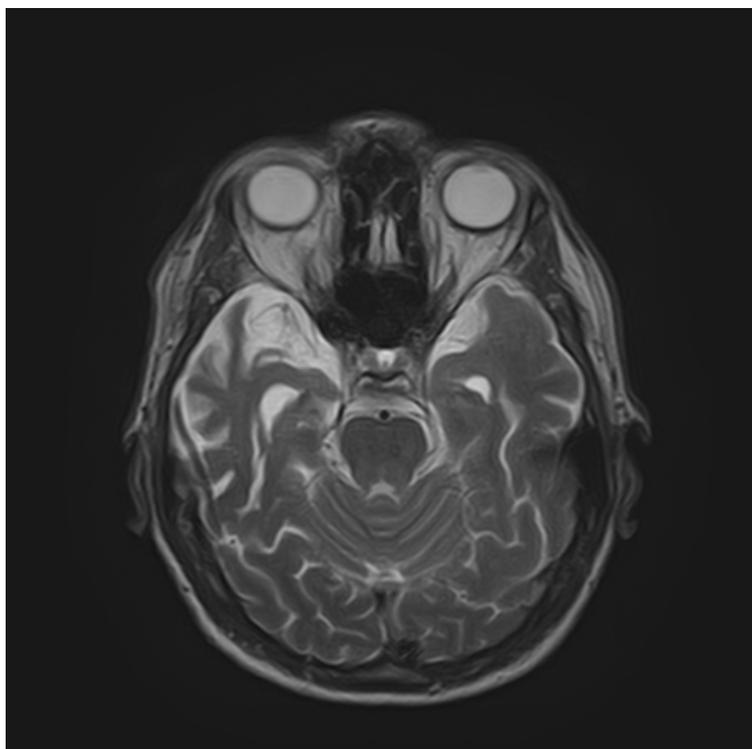


Рис. 3
Пациент В. Группа хронического галлюциноза

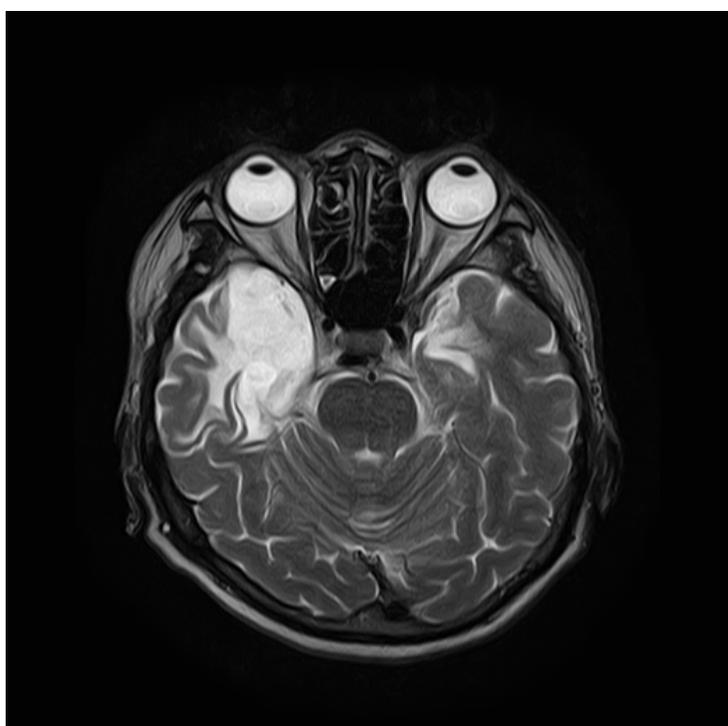


Рис. 4
Пациент Д. Группа хронического галлюциноза

За время динамического наблюдения за группой пациентов с хроническим галлюцинозом отмечается также постепенное снижение показателей объема субкортикального серого вещества полушарий головного мозга (рис. 5),

преимущественно в височных долях полушарий головного мозга.

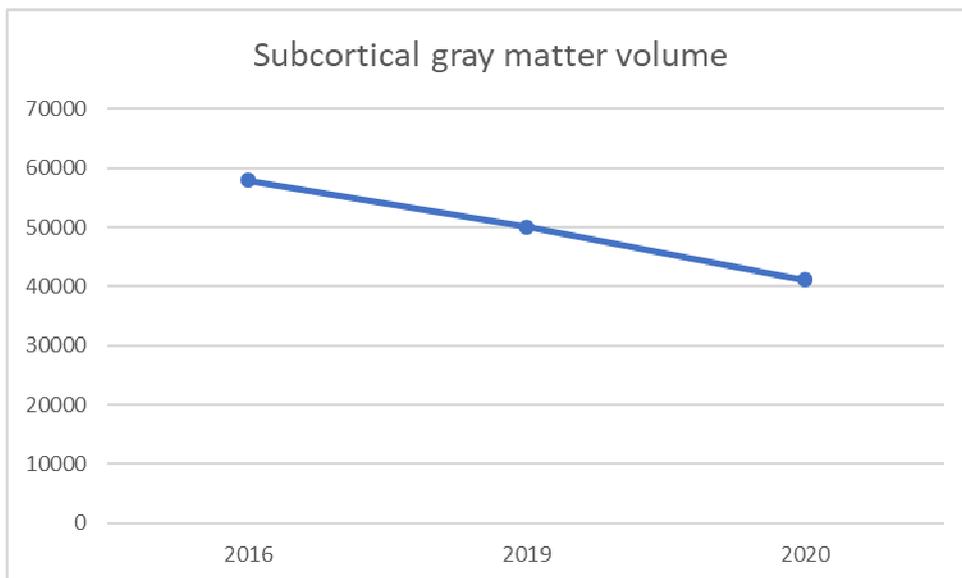


Рис. 5
Динамика показателей объема субкортикального серого вещества головного мозга у пациента с хроническим галлюцинозом.

ВЫВОДЫ

1. Изучение состояния тканевой перфузии основных артериальных бассейнов большого мозга по данным карт скорости (CBF), объема (CBV) и времени (TTP) кровотока при магнитно-резонансной динамической перфузии и магнитно-резонансной перфузии с использованием меченых артериальных спинов, у больных с клиникой психических расстройств (деменция, аффективное расстройство, галлюцинаторно-параноидальный синдром) показало наличие влияния скорости и объема кровотока в веществе головного мозга на формирование клиники психоневрологических расстройств. Согласно полученным данным, у пациентов с синдромом Кандинского-Клерамбо с хроническим галлюцинозом отмечается достоверное снижение перфузионных параметров головного мозга. В группе острого галлюциноза полученные данные неоднозначны и требуют дальнейшей аналитической оценки.
2. Оценка показателя магнитно-резонансной воксельной морфометрии у больных с клиникой психоневрологических расстройств позволила выявить значительное снижение объема коры и белого вещества полушарий головного мозга у пациентов с симптомами острого галлюциноза. При хроническом галлюцинозе у пациентов в ходе динамического наблюдения отмечалось равномерное снижение объема субкортикального серого вещества височных долей.
3. Анализ параметров перфузии ткани мозга у пациентов с клиникой психических расстройств показал существенные различия с таковыми на фоне приема нейролептиков. Отмечено снижение скорости и объема церебральной перфузии в группе пациентов, продолжающих прием нейролептиков.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Спири́н А.Л., Трашкoв А.П., Цыган Н.В., Васильев А.Г., **Печатникова В.А.** Артеменко М.Р. Супратенториальные внутримозговые кровоизлияния: патофизиологические аспекты и тактика лечения (обзор литературы). // Педиатр. 2015. Том 6. № 1. С. 96-104.
2. Трашкoв А.П., Верлов Н.А, Цыган Н.В., **Печатникова В.А.**, Артеменко М.Р., Спири́н А.Л. Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы диагностики и лечения. // Педиатр. 2015. Т. 6. № 4. С. 75-84.
3. Гуменная М.А., Трашкoв А.П., Цыган Н.В., **Печатникова В.А.**, Верлов Н.А., Артеменко М.Р. Особенности патогенеза глобального и локального нарушения церебральной перфузии в эксперименте. // Международный Конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта. Материалы Конгресса. СПб.: ООО «Буки-Веди». 2017. С. 497-498
4. **Печатникова В.А.** Трашкoв А.П., Зелененко М.А., Верлов Н.А., Чиж Г.А., Хотин М.Г., Васильев А.Г. Возможности визуализации при воспроизведении экспериментальных онкологических моделей у мелких лабораторных животных (обзор литературы). // Педиатр. 2018. Т. 9. № 4. С. 105-112.

Список литературы

1. Ashburner J., Friston K. J. Unified segmentation // NeuroImage. 2005. № 3 (26). С. 839–851.
2. Dale A. M., Fischl B., Sereno M. I. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction // NeuroImage. 1999. № 2 (9). С. 179–194.
3. Desikan R. S. [и др.]. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest // NeuroImage. 2006. № 3 (31). С. 968–980.
4. Fischl B. [и др.]. Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain // Neuron. 2002. № 3 (33). С. 341–355.
5. Fischl B. FreeSurfer // NeuroImage. 2012. Т. 62. № 2. С. 774–781.
6. Fischl B., Sereno M. I., Dale A. M. Cortical surface-based analysis: II. Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system // NeuroImage. 1999. № 2 (9). С. 195–207.
7. Gaser C., Dahnke R. CAT-A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of

Structural MRI Data 2016.

8. Hayk S. Arakelyan Kandinsky-Clérambault Syndrome [Электронный ресурс]. URL: https://www.researchgate.net/publication/341700361_Kandinsky-Clérambault_Syndrome (дата обращения: 16.09.2020).

9. Jenkinson M. [и др.]. Review FSL // *NeuroImage*. 2012. № 2 (62). С. 782–790.

10. Leemput K. Van [и др.]. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI // *Hippocampus*. 2009. № 6 (19). С. 549–557.

11. Lohrke J. [и др.]. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives // *Advances in Therapy*. 2016. Т. 33. № 1. С. 1–28.

12. Maass A. [и др.]. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults // *NeuroImage*. 2016. (131). С. 142–154.

13. Middleton F. A., Strick P. L. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function // *Science*. 1994. № 5184 (266). С. 458–461.

14. Müri R. M. [и др.]. The role of the right medial temporal lobe in the control of memory-guided saccades // *Experimental Brain Research*. 1994. № 1 (101). С. 165–168.

15. Peruzzo D. [и др.]. The impact of schizophrenia on frontal perfusion parameters: A DSC-MRI study // *Journal of Neural Transmission*. 2011. № 4 (118). С. 563–570.

16. Théberge J. Perfusion magnetic resonance imaging in psychiatry // *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2008. № 2 (19). С. 113–130.

17. Thomas Yeo B. T. [и др.]. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity // *Journal of Neurophysiology*. 2011. № 3 (106). С. 1125–1165.

18. Vasic N. [и др.]. Baseline brain perfusion and brain structure in patients with major depression: A multimodal magnetic resonance imaging study // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2015. № 6 (40). С. 412–421.

19. Villringer A. [и др.]. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: Contrast due to magnetic susceptibility effects // *Magnetic Resonance in Medicine*. 1988. № 2 (6). С. 164–174.

20. Warach S., Dashe J. F., Edelman R. R. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: A preliminary analysis // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1996. № 1 (16). С. 53–59.

21. Wirestam R. [и др.]. Absolute cerebral blood flow measured by dynamic susceptibility contrast MRI: a direct comparison with Xe-133 SPECT // Magma: Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine. 2000. № 2 (11). С. 96–103.