Изменения ЭЭГ и времени реакции в процессе терапии апатической депрессии

Д.б.н., проф., зав. лаб. А.Ф. ИЗНАК, к.б.н., ст.н.с. Е.В. ИЗНАК, мл.н.с. С.А. СОРОКИН

Changes in EEG and reaction time in the treatment of apathic depression

A.F. IZNAK, E.V. IZNAK, S.A. SOROKIN

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Целью настоящего исследования было выявление нейрофизиологических коррелятов динамики функционального состояния головного мозга больных 20—51 года с апатической депрессией в процессе терапии. Анализировали спектральные параметры фоновой электроэнцефалографии (ЭЭГ) и латентные периоды простой сенсомоторной реакции и реакции двухальтернативного выбора на слуховые стимулы. На этапе выраженного улучшения клинического состояния у пациентов отмечена сложная перестройка пространственно-частотной структуры ЭЭГ, включающая ЭЭГ-признаки усиления тормозных процессов (в виде увеличения спектральной мощности медленноволновой дельта-, тета-1- и тета-2-активности) преимущественно в лобных, центральных и височных зонах правого полушария, ЭЭГ-признаки снижения активации височных областей (в виде снижения спектральной мощности бета-активности, особенно в правом полушарии), а также ЭЭГ-признаки повышения активации передних областей коры левого полушария головного мозга со стороны возбуждающих ретикулярных структур ствола (в виде увеличения спектральной мощности бета-активности в левой лобной и центральной зонах). Уменьшились также средние значения латентных периодов простой сенсомоторной реакции и реакции двухальтернативного выбора. Полученные данные согласуются с современными представлениями о преимущественной роли правого полушария в регуляции отрицательных эмоций и в патогенезе депрессии.

Ключевые слова: *апатическая депрессия, ЭЭГ, сенсомоторные реакции, межполушарные отношения.*

The aim of the study was to reveal changes in the brain's functional state of patients with apathic depression, aged 20—51 years, during the treatment. Spectral parameters of background EEG as well as latencies of simple sensorimotor reaction and of two-alternative choice reaction to auditory stimuli have been analyzed. The complex reorganization of EEG spatial-frequency structure at the stage of pronounced clinical improvement was noticed. It included the EEG signs of the facilitation of inhibitory processes (seen as the increase of slow wave delta, theta-1 and theta-2 spectral power) mainly in frontal, central and temporal areas of the right hemisphere; the EEG signs of decreased activation of temporal areas (seen as the decrease of beta spectral power mainly in the right hemisphere), as well as the EEG signs of increased activation of anterior cortical areas by excitatory brain stem reticular structures (seen as the increase of beta spectral power in left frontal and central zones). The mean values of latencies of both simple sensorimotor reaction and of two-alternative choice reaction have been decreased as well. The data obtained are in line with contemporary views on the predominant role of the right hemisphere in the regulation of negative emotions and in the pathogenesis of depression.

Key words: *apathic depression, EEG, sensorimotor reactions, interhemispheric relations.*

Проблема депрессии является одной из ведущих в современной клинической и биологической психиатрии. Распространенность этого заболевания среди населения, по данным разных авторов [15], составляет от 3 до 17%, риск их развития в течение жизни — 16—17%, что определяет его социальное и экономическое бремя [18].

Значительную долю (12—19% случаев) депрессивных расстройств составляют апатические депрессии, причем число заболевших ими с каждым годом увеличивается. Снижение уровня побуждений и всех видов психической активности ведет к значительному снижению работоспособности пациентов, нарушению их социальной адаптации и бытового уклада вплоть до невозможности самообслуживания. Проблема апатических депрессий актуальна еще и потому, что они распространены во всех возрастных группах и довольно часто имеют тенденцию к длительному течению. В этих случаях их картина приближается к таковой при затяжных, или хронических, депрессиях. Однако симптоматика апатических депрессий близка по психопатологическим проявлениям и к картине негативных изменений, присущих процессуальным эндогенным заболеваниям, нейролептическим депрессиям и иногда психоорганическому синдрому, что затрудняет их дифференциальную диагностику.

При изучении апатической депрессии наряду с психопатологической оценкой состояния используют дополнительные параклинические методы, в том числе неинвазивные инструментальные нейрофизиологические и психофизиологические методы: количественную электроэнцефалографию и анализ латентных периодов сенсомоторных реакций [5, 6, 8—10, 14, 16]. Такой подход позволяет оценить динамику терапии, проследить взаимосвязь меж-

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: iznak@inbox.ru

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:7:49

ду изменением клинической картины и нейрофизиологическими механизмами формирования этих изменений.

Цель исследования — выявление нейрофизиологических коррелятов динамики функционального состояния головного мозга пациентов в процессе терапии апатической депрессии с использованием клинических, нейро- и психофизиологических методов.

Материал и методы

Исследование проводилось с соблюдением современных общепринятых норм биомедицинской этики.

В исследование были включены 22 пациента, 10 женщин, 12 мужчин в возрасте от 20 лет до 51 года (средний — 36,4±2,5 года) с эндогенной апатической депрессией, соответствующей критериям рубрик F31.3, F32.1 и F33.1 по МКБ-10 [7].

Клиническое обследование больных осуществлялось в Отделе по изучению эндогенных психических расстройств Научного центра психического здоровья (НЦПЗ) РАМН (дир. — акад. РАМН А.С. Тиганов). Количественную оценку тяжести депрессивного состояния в динамике терапии производили индивидуально для каждого больного с использованием шкалы Гамильтона для депрессии (HAM-D) [12].

Все пациенты проходили 2-кратное нейропсихофизиологическое обследование: в первый раз непосредственно перед началом курса терапии, во второй — при отчетливом улучшении клинического состояния (через 1—3 мес после начала терапии), перед выпиской из стационара и назначением поддерживающей терапии.

Нейропсихофизиологическое обследование проводили на базе лаборатории нейрофизиологии НЦПЗ РАМН. Оно включало многоканальную регистрацию и количественный спектральный анализ электроэнцефалографии (ЭЭГ), а также измерение латентных периодов (ЛП) простой сенсомоторной реакции и сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора

Запись фоновой ЭЭГ (в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами) в отведениях F3, F4, C3, C4, T3, T4, P3, P4, O1 и O2, по Международной системе 10—20, относительно ипсилатеральных ушных референтов A1 и A2, и узкополосный спектральный анализ ЭЭГ (в полосе 2—30 Гц с шагом 1.0 Гц) осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса Нейро-КМ (фирма «Статокин», Россия) и компьютерной программы BrainSys [8].

При анализе ЭЭГ усреднялось не менее 30 2-секундных безартефактных эпох фоновой ЭЭГ, и для каждого из 10 монополярных отведений вычислялись усредненные значения спектральной мощности (СпМ) в следующих узких частотных поддиапазонах: Δ (2—4 Гц), θ-1 (4—6 Гц), θ-2 (6—8 Гц), α-1 (8—9 Гц), α-2 (9—11 Гц), α-3 (11—13 Гц), β-1 (13—20 Гц), β-2 (20—30 Гц).

Измерение ЛП сенсомоторных реакций в ситуации избирательного внимания и двухальтернативного выбора осуществлялось с помощью указанного выше аппаратно-программного комплекса. Пациент при этом находился в состоянии бодрствования с закрытыми глазами. Значимые слуховые стимулы (тоновые посылки с частотой 2000 Гц, громкостью 70 дБ и длительностью 50 мс) предъявлялись бинаурально с вероятностью 30% и, согласно инструкции, требовали от пациента как можно более быстрого короткого нажатия на клавишу компьютерной «мыши».

Незначимые слуховые стимулы (тоновые посылки с частотой 1000 Гц, громкостью 70 дБ и длительностью 50 мс) предъявлялись бинаурально с вероятностью 70% и по инструкции не требовали двигательной реакции. Значимые и незначимые слуховые стимулы предъявлялись автоматически в случайном порядке. Межстимульный интервал в среднем составлял 2 с и для исключения выработки у пациентов условной двигательной реакции на время варьировал в пределах ±15% (от 1700 до 2300 мс). Всего предъявлялось 140—150 стимулов и после отбора безартефактных эпох автоматически измерялись среднее значение и стандартное отклонение ЛП сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора (нажатие на клавишу «мыши» в ответ на предъявление значимого стимула). Для измерения ЛП простой сенсомоторной реакции сеанс фоностимуляции повторялся, но по новой инструкции пациент должен был как можно быстрее нажимать на клавишу «мыши» в ответ на оба звуковых сигнала (с частотой 500 и 1000 Гц).

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием программ непараметрической статистики STATISTICA для Windows, v.6.0. Клинические, нейро- и психофизиологические данные, полученные до начала курса терапии, сравнивали с аналогичными, полученными у тех же пациентов при выраженном клиническом улучшении состояния. Достоверность различий средних значений исследованных параметров определяли с использованием W-теста Уилкоксона для связанных выборок. Кроме того, методом ранговой корреляции Спирмена проводили корреляционный анализ комплекса нейро-, психофизиологических и количественных клинических показателей.

Результаты и обсуждение

Клиническая оценка эффективности терапии

Показатели тяжести депрессии у исследованных больных до лечения варьировали от 20 до 37 баллов по шкале HAM-Д (в среднем — 25,0±1,0 балл). В результате лечения у всех пациентов было отмечено выраженное улучшение клинического состояния, что количественно отразилось в виде уменьшения суммы баллов в среднем на 19,0 (средний по группе балл после курса терапии был равен 6,0±0,7). При этом у половины пациентов (11 человек) значения суммы баллов стали меньше 7 (от 0 до 6), т.е. вышли на уровень нормы, у остальных 11 больных заметно снизились (до 7—13).

Динамика латентных периодов сенсомоторных реакций

Улучшению клинического состояния больных соответствовало ускорение сенсомоторного реагирования.

До начала терапии средние значения ЛП простой сенсомоторной реакции у разных пациентов варьировали от 175 до 417 мс (в среднем — 260±12,9 мс), ЛП сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора — от 284 до 444 мс (в среднем — 373±9,8 мс).

На этапе выраженного улучшения клинического состояния у всех пациентов отмечалось уменьшение средних значений ЛП простой сенсомоторной реакции (от 157 до 308 мс, в среднем — 214±9,0 мс, уменьшение на 46 мс)

и ЛП сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора (от 224 до 415 мс, в среднем — 332±10,3 мс, уменьшение на 41 мс). Несколько уменьшилась также величина стандартного отклонения значений ЛП реакции выбора (с 18,2 до 14,4 мс), отражая повышение стабильности внимания.

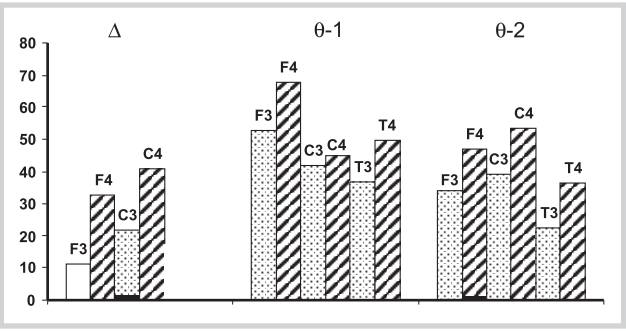
Динамика ЭЭГ в процессе терапии

Положительные изменения клинического состояния и повышение скорости сенсомоторных реакций пациентов сопровождались сложной реорганизацией пространственно-частотной структуры ЭЭГ. Усредненные по группе пациентов количественные данные об изменениях СпМ ЭЭГ в проанализированных узких частотных поддиапазонах во всех использованных ЭЭГ-отведениях (с указанием уровня статистической достоверности) приведены в таблице, а наиболее характерные изменения СпМ ЭЭГ — на рисунке.

Во всех использованных ЭЭГ-отведениях (лобные, центральные, височные, теменные и затылочные зоны) увеличились средние значения СпМ медленноволновой ЭЭГ-активности (Δ-, θ-1- и θ-2 поддиапазонов), причем практически во всех (за исключением левой лобной области, F3) статистически достоверно (p<0,05).

Усиление медленноволновой ЭЭГ-активности в большей степени было выражено в правом полушарии. Так, статистически достоверные (p<0,05) межполушарные различия прироста СпМ ЭЭГ (с преобладанием в правом полушарии) отмечены в Δ-диапазоне в лобных и центральных зонах (в отведениях F3 и F4, C3 и C4), в θ-1-диапазоне в лобных и височных областях (в отведениях F3 и F4, T3 и T4), а в θ-2-диапазоне во всех проанализированных парах симметричных ЭЭГ-отведений (в F3 и F4, C3 и C4, T3 и T4, P3 и P4, O1 и O2).

СпМ быстрых ритмов ЭЭГ (β-1 и β-2) также увеличилась в большинстве ЭЭГ-отведений, причем более значительно и статистически достоверно (p<0,05) в передних (лобно-центральных) зонах левого полушария (отведения F3 и C3). Исключение составили височные зоны (отведения T3 и T4), где значения СпМ β-1- и β-2-активности, напротив, снизились, причем в большей степени и статистически достоверно (p<0,05) в правом полушарии.



Изменения средних значений (в %) спектральной мощности медленноволновой ЭЭГ-активности (Δ, θ-1 и θ-2) у пациентов с апатической депрессией при выраженном улучшении клинического состояния по сравнению с исходным (до начала терапии) уровнем.

Над каждым столбцом — отведения ЭЭГ, по оси ординат — изменения СпМ.

Частотные поддиапазоны и отведения ЭЭГ указаны на диаграммах; точечная штриховка — левополушарные, косая линейная штриховка — правополушарные отведения ЭЭГ по системе 10—20; отсутствие штриховки на первом столбце (СпМ Δ в отведении F3) – статистически недостоверные (p>0,05) изменения по сравнению с исходным уровнем.

В α-диапазоне динамика значений СпМ была неоднозначной. СпМ низко- (α-1) и среднечастотной (α-2) α-активности в большинстве отведений несколько уменьшилась, тогда как СпМ высокочастотной α-3-активности во всех ЭЭГ-отведениях увеличилась, причем в большинстве из них (за исключением обеих затылочных и левой височной областей) статистически достоверно (p<0,05).

Связь клинических и нейропсихофизиологических показателей

Связь изменений спектральной мощности частотных компонентов ЭЭГ с динамикой клинического состояния пациентов подтверждается результатами корреляционного анализа.

Так, значения общей суммы баллов по шкале HAM-D, отражающие тяжесть депрессии, достоверно отрицательно (p<0,05) коррелировали со значениями СпМ ЭЭГ в Δ- и θ-2-поддиапазонах в правом височном отведении (T4). Преимущественная роль правого полушария, в том числе его височных областей, в регуляции негативных эмоций находит подтверждение во многих работах [4, 6, 9, 11, 13, 16, 17], так что усиление тормозных процессов в височных зонах правого полушария (отражающееся как в росте значений СпМ медленноволновой θ-Δ-ЭЭГ-активности, так и снижении СпМ β-ритмики) должно вести к уменьшению тяжести депрессии. Вместе с тем для улучшения состояния пациентов с апатической депрессией, по-видимому, необходима дополнительная активация других отделов коры (как левого, так и правого полушарий) со стороны возбуждающих ретикулярных структур ствола мозга, поскольку значения суммы баллов по пунктам 1—3, 7 и 8 шкалы HAM-D (кластер собственно депрессии) достоверно отрицательно (p<0,05) коррелировали со значениями СпМ ЭЭГ в β-1-поддиапазоне в лобно-центрально-теменных областях правого полушария (в отведениях F4, C4 и P4) и задних отделах левого полушария (в отведениях P3 и O1).

Значения суммы баллов по пунктам 9—11 шкалы HAM-Д (кластер тревоги) достоверно отрицательно (p<0,05) коррелировали со значениями СпМ ЭЭГ в Δ-поддиапазоне в лобно-центрально-височных зонах левого полушария (в отведениях F3, C3 и T3) и со значениями СпМ ЭЭГ в θ-1- и θ-2-поддиапазонах в левой височной области (в отведении T3). Связь тревожности с излишней активацией передних отделов коры левого полушария подчеркивается в ряде исследований [13, 16, 17]. Поэтому корреляция уменьшения выраженности тревожного компонента депрессии с усилением тормозных процессов в лобно-центрально-височных зонах левого полушария, отражающемся в росте СпМ медленноволновой ЭЭГ-активности, представляется закономерной.

Значения суммы баллов по пунктам 12—14 шкалы HAM-Д (кластер соматических расстройств) достоверно положительно (p<0,05) коррелировали со значениями СпМ ЭЭГ в β-1- и β-2-поддиапазонах в височных областях обоих полушарий (в отведениях T3 и T4). Височные зоны коры тесно связаны с лимбическими структурами головного мозга, обеспечивающими контроль как эмоциональных, так и вегетативных функций. Снижение активации этих областей коры (в виде уменьшения выраженности β-активности и усиления медленноволновой θ-Δ-активности) ассоциируется со снижением выраженности аффекта и нормализацией соматического состояния пациентов.

Динамика изменения значений СпМ ЭЭГ в узких частотных поддиапазонах у пациентов с апатической депрессией при выраженном клиническом улучшении по сравнению с исходным уровнем (в %)

Отведение ЭЭГ	Δ 2—4 Гц	θ-1 4—6 Гц	θ-2 6—8 Гц	α-1 8—9 Гц	α-2 9—11 Гц	α-3 11—13 Гц	β-1 13—20 Гц	β-2 20—30 Гц
F3	11,3	52,5*	34,2*	−13,2	−12,7	30,6*	21,3*	9,4
F4	32,6*	67,6*	46,9*	−7,8	−11,6	36,3*	17,6	11,2
C3	21,6*	42,0*	39,1*	10,7	−7,4	34,7*	22,1*	24,1*
C4	40,6*	44,9*	53,3*	−0,7	−3,8	50,0*	14,7	5,1
T3	17,4	36,6*	22,1*	−13,5	−19,0	18,9	−4,5	−16,2
T4	15,2	49,7*	36,5*	−18,9	−25,7*	23,9*	−6,0	−23,0*
P3	27,0*	46,9*	36,1*	5,9	−10,8	28,0*	18,1	32,1*
P4	23,8*	46,3*	58,2*	−14,9	−13,3	28,0*	19,1	8,6
O1	24,0*	35,5*	29,5*	−26,5*	5,7	12,1	20,0*	19,7
O2	29,4*	36,8*	41,5*	−17,0	−0,4	4,0	12,7	4,3

Примечание. Знаком минус обозначено уменьшение значений спектральной мощности ЭЭГ относительно исходного (до начала терапии) уровня, в остальных случаях — увеличение; * — изменения значений СпМ ЭЭГ при выраженном клиническом улучшении, статистически достоверно ($p<0,05$) отличающиеся от исходного (до начала терапии) уровня.

Значения суммы баллов по пунктам 2, 15—17, 19—21 шкалы HAM-D (кластер идеаторных расстройств) достоверно отрицательно ($p<0,05$) коррелировали со значениями СпМ ЭЭГ в β-2-поддиапазоне в центрально-теменных областях обоих полушарий (в отведениях C3, C4, P3 и P4). По-видимому, повышение активности этих ассоциативных зон коры (в виде усиления β-активности) вызывает у пациентов с апатической депрессией общую активацию, что в совокупности с усилением тормозных процессов, нормализующих деятельность лобных отделов коры, снижает выраженность идеаторного компонента депрессии.

Улучшение психофизиологических показателей скорости сенсомоторных реакций также ассоциировалось с рядом изменений пространственно-частотной структуры ЭЭГ.

Средние значения ЛП простой сенсомоторной реакции достоверно отрицательно ($p<0,05$) коррелировали со значениями СпМ ЭЭГ в β-1- и β-2-поддиапазонах в лобно-центрально-теменных областях обоих полушарий (в отведениях F3, F4, C3, C4, P3 и P4). Средние значения ЛП сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора достоверно отрицательно ($p<0,05$) коррелировали со значениями СпМ ЭЭГ в α-3-поддиапазоне в теменной области левого полушария (в отведении P3), а значения стандартного отклонения ЛП реакции выбора (отражающие устойчивость внимания) — со значениями СпМ ЭЭГ в β-2-поддиапазоне в правой лобной области (в отведении F4).

Корреляция повышения активации лобно-центральных областей коры головного мозга (проявляющееся в увеличении значений СпМ ЭЭГ в β-1- и β-2-поддиапазонах) с сокращением ЛП простой сенсомоторной реакции и уменьшением значений стандартного отклонения ЛП реакции выбора (что отражает повышение устойчивости внимания), обусловлена ролью передних отделов коры в инициации и контроле моторных реакций, а также мозговых механизмах поддержания внимания. Корреляция активации ассоциативной теменной области левого полушария (в виде увеличения значений СпМ ЭЭГ в α-3-поддиапазоне) с уменьшением ЛП реакции выбора, по-видимому, связана с участием этого отдела головного мозга в распознавании сигнального значения слуховых раздражителей.

В заключение следует подчеркнуть, что перестройка пространственно-частотной организации ЭЭГ, наблюдаемая у пациентов с апатической депрессией в процессе терапии при выраженном улучшении клинического состояния, не сводится к приближению картины ЭЭГ к условной «норме» − α-типу ЭЭГ [2]. Этот сложный паттерн ЭЭГ включает как ЭЭГ-признаки повышения активации коры со стороны возбуждающих ретикулярных структур ствола мозга (в виде усиления β-активности), так и увеличение СпМ медленноволновой (Δ, θ-1 и θ-2) ЭЭГ-активности. Поскольку такое замедление ЭЭГ сопровождается выраженным ослаблением депрессивной симптоматики и ускорением сенсомоторных реакций, его следует интерпретировать не как коррелят снижения функционального состояния головного мозга (как это традиционно рассматривается в клинической электроэнцефалографии [1]), а как отражение усиления тормозных процессов, ограничивающих излишнее возбуждение коры и нормализующих деятельность мозга. Согласно данным литературы [3], именно цитотоксическая гиперактивность возбуждающих нейротрансмиттеров вызывает при депрессии значительные, хотя и частично обратимые структурно-функциональные изменения мозговой ткани.

Наиболее отчетливо ЭЭГ-признаки снижения активации коры при улучшении клинического состояния пациентов проявились в височных областях, тесно связанных с эмоциогенными лимбическими структурами. Здесь параллельно уменьшилась СпМ β-2-активности и возросли значения СпМ медленноволновой активности Δ-, θ-1- и θ-2-поддиапазонов.

Наконец, отмеченные изменения активации коры, по крайней мере в передних (лобно-центрально-височные) областях, были сильнее выражены в правом полушарии. Эти данные хорошо согласуются с современными представлениями о важной роли передних отделов правого полушария в регуляции отрицательных эмоций, в том числе патогенезе депрессии [2, 6, 11, 13, 16, 17].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жирмунская Е.А.* Клиническая электроэнцефалография. М: Мэйби 1991; 77.
2. *Изнак А.Ф., Зозуля А.А.* Нейробиологические основы депрессий. В кн.: Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. Под ред. А.Б. Смулевича. М: МИА 2001; 20—31.
3. *Изнак А.Ф.* Нейрональная пластичность как один из аспектов патогенеза и терапии аффективных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия 2005; 7: 1: 24—27.
4. *Изнак А.Ф.* Электрофизиологические корреляты психогенных расстройств. Физиология человека 2007; 33: 2: 137—139.
5. *Изнак А.Ф.* Инструментальные методы диагностики. В кн.: Психиатрия. Национальное руководство. Глава 14. Под ред. Т.Б. Дмитриевой и др. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 1000: 262—280.
6. *Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Корнилов В.В., Концевой В.А.* Динамика нейрофизиологических показателей при терапии затяжной психогенно спровоцированной депрессии. Психиатрия 2011.
7. Международная классификация болезней (10-й пересмотр): Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Перевод на русский язык под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина). Ст-Петербург: Оверлайд 1994; 300.
8. *Митрофанов А.А.* Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М 2005; 63.
9. *Стрелец В.Б., Авин А.И., Зверев С.Н.* Картирование биопотенциалов мозга у больных с депрессивным синдромом. Журн высш нерв деят им. И.П. Павлова 1990; 40: 5: 903—907.
10. American EEG Society. Guidelines for clinical EEG/EP studies. J Clin Neurophysiol 1993; Suppl 1: 48.
11. *Flor-Henry P.* Cerebral Basis of Psychopathology. Boston, Wright 1983; 357.
12. *Hamilton M.Y.* Psychopathology of depressions: quantitative aspects. Psychopathology of depression. Helsinki 1980; 201—205.
13. *Heller W.* Neurophysiological mechanisms of individual differences in emotion, personslity and arousal. Neuropsychiatry 1993; 7: 4: 476—482.
14. *Itil T.M.* Enhanced EEG. CEEG and Brain Mapping in Psychiatry. Synapse 1995; 115: 20—25.
15. *Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al.* National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 2003; 289: 3095—3105.
16. *Mathersul D. Williams L.M., Hopkinson P.J., Kemp A.H.* Investigating models of affect: relationships among EEG alpha asymmetry, depression and anxiety. J Biol Psychol 2008; 80: 560—572.
17. *Papousek I., Schulte G.* Associations between EEG asymmetries and electrodermal lability in low versus high depressive and anxious normal individuals. Int J Psychophysiol 2001; 34: 1—12.
18. *Ustun B.T., Sartorius N.* Mental Illness in General Practice: An International Study. NY 1995.