

주 우울증 환자의 국소 뇌혈류 변화 연구

가톨릭대학교 의과대학 방사선과학교실
이원형 · 정용안 · 서예영 · 유익동 · 나세정 · 정현석 · 김기준

Alterations of Regional Cerebral Blood Flow in Major Depressive Disorder

Won-Hyoung Lee, M.D., Yong-An Chung, M.D., Ye-Young Seo, M.D., Ik-Dong Yoo, M.D.,
Sae-Jung Na, M.D., Hyun-Suk Jung, M.D., and Ki-Jun Kim, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, South Korea

Purpose: The authors analyzed how the regional cerebral blood flow (rCBF) findings of patients with major depression differ from the normal control, and our results were compared to previous reports. **Materials and Methods:** Twelve patients fulfilling DSM-IV criteria for major depression who were off all psychotropic medications for > 4weeks (male: 7, female: 5, age range: 19~52 years, average age: 29.3±9.9 years) and 14 normal volunteers (male: 8, female: 6, age range: 19~53 years, average age: 31.4±9.2 years) were recruited. Images of brain perfusion SPECT were obtained using Tc-99m ECD and patterns of the rCBF were compared between patients with major depression and the healthy control subjects. **Results:** The patients with major depression showed increase of the r-CBF in right lingual gyrus, right fusiform gyrus, left lingual gyrus, left precuneus, and left superior temporal gyrus, and showed decrease of r-CBF in right pons, left medial frontal gyrus, cingulate gyrus of left limbic lobe, cingulate gyrus of right frontal lobe, and cingulate gyrus of right limbic lobe compared to the normal control. **Conclusion:** The Tc-99m ECD brain perfusion SPECT findings in our study did not differ from the previously reported regional cerebral blood flow pattern of patients with major depression. Especially, decreased rCBF pattern typical to major depression patients in the right pons, left medial frontal gyrus, and cingulate regions was clearly demonstrated. (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(2):107-111)

Key Words: Depression, regional cerebral blood flow, brain SPECT

서 론

주 우울증 환자는 지속적인 우울상태, 불쾌감, 불안, 사회 행동과 욕구의 변화, 정신 운동성의 변화(psychomotor changes) 그리고 수면장애 등의 증상들이 특징이다. 세계 보건기구의 보고에 의하면 전 세계 인구의 25%가 일생 동안 몇 번씩은 우울증과 관련된 증세를 경험하는 것으로 알려져 있다.

최근의 기능적 뇌 영상 연구는 뇌의 해부학적 구조와 기능과의 관계, 그리고 정신 병태생리에 대한 많은 정보를 제공하고 있으며 주 우울증 환자의 병태생리와 연관된 뇌 영

역으로 전 전두 피질(prefrontal cortex), 전 대상피질(anterior cingulate cortex), 기저핵(basal ganglia) 그리고 변연계와 부 변연계(limbic and paralimbic region) 등이 연관되어있음을 보고하였다.^{1,2)} 그렇지만 이들 부위 외에도 다른 뇌 영역의 기능적 이상 소견이 있을 수 있으며, 이는 우울증의 임상적 다양성과 여러 가지 서로 다른 잠재적 원 인들과 연관되어 있을 것으로 생각하고 있다.^{3,4)}

주 우울증 환자를 대상으로 한 기능적 뇌 영상연구는 많이 보고되고 있으며, 뇌 혈류 단일 광자 방출 단층 촬영술(single photon emission computed tomography, 이상 SPECT) 연구도 다양하다.⁵⁻¹⁰⁾ 하지만 국내에서 주 우울증을 대상으로 보고된 뇌 혈류 SPECT연구는 거의 없는 실정이다.^{11,12)} 이에 저자 들은 주 우울증 환자들의 뇌 혈류 SPECT를 정상 대조군과 복셀 기반의 통계적 파라미터 지도 작성법으로(voxel-based statistical parametric mapping-SPM) 비교하였고, 기존에 보고된 주 우울증 환자들의 소 견과 어떤 차이가 있는 지 알아보하고자 하였다.

• Received: 2008. 8. 27. • Revised: 2008. 11. 22.

• Accepted: 2009. 3. 9.

• Address for reprints: Hyun-Suk Jung, M.D., Ph.D., Department of Radiology, Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University of Korea, #665 Pupyong-dong, Pupyong-gu, Incheon 403-720, Korea

Tel: 82-2-3779-2340; Fax: 82-2-784-6869

E-mail: nm@catholic.ac.kr

Table 1. Regions with Increased Blood Flow in Patients with Major Depression

Regions	Voxel Z	Voxel T	Cluster kE	x,y,z
Right occipital lobe, lingual gyrus, BA ^{o)} 18	4.60	5.91	4865	12, -72, 2
Left occipital lobe, lingual gyrus, BA 18	4.46	5.65	4865	-12, -72, 2
Left occipital lobe, precuneus, BA 31	4.24	5.24	4865	-18, -68, 18
Right occipital lobe, fusiform gyrus, BA 19	3.50	4.05	4865	34, -72, -14
Left temporal lobe, superior temporal gyrus, BA 13	3.82	4.54	145	-44, -44, 18

^{o)}Broadman Area

Table 2. Regions with Decreased Blood Flow in Patients with Major Depression

Regions	Voxel Z	Voxel T	Cluster kE	x,y,z
Right brainstem, Pons	4.75	6.21	441	6, -18, -30
Left frontal lobe, medial frontal gyrus, BA ^{o)} 32	3.56	4.13	3896	-14, 10, 46
Right frontal lobe, cingulate gyrus, BA 32	3.56	4.13	3896	6, 14, 36
Right limbic lobe, cingulated gyrus, BA 31	3.49	4.03	3896	18, -20, 40
Left limbic lobe, cingulated gyrus, BA 24	3.57	4.15	3896	-20, -16, 38

^{o)}Broadman Area

대상 및 방법

1. 연구대상

2005년 11월부터 2007년 4월까지 본원에 내원한 환자에서 DSM IV 기준으로 주요 우울증으로 진단된 18세에서 64세 사이의 성인 환자와 자발적으로 지원한 정상 대조군을 연구 대상으로 하였다. 대상자 선정 시 (1) 간질 혹은 발작 장애의 과거력 혹은 현 증이 있는 경우, (2) 뇌파 검사상 간질을 의심할 만한 소견이 있는 경우, (3) 뇌와 목에 이상의 증거가 있는 경우, (4) 두뇌 내 수술의 병력 및 자성 물질을 두부나 안구 부에 삽입 받은 경우, (5) 인공 심박기, 약물 주입용 펌프 및 보청기를 착용한 경우, (6) 임상적으로 의미 있는 진행성 신체 질환이 있는 경우, (7) 약물이나 알코올의 남용력이 있는 경우 등을 제외하였다. 주 우울증 환자는 총 12명이었고(남: 7, 녀: 5), 나이는 19~52세였으며(평균 나이: 29.3±9.9세), 항정신약물은 4 주 이상 중지한 상태였다.

정상 대조군은 자발적으로 지원하고 위의 배제 기준을 만족한 총 14명이었고(남: 8, 녀: 6), 나이는 19~53세였다(평균 나이: 31.4±9.2세). 정상 대조군의 대상자들에게는 연구의 내용과 방법 등을 설명한 후 임상 시험 심사 위원회에서 승인된 대상자 동의서에 서면 동의를 받았다.

2. 영상획득

모든 뇌 혈류 SPECT 영상들은 어둡고 조용한 방에서 침대에 누운 상태로 Tc-99m ECD, 740 MBq를 정맥 주사

하고, 40분이 지난 후에 저에너지 부채살조준기(low energy fan-beam collimator)를 장착한 이중헤드 감마카메라(E-CAM, Siemens, Germany)를 이용하여 촬영하였다. 영상은 총 3도 간격으로 360도 회전하며 각 투사영상당 20초씩 영상을 얻었다. 버터워스 여과기(Butterworth filter, 차단주파수: 0.45, 차수: 5.0) 저주파 통과필터로 전처리 한 후 여과 후 역투사 방법으로 횡단면을 재구성하였다.

3. 영상분석

각각 뇌 혈류 SPECT 영상으로부터 구성된 통계적 파라미터 뇌지도는 Matlab (Mathworks Inc., USA)을 이용한 SPM2 소프트웨어로(Statistical Parametric Mapping 2, University College of London, UK) 분석하였다. Analyze 형태로 변환된 SPECT영상을 모두 동일한 SPECT용 표준 모형위로 affine 변형과 비선형 변형을 이용하여 공간 정규화하였다. 또한 뇌의 방사능의 차이를 배제하기 위해 비례 변환에 의하여 계수 정규화 하고, 이어서 신호대 잡음비를 높이기 위하여 16 mm의 FWHM 가우시안 커널을 이용하여 편평화시켜, 최종적으로 SPM2 소프트웨어를 통해 분석하였다. 주 우울증 환자의 기저상태 뇌 혈류 SPECT 영상과 정상 대조군의 기저상태 뇌 혈류 SPECT 영상을 two-sample t-test를 사용하여 비교하였다(t=4.01, uncorrected p<0.001, voxel size=100). 뇌 표준지도위에 덧씌워진 결과들의 정확한 해부학적인 위치를 알기 위하여 각 화소의 x,y,z 값을 Talairach Daemon 소프트웨어에 넣어 각 영역의 해부학적인 위치를 구하였다.

고 찰

우울증은 현대 사회에서 가장 흔한 정신과적 질환으로써 이러한 우울증 환자에서의 국소 뇌 혈류 및 대사를 평가하기 위해 뇌파, PET, SPECT 또는 fMRI 등을 이용한 많은 연구가 이루어져 왔다.^{6,8,13-15)} 이렇게 우울증 환자에서의 국소 뇌 혈류 및 대사의 변화를 평가하기 위한 많은 노력이 있어 왔던 것은 이러한 국소 뇌 혈류 및 대사의 변화를 통해 우울증의 병태 생리를 더 잘 이해할 수 있고 이를 통해 우울증에 대한 진단 및 치료 방법의 설정과 치료 효과의 판정에 도움을 줄 수 있다고 생각했기 때문이다. 또한 다른 정신질환과의 감별에도 큰 도움을 줄 수 있다고 생각했다.

우울증 환자에서의 국소 뇌 혈류의 변화는 매우 다양하여 지금까지 서로 비슷하거나 상반되는 매우 다양한 결과들이 보고되어 왔다. 많은 연구들을 통해 밝혀진 우울증에서의 여러 국소 뇌 혈류 변화 중에 전 전두 피질의 국소 뇌 혈류 감소는 여러 연구에서 가장 일관된 변화 중의 하나로 특히 등가 쪽(dorsolateral)과 내측 전두 피질에서 가장 뚜렷하였으며,^{5,16,17)} 복 외측(ventrolateral)과 전두저 피질(orbitofrontal cortex) 같은 다른 전 전두 지역에서는 국소 뇌 혈류가 오히려 증가하였다.^{18,19)} 이러한 변화를 지지하는 연구로 여러 저자들이 성공적인 치료 후에 전 전두 피질의 국소 뇌 혈류의 변화가 정상화 되었다는 보고를 하였다.^{16,20)} 본 연구에서도 내측 전두 피질의 혈류 감소를 확인 할 수 있었다.

Ito와 여러 연구자들은^{1,5,21,22)} 우울증 환자에서 전 대상 피질의 국소 뇌 혈류가 감소하였음을 보고 하였으며, Buchsbaum과 Mayberg 등^{20,23)}은 우울증 환자가 치료 후 회복되었을 때 전 대상 피질의 국소 뇌 혈류가 증가되었음을 보고하였다. 본 연구에서도 대상 피질의 국소 뇌 혈류 감소가 있었다. 하지만 또 다른 연구들에서는 우울증 환자에서 전 대상 피질의 국소 뇌 혈류가 증가되었다가 치료 후에 감소되었음을 보고하였다.^{24,25)}

지금까지 보고된 주 우울증 환자에서의 국소 뇌 혈류 변화에 관한 연구 중 가장 많은 환자들을 대상으로 했던 Joe 등²⁶⁾의 연구에서도 주 우울증 치료약인 citalopram 치료 후 대상 피질에서 국소 뇌 혈류가 의미 있게 증가하였다고 보고하였다. 후 대상 피질은 기억 기능에 관여한다는 보고들이 있으며 일부 연구에서는 감정적 자극에 의해 기억 기능이 강화된다고 하였는데 이렇게 감정적인 자극에 의해서 후 대상 피질이 활성화 된다는 것은 감정과 기억 사이에 상호 작용이 있다는 것을 의미한다.²⁷⁾ 또한 Kimmell 등²⁸⁾은 후 대상 피질이 신체의 불편함과 고통의 인식에 관여한다

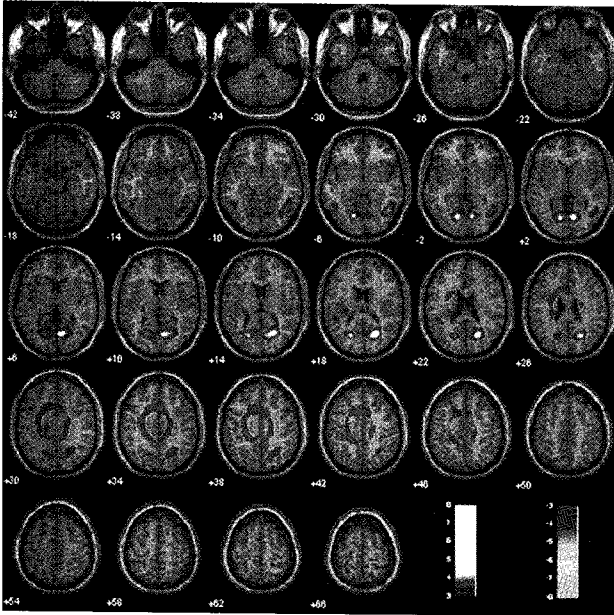


Figure 1. The patients with major depression showed increase of the regional cerebral blood flow in right lingual gyrus, right fusiform gyrus, left lingual gyrus, left precuneus, and left superior temporal gyrus, and showed decrease of regional cerebral blood flow in right pons, left medial frontal gyrus, cingulate gyrus of left limbic lobe, cingulate gyrus of right frontal lobe, and cingulate gyrus of right limbic lobe compared to the normal control.

결 과

우울증 환자와 건강한 대조군 사이에 평균 연령(29.3 ± 9.9 세 vs 31.4 ± 9.2 세, $t=0.370$, $p=0.714$)과 성비(남:녀 = 7/5 vs 8/6, $\chi^2=1.429$, $p=0.309$), 평균 교육 년 수(10.33 ± 4.79 년 vs 12.47 ± 4.02 년, $t=-1.32$, $p=0.197$)와 표준화된 기준으로 얻은 사회경제상태($\chi^2=18.3$, $p=0.434$)에는 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다.

정상인 대조 군에 비해서, 주 우울증 환자 들은 우측 후두엽의 설상 회(BA 18)와 방추상 회(BA 19), 좌측 후두엽의 설상 회(BA 18)와 설전 부(BA 31), 그리고 좌측 측두엽의 상 측두부(BA 13)의 국소 뇌 혈류가 의미 있게 증가 하였다(Table 1). 또한 우측 뇌교, 좌측 전 두부의 내측 전두 회(BA 32), 좌측 변연부의 대상 회(BA 24), 우측 전두엽의 대상 회(BA 32), 우측 변연부의 대상 회(BA 31)에서는 대조군에 비해 주 우울증환자에서 국소 뇌 혈류가 의미 있게 감소하였다(Table 2). 주 우울증 환자에서 국소 뇌 혈류가 증감된 부위를 고해상도의 T1-weighted MRI 위에 표시하였다(Fig. 1).

고 보고하였다. Julia 등은 주 우울증 치료약인 venlafaxine 을 주 우울증 환자에게 투여하여 치료 전후의 국소 뇌 혈류의 변화를 비교함으로써 시상에서는 국소 뇌 혈류가 양측성으로 증가하였음을, 그리고 좌측 후두엽, 우측 소뇌, 측두엽의 피질에서는 국소 뇌 혈류가 감소하였음을 보고 하였다.²⁹⁾ 주 우울증 환자에서는 전반적인 뇌 혈류의 감소뿐 아니라 특정 부위의 국소 뇌 혈류가 감소하게 되는데, 전두부, 중심부, 상 측두부 그리고 전 두정부로의 국소 뇌 혈류가 감소한다. 아러한 부위는 인지과정, 각성, 집중, 동기부여 등에 관여하는 연합 영역(association area)으로서 주 우울증 환자 군에서 우울 증세가 심할수록, 환자의 나이가 많을수록 이 그물망(network)의 이상은 증가했다.^{30,31)} Cintia 등은 주 우울증 환자군에서 대조군에 비해 좌측 섬 피질에서부터 좌측 중심 앞 이랑까지의 부위와 우측 꼬리핵(right caudate nucleus)의 국소 뇌 혈류가 의미 있게 증가하였지만 대조군에 비해 주 우울증 환자군에서 국소 뇌 혈류가 의미 있게 감소한 부위는 없다고 하였다.⁷⁾ 본 연구에서는 주 우울증 환자군에서 대조군에 비해 우측 뇌교와 대상 피질, 좌측 내측 전두 피질과 변연계의 대상 피질의 국소 뇌 혈류가 의미 있게 감소하였는데 이와 같은 내측 전두엽에서의 국소 뇌 혈류의 감소는 위에서 언급한 여러 연구에서 보고되었던 것처럼 주 우울증 환자에서 보이는 가장 일관된 변화중의 하나라는 것을 확인할 수 있었다.

Austin과 여러 연구자들은^{5,9,10,21,32-34)} 주 우울증 환자에서 측두엽의 국소 뇌 혈류가 감소되었다고 하였으나 본 연구에서는 그러한 소견을 볼 수 없었다. 또한 본 연구에서 우측 후두엽의 설상 회(lingual gyrus)와 방추상 회(fusiform gyrus), 좌측 두정엽의 설상 회와 설전 부(precuneus), 좌측 상 측두 회(superior temporal gyrus)에서는 국소 뇌 혈류가 증가하였는데, Joe 등²⁶⁾의 연구에서는 후 대상 피질에서의 국소 뇌 혈류가 의미 있게 증가하였다고 하여, 국소 뇌 혈류의 증가 부위가 주로 뇌의 후두엽 쪽에 국한된 것은 본 연구와 일치하였으나 증가된 정확한 부위에 있어서는 약간의 차이를 보였다. 측두엽에 대해서는 위의 Austin 등은 국소 뇌 혈류가 감소하였다고 하였으나 본 연구에서는 상 측두엽의 국소 뇌 혈류는 증가하였다.

본 연구는 주 우울증 환자를 대상으로 한 국소 뇌 혈류 변화를 분석한 것으로 다음과 같은 제한 점이 있었다. 환자의 수가 많지 않고, 후향적 연구이다 보니 질병 유병 기간, 질병 발병 횟수, 단극(unipolar)과 양극(bipolar) 우울 구분, 기존 약물 치료의 총량 및 기간 등에 대한 임상 자료가 부족하여 세분화하여 분석할 수 없었다는 것이다. 우울증에 관련된 연구가 환자 대상이나 여러 임상 변수에 의해 서로

상반된 결과를 보일 수 있기 때문이다.

아직까지 국내에 주 우울증에 관한 국소 뇌 혈류 연구가 많지 않고, 기존의 연구 결과는 조금씩 상이한 부분들이 있는 바, 더 많은 대상들을 통한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 주 우울증 환자군의 Tc-99m ECD 뇌 혈류 SPECT 소견은 기존에 보고되었던 특징적 국소 뇌 혈류 분포와 큰 차이는 없었다. 주 우울증 환자 군에서 우측 뇌교와 대상 회, 좌측 내측 전두 회와 설상엽의 대상 회에서는 국소 뇌 혈류가 정상 대조군에 비해 감소하였고, 우측 두정엽의 설상 회와 방추상 회, 좌측 두정엽의 설상 회와 설전부, 좌측 상측두 회에서는 정상 대조군에 비해 국소 뇌 혈류가 증가하였다.

요 약

목적: 저자 들은 주 우울증 환자들의 뇌 혈류 SPECT을 정상 대조군과 비교하여, 기존에 보고된 주 우울증 환자들의 소견과 어떤 차이가 있는 지 알아보고자 하였다. **대상과 방법:** DSM-IV criteria로 주 우울증인 환자들 중에서 4주 이상 모든 정신과적 약물을 중지시킨 12명(남: 7, 녀: 5, 나이 범위: 19~52세, 평균 나이: 29.3±9.9세)과 자발적으로 지원한 정상 대조군 14명(남: 8, 녀: 6, 나이 범위: 19~53세, 평균 나이: 31.4±9.2세)을 대상으로 하였다. Tc-99m ECD 주사 후 SPECT 영상을 얻은 후, 주 우울증 환자군과 정상 대조군에서의 국소 뇌 혈류 패턴을 비교하였다. **결과:** 정상인 대조군에 비해서, 주 우울증 환자들은 우측 후두엽의 설상 회와 방추상 회, 좌측 후두엽의 설상 회와 설전부, 그리고 좌측 측두엽의 상측두 회의 국소 뇌 혈류가 의미있게 증가하였다. 또한 우측 뇌교, 좌측 전두엽의 내측 전두 회, 좌측 변연계의 대상 회, 우측 전두엽의 대상 회, 우측 변연계의 대상 회에서는 대조군에 비해 주 우울증 환자에서 국소 뇌 혈류가 의미있게 감소하였다. **결론:** 주 우울증 환자군의 Tc-99m ECD 뇌 혈류 SPECT 소견은 기존의 보고와 큰 차이가 없었으며, 우측 뇌교와 대상 회 그리고 좌측 내측 전두 회에서 특징적인 국소 뇌 혈류 감소 소견이 있었다.

References

1. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993;23:579-90.
2. Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and

- prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res* 2000;126:413-31.
3. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 1997;31:393-432.
 4. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders—review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997;41:86-106.
 5. Ito H, Kawashima R, Awata S, Ono S, Sato K, Goto R, et al. Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *J Nucl Med* 1996;37:410-4.
 6. Graff-Guerrero A, Pellicer F, Mendoza-Espinosa Y, Martinez-Medina P, Romero-Romo J, de la Fuente-Sandoval C. Cerebral blood flow changes associated with experimental pain stimulation in patients with major depression. *J Affect Disord* 2008;107:161-8.
 7. Perico CA, Skaf CR, Yamada A, Duran F, Buchpiguel CA, Castro CC, et al. Relationship between regional cerebral blood flow and separate symptom clusters of major depression: a single photon emission computed tomography study using statistical parametric mapping. *Neurosci Lett* 2005;384:265-70.
 8. Navarro V, Gastó C, Lomena F, Mateos JJ, Marcos T. Frontal cerebral perfusion dysfunction in elderly late-onset major depression assessed by ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. *Neuroimage* 2001;14:202-5.
 9. Austin MP, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Moffoot A, et al. Single photon emission tomography with ^{99m}Tc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* 1992;26:31-43.
 10. Curran SM, Murray CM, Van Beck M, Dougall N, O'Carroll RE, Austin MP, et al. A single photon emission computerised tomography study of regional brain function in elderly patients with major depression and with Alzheimer-type dementia. *Br J Psychiatry* 1993;163:155-65.
 11. Lee DW, Lee JS, Kwark C, Lee DS, Jung JK, Lee MC, et al. Brain single photon emission computed tomography findings in elderly depressive pseudodementia patients. *J Korean Neuro-psychiatr Assoc* 1997;36:1138-47.
 12. Kim YC. Utility of brain SPECT in diagnosis of elderly depressed patient. *Sleep Med Psychophysiol* 1994;1:193-6.
 13. Milo TJ, Kaufman GE, Barnes WE, Konopka LM, Crayton JW, Ringelstein JG, et al. Changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy for depression. *J ECT* 2001;17:15-21.
 14. Zobel A, Joe A, Freymann N, Clusmann H, Schramm J, Reinhardt M, et al. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res* 2005;139:165-79.
 15. Oda K, Okubo Y, Ishida R, Murata Y, Ohta K, Matsuda T, et al. Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. *Biol Psychiatry* 2003;53:150-6.
 16. Baxter LR Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:243-50.
 17. Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:428-42.
 18. Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, et al. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1994;36:381-8.
 19. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:527-44.
 20. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, Hackett E, Trenary M, Abel L, et al. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41:15-22.
 21. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* 1994;35:929-34.
 22. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr., Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-7.
 23. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999;156:675-82.
 24. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997;8:1057-61.
 25. Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, et al. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 2001;158:405-15.
 26. Joe AY, Tielmann T, Bucerius J, Reinhardt MJ, Palmedo H, Maier W, et al. Response-dependent differences in regional cerebral blood flow changes with citalopram in treatment of major depression. *J Nucl Med* 2006;47:1319-25.
 27. Maddock RJ. The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci* 1999;22:310-6.
 28. Derbyshire SW. Exploring the pain "neuromatrix". *Curr Rev Pain* 2000;4:467-77.
 29. Davies J, Lloyd KR, Jones IK, Barnes A, Pilowsky LS. Changes in regional cerebral blood flow with venlafaxine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:374-6.
 30. Mountcastle VB. Brain mechanisms for directed attention. *J R Soc Med* 1978;71:14-28.
 31. Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, Rafal RD. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci* 1984;4:1863-74.
 32. Lesser IM, Mena I, Boone KB, Miller BL, Mehringer CM, Wohl M. Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:677-86.
 33. Philpot MP, Banerjee S, Needham-Bennett H, Costa DC, Ell PJ. ^{99m}Tc-HMPAO single photon emission tomography in late life depression: a pilot study of regional cerebral blood flow at rest and during a verbal fluency task. *J Affect Disord* 1993;28:233-40.
 34. Vasile RG, Schwartz RB, Garada B, Holman BL, Alpert M, Davidson PB, et al. Focal cerebral perfusion defects demonstrated by ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine oxime SPECT in elderly depressed patients. *Psychiatry Res* 1996;67:59-70.