

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Miroslava Jindrová

**Aplikace psychofyziologických metod ve výzkumu bipolární
afektivní poruchy**

Application of psychophysiological methods in the study of bipolar disorder

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitel: Mgr. Petr Telenský, PhD.

Praha 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 12. 5. 2016

Podpis

Děkuji svému školiteli Mgr. Petrovi Telenskému, PhD. nejen za jeho cenné připomínky a věnovaný čas, ale také za pomoc při hledání zajímavého tématu. Dále bych ráda poděkovala své rodině za trpělivost a podporu během celého studia.

Abstrakt

Psychofyziologický výzkum bipolární poruchy odhaluje fyziologické koreláty jednotlivých epizod poruchy. Neurovizuální metody přináší poznatky o abnormální aktivitě kortikolimbických sítí a ukazují na kognitivní nedostatky u bipolárních pacientů. Další metody dokazují narušení kognitivních funkcí včetně senzomotorického zpracování a také dysregulaci rovnováhy v aktivitě sympatických a parasympatických nervů. Rozdíly v některých fyziologických dějích jsou pozorovány mezi I. a II. typem bipolární poruchy a také v genderovém rozdělení pacientů. Poznatky o fyziologických procesech v rámci bipolární poruchy by se daly využít v léčbě či terapii bipolární poruchy, včetně biofeedbacku.

Klíčová slova: bipolární afektivní porucha, psychofyziologie, psychiatrie, EEG, variabilita srdečního rytmu, kožní vodivost, aktigrafie

Abstract

Psychophysiological research of bipolar disorder reveals physiological correlates of each episode of the disorder. Neuroimaging methods come with findings of abnormal brain corticolimbic activity, deficit in cognitive functioning, including sensorimotor processes, and dysregulation in balance of sympathetic and parasympathetic activity. Differences are observed in bipolar disorder type I and type II and also in gender of patients. Knowledge about physiological processes may be enforced in treatment and therapy of bipolar disorder, including biofeedback.

Key words: bipolar disorder, psychophysiology, psychiatry, EEG, heart-rate variability, galvanic skin response, actigraphy

Obsah

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Úvod..... | 1 |
| 2 | Základní psychofyziologické techniky využívané v neuropsychologickém a psychiatrickém výzkumu..... | 3 |
| 2.1 | Elektroencefalografie (EEG)..... | 3 |
| 2.2 | Elektromyografie (EMG)..... | 5 |
| 2.3 | Měření variability srdečního tepu (HRV) a respirační sinusová arytmie (RSA)..... | 6 |
| 2.4 | Měření tepové frekvence (HR)..... | 7 |
| 2.5 | Elektrodermální aktivita (EDA)..... | 7 |
| 2.6 | Termografie..... | 9 |
| 2.7 | Pozitronová emisní tomografie (PET)..... | 10 |
| 2.8 | Funkční magnetická rezonance (fMRI)..... | 10 |
| 2.9 | Sledování pohybu očí (Eye-tracking)..... | 11 |
| 2.10 | Spánková analýza..... | 11 |
| 3 | Diagnóza bipolární afektivní poruchy..... | 12 |
| 4 | Psychofyziologické metody ve výzkumu bipolární afektivní poruchy..... | 15 |
| 4.1 | Neurozobrazovací metody..... | 15 |
| 4.1.1 | Funkční magnetická rezonance (fMRI)..... | 15 |
| 4.1.2 | Pozitronová emisní tomografie (PET)..... | 18 |
| 4.1.3 | Elektroencefalografie..... | 19 |
| 4.2 | Fyziologické děje ovlivněné aktivitou sympatických a parasympatických nervů..... | 20 |
| 4.3 | Senzomotorické odpovědi měřené pomocí EMG a sledování pohybu očí..... | 21 |
| 4.4 | Spánková analýza..... | 22 |
| 5 | Závěr..... | 23 |
| | Seznam literatury..... | 25 |

Seznam použitých zkratk

ACC- anteriorní cingulární kortex

BP – pacienti s bipolární poruchou

dIPFC – dorsolaterální prefrontální kortex

ECG - elektrokardiografie

EDA – elektrodermální aktivita

EEG - elektroencefalografie

EMG – elektromyografie

EOG - elektrookulografie

fITI – funkční infračervené termální zobrazování (functional infrared thermal imaging)

fMRI – zobrazování funkční magnetickou rezonancí (functional Magnetic Resonance Imaging)

HRV – variabilita srdečního tepu (heart-rate variability)

mPFC – mediální prefrontální kortex

nEMG – jehlová elektromyografie (needle-EMG)

OFC – orbitofrontální kortex

PET – pozitronová emisní tomografie

PFC – prefrontální kortex

PPG - fotopletysmografie

PPI - prepulzivní inhibice

RSA – respirační sinusová arytmie

sEMG – povrchová elektromyografie (surface-EMG)

vIPFC – ventrolaterální prefrontální kortex

1 Úvod

Psychofyziologie je obor zabývající se souvislostmi mezi psychologickými a fyziologickými ději jedince za účelem porozumění lidským emocím. Emoce jsou spojeny s fyziologickými změnami, které jsou předmětem psychofyziologického měření. Tato měření nám usnadňují odhalení spojitostí mezi psychologií a fyziologií člověka. V poslední době jsou také využívána v léčebných procesech prostřednictvím biofeedbacku. Biofeedbackem neboli aplikovanou psychofyziologií je myšlena jistá neinvazivní metoda vlastní regulace fyziologických procesů, kdy se pacient učí tyto procesy vědomě optimalizovat. Biofeedback je často provozován v rámci videohry či jiného rozšíření při promítání vlastních fyziologických hodnot pacientovi.

Existuje několik teorií o souvislosti emocí a fyziologických dějů. Jedna z prvních je James-Langeova, podle níž jsou emoce vnímáním fyziologických změn v důsledku emočního stimulu. Emoční stimul tedy vyvolá somatické a viscerální změny a vlastní cítění těchto změn je nazváno emocemi. Naproti tomu, podle Cannon-Bardovy teorie, nejsou fyziologické změny nutné pro emoční cítění, ale tvoří společně s ním nezávislou součást emocí. Emoční stimul je zpracován v mozku a poté se tvoří oddělená fyziologická a pocitová odpověď. Podle Cannona je fyziologická odpověď příliš pomalá (je pro ni nutno nahromadit energii), aby mohla být přičítána pocitům, které se projevují ihned po stimulu. Další teorie, zvaná dvoufaktorová nebo Schachter-Singerova, se částečně vrací k James-Langeově teorii, že emoce jsou tvořeny pomocí fyziologických dějů, ale na základě svých vědeckých experimentů dodává, že tyto fyziologické změny musí být zároveň spojeny s kognitivním zpracováním emočního stimulu. (Friedman, 2010)

Tato práce se bude zabývat využitím psychofyziologických metod ve výzkumu psychiatrickém a neuropsychologickém a zejména pak bipolární afektivní poruchy. Neuropsychologie a psychiatrie se zabývají funkcí či dysfunkcí mozku a jejím projevem v chování a psychických procesech jedince. Fyziologické hodnoty, měřené v rámci psychofyziologie, se týkají zejména aktivity mozku či svalů, tepové frekvence, vodivosti kůže a dalších. Tato měření nám umožňují najít fyziologické koreláty emočních stavů jedince, což lze využít i v jiných oborech, jakým je například kriminalistika.

Bipolární afektivní porucha je duševní onemocnění široce ovlivňující život postiženého jedince. Manické či depresivní epizody způsobují narušení normálního sociálního i pracovního života pacienta a tyto následky často vedou i k dalším obtížím, jako je závislost na návykových látkách a náchylnost k jiným mentálním poruchám. Pacienti s bipolární poruchou mají také velmi vysoké riziko spáchání sebevraždy.

Výzkum bipolární poruchy se zaměřuje zejména na fyziologickou podstatu příznaků afektivních i euthymických epizod, přičemž v euthymických epizodách hledá biomarkery, které by mohly sloužit k lepšímu diagnostickému odlišení této poruchy od příbuzných mentálních poruch, jako je schizofrenie, unipolární depresivní porucha a jiné. Také se sbírají poznatky o dopadu přítomnosti bipolární poruchy na běžné funkce lidského mozku, jako jsou kognitivní operace zahrnující zpracovávání informací, řešení úloh. Rozsáhlá část výzkumu se snaží objasnit pochody při zpracovávání emočních stimulů.

2 Základní psychofyziologické techniky využívané v neuropsychologickém a psychiatrickém výzkumu

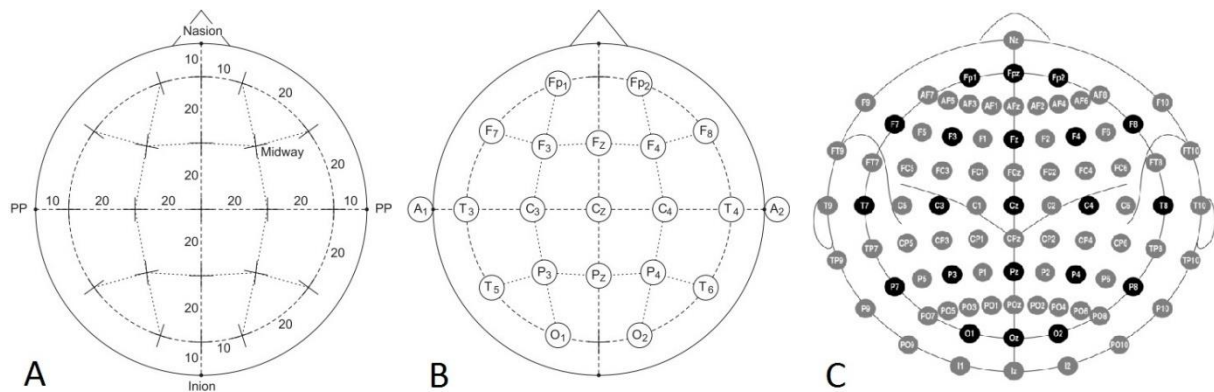
2.1 Elektroencefalografie (EEG)

Elektroencefalografie je poměrně rozšířená metoda nejen ve výzkumu, ale zvláště ve zdravotnictví. Je hojně využívána při diagnostice a pozorování epilepsie, Alzheimerovy choroby, poruch pozornosti a jiných chorob týkajících se centrální nervové soustavy. Jedná se o široce dostupnou neinvazivní metodu pozorující aktivity mozku pomocí elektrod rozmístěných na pokožce hlavy, snímajících elektrické signály.

Elektroencefalograf je přístroj, který se skládá z elektrod, zesilovače signálu a záznamového zařízení (nejčastěji počítač). Elektrody jsou umísťovány na pokožku hlavy s malým množstvím vodivého gelu nanášeným pod jejich kontaktní plochy nebo se využívají EEG čepice, které mají elektrody s otvory pro vodivý gel. Umísťování elektrod je prováděno nejčastěji podle mezinárodního systému 10/20. Elektrody jsou připevňovány na 21 míst na pokožce hlavy, která je rozdělena do čtyř oblastí pomocí pomyslného spojení daných struktur lidské lebky, jimiž jsou nasion, inion a pravý a levý preaurikulární bod. Elektrody jsou od sebe umísťovány v desetiprocentní a dvacetiprocentní vzdálenosti mezi spojenými body (obr. 1). Dalším častým systémem rozmísťování elektrod je 10/10, kde je použito dvojnásobné množství elektrod. Elektrody se značí velkými písmeny podle mozkových laloků, nad které jsou umísťovány: F – frontální, T – temporální, C – centrální, P – parietální, O – okcipitální a podle hemisfér čísla, přičemž sudá čísla značí pravou hemisféru, lichá levou hemisféru a elektrody vyskytující se mezi hemisférami jsou značeny malým písmenem „z“ (např. P3, O4, Fz apod.). (Kumar & Bhuvaneswari, 2012; MacDonald, 2015)

Signály z elektrod jsou od sebe odečítány na základě zapojení elektrod, které může být referenční, bipolární nebo zdrojové. Při referenčním zapojení jsou elektrody spojeny s referenční (srovnávací) elektrodou, která je inaktivní nebo méně aktivní než elektrody měřené oblasti. Referenční elektrodou bývá ipsilaterální ušní elektroda či propojené ušní elektrody (značené A1, A2). Nicméně jako reference může sloužit i průměr aktivit všech aktivních elektrod. Tato průměrná reference (tzv. common average reference) je poměrně oblíbeným postupem zapojování z důvodu účinné minimalizace šumu, lepšího rozlišení

signálů a relativně efektivního mapování celkového EEG mozku. Bipolární zapojení je charakterizováno měřením rozdílů mezi jednotlivými po sobě jdoucími elektrodami a to ve směru longitudinálním (od frontálního laloku k okcipitálnímu) nebo transverzálním (z pravé strany hlavy na levou stranu). Zdrojové zapojení srovnává signál elektrod s váženým průměrem několika okolních elektrod, nebo váženým průměrem všech elektrod. (Hjorth, 1991; Ludwig et al., 2009; Millett, Coutin-Churchman, & Stern, 2015)



Obrázek č. 1: Rozmístění elektrod podle systému 10/20 a 10/10: A - vzájemná procentuální vzdálenost elektrod od sebe v systému 10/20; B - označení elektrod pomocí písmen a čísel dle jejich umístění v systému 10/20; C – porovnání systému 10/20 a 10/10, černě značené původní elektrody systému 10/20 a šedě značené elektrody, které jsou v systému 10/10 navíc oproti původnímu 10/20 (MacDonald, 2015; Oostenveld & Praamstra, 2001)

EEG aktivita představuje souhrn excitačních a inhibičních postsynaptických potenciálů pyramidových buněk v kortexu mozku. Tento signál je spolehlivě měřitelný na povrchu hlavy. Následně je zpracováván nejčastěji pomocí Fourierovy transformace do výkonového spektra, které znázorňuje vlny s různými frekvencemi. Výstupem je graf (elektroencefalogram), který je vyhodnocován na základě frekvence, amplitudy a tvaru vln. Vlny s nejnižší frekvencí v rozmezí 0,1 – 4 Hz jsou nazývány delta, vyskytují se ve frontální oblasti u dospělých a posteriorní u dětí. Jsou běžné během spánku, zejména v jeho třetí a čtvrté fázi a také u novorozenců. Theta vlny, převažující v thalamské oblasti kortexu, s frekvencí 4 – 8 Hz jsou v normálním stavu pozorované při hluboké relaxaci či meditaci a u dětí přibližně do třinácti let. Alfa vlny jsou nejsilnější v posteriorní části a parietálních oblastech mozku, mají frekvenci 8 – 13 Hz a jsou obvyklé při klidném bdění se zavřenýma očima. Vlny beta, převládající ve frontální a parietální oblasti, s frekvencí 13 – 30 Hz jsou obvykle pozorovány při vědomém soustředění, myšlení či mluvení a smyslovém vnímání. Gamma vlny s nejvyšší frekvencí 30 –

100 Hz jsou při normální funkci mozku známkou vysoké koncentrace a zahrnují aktivitu somatosenzorického kortexu. EEG vlny jsou rozdělovány také podle své morfologie, jako jsou Mu vlny, Lambda vlny, K-komplex, spánková vřetena nebo SW komplexy. Tyto vlny jsou charakteristické pro určité aktivity u zdravého člověka, ale mohou být také známkou poruchy centrální nervové soustavy, jsou-li pozorovány v jiných oblastech, než se obvykle vyskytují. (Kumar & Bhuvaneswari, 2012; Olejniczak, 2006; Teplan, 2002)

Běžné EEG měření se provádí v relaxované poloze pacienta a probíhá minimálně 20 minut (obvykle jedna až dvě hodiny). Pacient je vybízen k otevření či zavření očí nebo hlubokému dýchání. Může dojít i k usnutí. V případě biofeedbacku (také nazývaného neurofeedback) je často používáno jen několik elektrod (2-4), které snímají aktivitu mozku v reálném čase. Pacient se učí vědomě měnit frekvenci vysílaných signálů na základě volní kontroly pomocí výstupu probíhajícího měření na obrazovce počítače. Může si napomáhat představou sebe sama v určitých emočních stavech s cílem dosáhnout požadované změny. Tato metoda je hojně využívána v terapii poruch pozornosti, jako je například ADHD nebo například v léčbě závislosti na návykových látkách. (MacDonald, 2015; Simkin, Thatcher, & Lubar, 2014; Sokhadze, Cannon, & Trudeau, 2008)

2.2 Elektromyografie (EMG)

Tato metoda, obvykle používaná v klinickém oddělení neuromotoriky, je v psychofyziologické oblasti využívána zejména v podobě biofeedbacku (tedy myofeedbacku). Myofeedback se aplikuje v rámci psychoterapie psychických poruch spojených s úzkostí a stresem a je založen na záměrné relaxaci cílených svalů. (Scandrett et al., 1986; Schoenberg & David, 2014)

Nejpoužívanější elektromyografie v odvětví psychofyziologie je povrchová (sEMG). Na rozdíl od jehlové elektromyografie (nEMG) je tato metoda neinvazivní a bezbolestná a zároveň zaznamenává aktivitu svalových vláken ve větším rozsahu než nEMG. Povrchová elektromyografie snímá elektrickou aktivitu svalů pomocí elektrod umístěných na povrchu kůže. Elektrody jsou umísťovány podél nebo napříč snímaného svalu. V případě měření svalové aktivity spojené s emocemi bývá pozornost zaměřena zejména na obličejové svaly. Kůže je nejprve zbavena svých přirozených olejů a následně může být pro snížení odporu pod elektrodu nanášeno malé množství vodícího gelu. Používají se dvě základní konfigurace

elektrod. Nejčastěji používaná bipolární, kdy dvě sobě blízké elektrody mají jednu společnou referenční elektrodu (umístěnou na elektricky neutrální části těla) a monopolární konfigurace s jednou cílovou a jednou referenční elektrodou. (Fridlund & Cacioppo, 1986; Hogrel, 2005; Sherman, 2003)

Signál z elektrod je zpracováván konvertorem do digitální podoby a bývá zobrazován na počítači. Data z EMG bývají také filtrována pro získání vln v určité frekvenci, čímž se eliminuje smíšení požadovaného měření se signály okolních svalů. Výsledkem měření je graf (elektromyogram) znázorňující polarizaci a depolarizaci svalových jednotek. Tato oscilace je znázorňována opět ve vlnách s frekvencí okolo 8 až 500 Hz. Tyto vlny představují celkovou tenzi svalu. (Sherman, 2003)

2.3 Měření variability srdečního tepu (HRV) a respirační sinusová arytmie (RSA)

Variabilita srdečního tepu představuje kolísání intervalů mezi po sobě jdoucími QRS komplexy vyplývajících z depolarizace sinoatriálního nodu. Je měřena pomocí elektrokardiografie (ECG), která spočívá v umístění deseti elektrodových senzorů na lidské tělo (6 elektrod na hrudníku a 4 na končetinách). Elektrody jsou specificky zapojeny bipolárně i unipolárně a vytvářejí 12 svodů. Měření může být dlouhodobé (24h) i krátkodobé (v řádech minut). Výsledky jsou analyzovány v časové a frekvenční doméně, přičemž časová doména klade důraz na míru variability a frekvenční se zajímá o to, jaké frekvence se na variabilitě podílí. (Biel, Pettersson, Philipson, & Wide, 2001; Camn et al., 1996; Stein, Bosner, Kleiger, & Conger, 1994)

S HRV souvisí respirační sinusová arytmie (RSA), která může být vysvětlena jako interakce mezi HRV a dýcháním. Depolarizace sinoatriálního nodu je ovlivňována střídavou aktivitou sympatických a parasympatických nervů, přičemž bloudivý (parasympatický) nerv je ovlivněn respirací. Intervaly mezi QRS komplexy jsou kratší při nádechu (vliv sympatiku) a delší při výdechu (vliv parasympatiku). RSA je tedy míra ovlivnění HRV parasympatikem a je dána rozdílem mezi intervaly srdečního tepu během nádechu a výdechu. (Katona & Jih, 1975; Yasuma & Hayano, 2004)

ECG je používána zejména v kardiologii, ale významnou roli hraje také v neuropsychologickém výzkumu a psychoterapii. Využití této metody v rámci biofeedbacku je důležité u srdečních chorob i mentálních poruch. Tato technika spočívá v kontrole vlastního dýchání (se současným promítáním zpětné vazby) s cílem zvýšit HRV, jelikož vysoká tepová variabilita redukuje patologické příznaky. Je také známo, že u zdravých jedinců je tato variabilita zpravidla vyšší než u jedinců nemocných. (Climov et al., 2014; Zucker, Samuelson, Muench, Greenberg, & Gevirtz, 2009)

2.4 Měření tepové frekvence (HR)

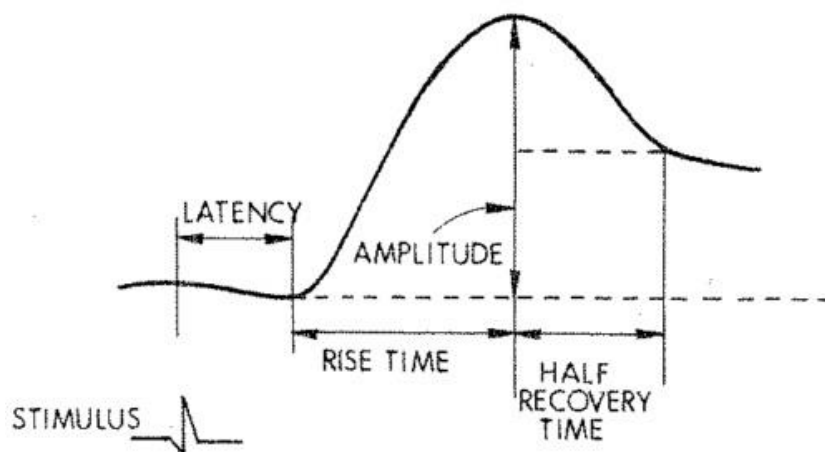
Existuje několik metod, jak měřit tepovou frekvenci. Mezi nejpoužívanější patří ECG (popsáno výše) a fotopletysmografie (PPG), která měří krevní puls doprovázející srdeční tep. Tato metoda je založena na měření průtoku krve ve tkáních pomocí manžety, která je umístěna na koncovou část těla (prsty na končetinách, ušní lalůček). Na jedné straně tkáně je umístěn zdroj světla a na opačné straně fotodetektor, který snímá informaci o absorbovaném a rozptýleném světle, které prošlo tkání. Tento signál se liší v důsledku měnícího se množství krve zapříčiněného pulsováním. (Roberts, 1982)

Tepová frekvence a její reaktivita je často měřena za účelem odhalení srdečních abnormalit, které mohou předpovídat kardiovaskulární poruchy. V této oblasti i v oblasti poruch spojených s úzkostmi a panikou je často využíván biofeedback. Ten může mít podobu promítání negativních či neutrálních obrázků pacientům, společně s informací o jejich tepové frekvenci, s požadavkem tuto frekvenci vlastní vůlí určeným směrem ovlivnit. (Peira, Pourtois, & Fredrikson, 2013; Sharpley & Gordon, 1999)

2.5 Elektrodermální aktivita (EDA)

Elektrodermální techniky jsou založeny na měření aktivity potních žláz, která je indukována sympatickými nervy. Potní žlázy se dělí na apokrinní, označované jako pachové, které ústí do vlasových folikulů a ekrinní, jejichž funkce je zejména termoregulační. Psychofyzilogické techniky jsou zaměřeny právě na ekrinní potní žlázy, které jsou rozmístěné na kůži téměř po celém těle. V důsledku aktivace potních žláz se plní potní kanálky. Tím se snižuje odpor kůže a stoupá její vodivost. (Dawson, Shell, & Fillion, 2007)

EDA může být měřena ve formě kožní vodivosti, odporu nebo elektrických potenciálů. EDA je měřena pomocí dvou elektrod umístěných na specifická místa na dlani (často články prstů). Tyto elektrody jsou na prsty připevněny pomocí oboustranných lepících límečků a pod elektrody je nanesen gel, který nesmí mít efekt na elektrické vlastnosti. V případě měření kožní vodivosti nebo odporu jsou tyto elektrody bipolárně zapojené a probíhá jimi slabý elektrický proud. Kožní vodivost (jednotka: mikroSiemens [μS]) je získána za konstantního napětí těchto dvou elektrod (měří se proud mezi elektrodami), zatímco změny kožního odporu (jednotka: kiloohm [$\text{k}\Omega$]) jsou zjišťovány při konstantním proudu procházejícím mezi elektrodami (měří se napětí elektrod). Tato elektrodermální měření se opírají o princip Ohmova zákona: $R=U/I$, přičemž hodnoty kožního odporu mohou být převedeny na vodivost pomocí vzorce $G=1/R$. Naopak při měření kožních potenciálů (jednotka: milivolt [mV]) jsou elektrody zapojovány unipolárně a bez dodání elektrického proudu či napětí. Aktivní elektroda je umístěna na dlani a referenční na předloktí v blízkosti loketního kloubu. Nicméně měření kožních potenciálů patří mezi méně oblíbené metody elektrodermálních technik vzhledem ke komplikovanější analýze vln, které mohou být až bifázické či trifázické. (Boucsein et al., 2012; Dawson et al., 2007)



Obrázek č. 2: Grafické znázornění klasické reakce kožní vodivosti na stimul: latence – časový interval mezi počátkem působení stimulu a iniciací kožní odpovědi (1-3 s), doba nárůstu (rise time) – čas mezi počátkem a vrcholem reakce (1-3 s), amplituda – fázový nárůst vodivosti (0,1-1 μS), poločas odeznění reakce (half recovery time) – časový interval mezi vrcholem reakce a bodem jejího 50% odeznění (2-10 s) (Dawson et al., 2007)

Výsledky jsou převáděny do grafů (př.: obr. č. 2), které pomáhají znázornit průběh reakce na psychologický podnět. EDA je široce využívána zejména právě v psychofyziologii. Významnou roli hraje v polygrafii, což je metoda měřící několik fyziologických veličin současně. Rozvoj polygrafie se v posledních letech uplatňuje zejména při detekci lži, kde jsou pozorovány stresové reakce. EDA při tomto užití polygrafie prokazuje ve výsledcích nejvýznamnější výsledky. EDA biofeedback je prováděn formou relaxace, přičemž má jedinec informace o své momentální elektrodermální aktivitě. (Critchley, 2002; Dawson et al., 2007; Handler, Nelson, Krapohl, & Honts, 2010)

2.6 Termografie

Funkční infračervené termální zobrazování (fIT) je nejběžnější termografická metoda. Jejím nástrojem je termokamera, která prostřednictvím mikrobolometrů registruje teplo přirozeně vyzařující z těla v podobě infračerveného záření. Výstupem této nekontaktní metody je obrázek či animace zobrazující teplotu různých oblastí dané části těla a její změny. Lišící se teplota je znázorněna barevně podle snímané vlnové délky (obr. č. 3). Teplota těla je regulována hypothalamem negativní zpětnou vazbou a na povrchu těla se projevuje dle míry vazodilatace či vazokonstrikce cév. (Jones & Plassmann, 2002)

Termografie je hojně využívána nejen ve vědě, ale také v medicíně i průmyslu. V oboru medicíny může sloužit jako diagnostický nástroj k odhalení podkožního zánětu či identifikaci jiné choroby. V rámci psychofyziologického výzkumu je používána k pozorování měnící se teploty v důsledku psychologického stimulu a to zejména v obličeji. Jako většina psychofyziologických metod i tato je předmětem aplikované psychofyziologie, tedy biofeedbacku. (Ammer & Ring, 2012; Ioannou, Gallese, & Merla, 2014)



Obrázek č. 3: Termogram znázorňující odlišnou teplotu jednotlivých oblastí ruky (Ammer & Ring, 2012, upraveno)

2.7 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Metoda mapující metabolismus uvnitř tkání, pozitronová emisní tomografie (PET), poskytuje informaci o funkčních a biochemických změnách v pozorované tkáni. Tyto změny jsou zaznamenávány pomocí detektorů PET skeneru, které zachytávají gamma záření, indukované pozitrony emitujícími z rozkládaného radioizotopu. Radioizotop se kumuluje a rozpadá v tkáních s vysokým metabolismem, přičemž emituje pozitrony. Pozitron velmi brzy anihiluje s elektronem, přičemž vzniknou dva fotony o stejné energii (511keV) putující opačným směrem. Tyto gamma fotony jsou ve stejný okamžik zachyceny protilehlými detektory PET skeneru, čemuž se říká koincidence. Při průchodu fotonů tkání však dochází k jejich zeslabení, tzv. atenuaci (absorpci a rozptylu), tudíž jejich detekce je značně zeslabena. Výhodou PET je, že míra tohoto zeslabení je nezávislá na poloze radioizotopu ve tkáni, což umožňuje snadnější korekci atenuace. Používanými radioizotopy bývají analogy přirozeně se vyskytujících sloučenin v těle, jsou připravovány uměle a pacientovi podávány ve formě radiofarmak, obvykle nitrožilně nebo orálně. Hojně využívanými radioizotopy jsou fluor-18 (poločas rozpadu ~110 minut) a uhlík-11 (poločas rozpadu ~20 minut). Hlavní výhodou použití izotopu F-18 je dlouhý poločas rozpadu, díky němuž není potřeba na místě vyšetření cyklotron. Proto je nejčastější molekulou označenou izotopem fluoro-deoxyglukóza, která je v těle metabolizována obdobně jako glukóza. (Ollinger & Fessler, 1997; Singhal, 2012)

2.8 Funkční magnetická rezonance (fMRI)

Metoda funkčního zobrazování magnetickou rezonancí umožňuje sledovat změny neuronální aktivity v mozku na základě proudění, objemu a oxygenace krve v daných oblastech, tedy BOLD efektu (blood oxygen level-dependent), který detekuje změny v poměru okysličené a neokysličené krve. Toto měření je prováděno během plnění úlohy, která má zaměstnat určité oblasti mozku či v klidovém stavu pacienta (resting-state fMRI). Resting-state fMRI sleduje oblasti mozku, které jsou aktivní v době, kdy jedinec nevykonává žádnou úlohu, leží v klidu se zavřenýma očima a nezaměstnává svou mysl. Princip získání signálu spočívá zejména v odlišných magnetických vlastnostech oxygenovaného a deoxygenovaného hemoglobinu, které jsou snímány pomocí magnetického skenování. (Ramsey, Hoogduin, & Jansma, 2002)

2.9 Sledování pohybu očí (Eye-tracking)

Pohyb očí může být sledován různými technikami. Mezi starší patří používání kontaktních čoček se zabudovanou cívkou nebo zrcátkem. Pohyb očí je odvozen z měřeného napětí indukovaného v cívce okolním elektromagnetickým polem. V případě zrcátka je zaznamenáváno odražené světlo. Významnou technikou v současnosti je elektrookulografie (EOG) měřící kožní potenciály pomocí elektrod umístěných okolo očí. Hojně využívány jsou zařízení vysílající světlo (nejčastěji infračervené) proti oku a snímající jeho odraz pomocí kamery. Podoba těchto zařízení se liší podle účelu pozorování a požadavků na přesnost, může být zabudováno do speciálních brýlí či umístěno k monitoru počítače. V rámci psychofyziologie se tato metoda zaměřuje na souvislost očních pohybů a jejich rysů s pozorností a mentálním stavem. EOG je mimo jiné často používána k odhalení artefaktů, způsobených pohybem očí, při měření EEG. (Morimoto & Mimica, 2005; Young & Sheena, 1975)

2.10 Spánková analýza

Analýza spánku je prováděna dvěma rozšířenými metodami, jimiž je aktigrafie a polysomnografie. Aktigraf je ve většině případů umisťován na zápěstí po dobu několika dní a pomocí akcelerometru měří pohybovou aktivitu. Pozdější analýza dat z tohoto zařízení určuje parametry spánku a cirkadiálních rytmů pacienta. Naproti tomu polysomnografie je komplexnější technika, která měří hned několik fyziologických dějů zahrnujících EEG, EMG, EOG, ECG a parametry dýchání. Toto měření je prováděno zpravidla po celou noc a poskytuje vcelku podrobnou zprávu o průběhu spánku jedince. Cenné údaje přináší i psaní spánkových deníků. (Ancoli-Israel et al., 2003; Chesson et al., 1997)

3 Diagnóza bipolární afektivní poruchy

Bipolární porucha, též známá jako maniodepresivní psychóza je duševní onemocnění charakterizováno střídáním manických, hypomanických, euthymických a depresivních epizod během života jedince. Její diagnóza je podle DSM-V rozdělena na dva hlavní typy, jimiž jsou bipolární porucha typu I a bipolární porucha typu II. První typ je považován za veřejně známý vzor bipolární afektivní poruchy. Hlavním příznakem jsou zde manické epizody, přičemž depresivní a hypomanické epizody se můžou, ale nemusí vyskytovat. Pro bipolární poruchu typu II. je typická přítomnost depresivních epizod, které zpravidla převládají a alespoň jedné hypomanické epizody. Manické epizody nejsou v tomto případě přítomny a její výskyt by vedl k diagnóze bipolární poruchy prvního typu.

Charakteristika mánie

Manická epizoda se vyznačuje přetrvávající euforickou náladou, abnormálně přebývajícím energií či podrážděnou náladou, která trvá déle než týden, po většinu dne a téměř každý den. Chování jedince během probíhající manické epizody může způsobit narušení jeho normálního fungování ve společenském a pracovním životě a často vyžaduje hospitalizaci pro zabránění těmto následkům. Mezi manické symptomy patří:

- zvýšené sebevědomí, kdy se jedinec pouští do činností, ve kterých má jen málo zkušeností a je přesvědčen, že k tomu má dostatečné dovednosti
- snížená potřeba spánku; jedinec se cítí odpočatý a plný energie, i přesto že spal velice krátce, či vůbec; může vydržet několik dní bez spánku bez toho, aby se unavil; tento příznak bývá známkou přicházející mánie
- zvýšená komunikace jedince, kdy jeho řeč bývá rychlá, hlasitá a nepřerušitelná; téma hovoru bývá často scestné, projev je doprovázen gesty, vtipy a divadelními výstupy jedince; při podrážděné náladě se projevuje nepřátelskými připomínkami či stížnostmi
- rychlý tok myšlenek, který je pro jedince těžko vyjádřitelný; myšlenkový proud jedince je rychlejší než jeho řeč, což způsobuje, že odbíhá od jednoho tématu k jinému, jeho řeč je nesouvislá a může být pro tohoto jedince obtížná

- roztěkanost; jedinec není schopen filtrovat okolní ruchy a nevýznamné podněty, což způsobuje neschopnost soustředění a vedení smysluplné konverzace
- zvýšení aktivity; jedinec se pouští do velkého plánování a chce být součástí spousty různých činností a akcí; jedinec je nadměrně společenský a často stoupá také jeho sexuální aktivita a fantazie
- pouštění se do riskantních aktivit, jako jsou nejisté investice, nebezpečné řízení či promiskuita bez ohledu na následky tohoto chování

Charakteristika hypománie

Tato epizoda se, stejně jako mánie, vyznačuje abnormálně povznesenou či podrážděnou náladou trvající po většinu dne a téměř každý den, avšak vyznačuje se trváním po dobu minimálně čtyř dnů. Příznaky mánie a hypománie jsou společné (viz symptomy mánie) s rozdílem, že hypomanická epizoda nezpůsobuje narušení normálního sociálního a pracovního života jedince. Nicméně změna chování jedince je pozorována okolím.

Charakteristika deprese

Jedinec ztrácí zájem a potěšení ze života či upadá do depresivních nálad po dobu minimálně dvou týdnů, což narušuje jeho normální život z hlediska společenského, profesního i dalších. Během depresivní epizody se projevují tyto symptomy:

- sklíčená nálada po většinu dne a téměř každý den pozorovaná subjektivně i okolím
- značné snížení zájmu či potěšení z většiny aktivit po většinu dne a téměř každý den, taktéž pozorováno subjektivně i ostatními
- výrazné snížení či zvýšení tělesné váhy a větší či menší chuť k jídlu než obvykle
- prakticky každodenní insomnie, kdy jedinec nemůže usnout a často se probouzí či hypersomnie, při níž jedinec spí velmi dlouho a je schopný usnout i uprostřed nějaké činnosti
- neklidný pohyb způsobený emočními procesy; jedinec se může cítit zpomalený a neklidný; tyto jevy jsou pozorovány i okolím a projevují se téměř každodenně
- každodenní únava a ztráta energie

- pocity bezcennosti a nadměrné viny, které jsou často nepatřičné a bludné a objevují se skoro denně
- subjektivně i objektivně pozorovatelná znemožněná soustředěnost a výrazná nerozhodnost přítomná skoro každý den
- opakované myšlenky na smrt, sebevraždu nebo pokusy o sebevraždu

Charakteristika euthymie

Euthymická epizoda je rozmezí mezi jednotlivými psychózami, kde jedinec funguje normálně a bez příznaků přítomné duševní poruchy. Vnímání, chování a psychické pochody jedince jsou normalizované.

(American Psychiatric Association, 2013)

4 Psychofyziologické metody ve výzkumu bipolární afektivní poruchy

4.1 Neurozobrazovací metody

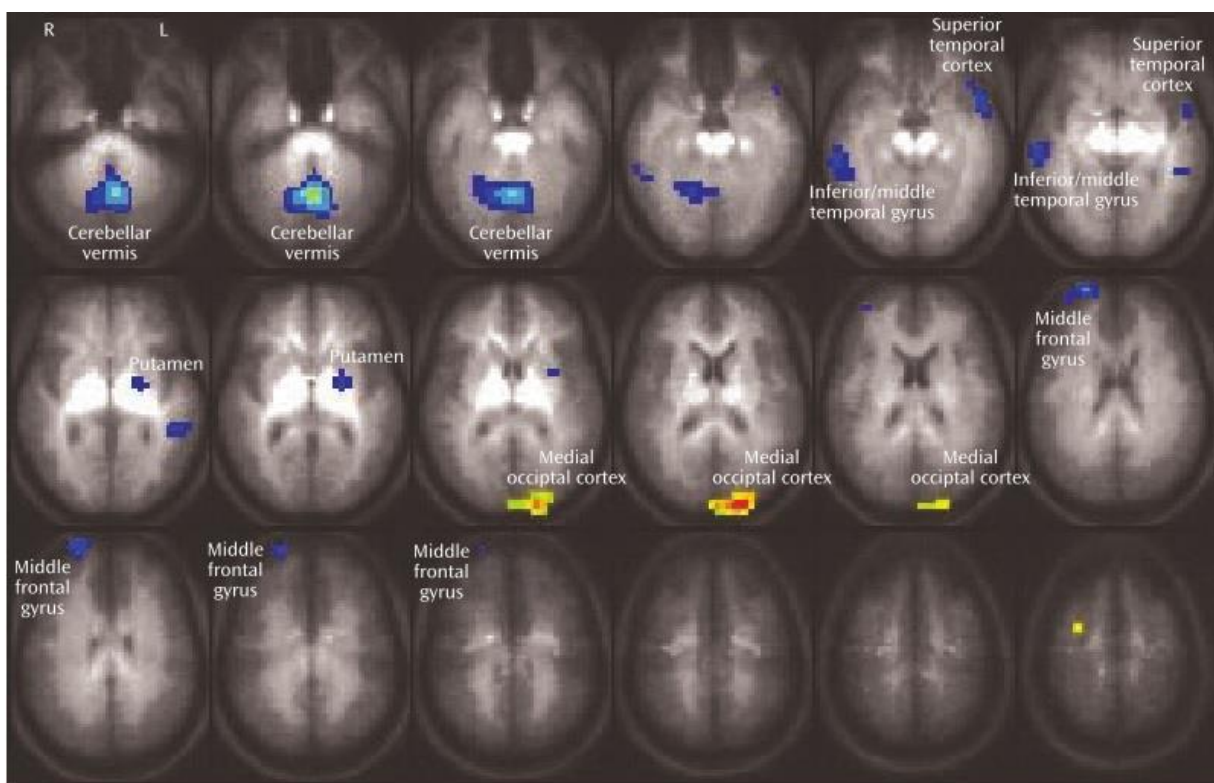
Neurozobrazovací metody slouží k odhalení odlišných pochodů v mozku probíhajících u zdravých jedinců a jedinců s bipolární poruchou. Tyto pochody jsou pozorovány během jednotlivých epizod, ale i během euthymických stavů a často jsou porovnávány s výsledky pozorování jiných duševních poruch, jako je depresivní porucha nebo schizofrenie. Srovnávání výsledků neurozobrazování může sloužit k lepší diagnóze a odlišení těchto poruch v případě, že první projevy bipolární poruchy začínají depresivní epizodou. Cílem neurozobrazovacích metod je odhalení specifických biomarkerů, které mohou předpovídat riziko vyskytnutí poruchy nebo jejího dalšího vývoje, pravděpodobnou reakci na léčbu či evidovat účinky léčebných procesů. V rámci výzkumu bipolární poruchy patří mezi nejpoužívanější zobrazovací metody funkční magnetická rezonance (fMRI) a pozitronová emisní tomografie (PET). (Ghaemi, Sachs, M. Chiou, Pandurangi, & Goodwin, 1999; Savitz, Rauch, & Drevets, 2013)

4.1.1 Funkční magnetická rezonance (fMRI)

Nálezy fMRI v euthymii

Euthymie je stav, kdy pacient nevykazuje žádné symptomatické znaky, tudíž se předpokládá, že abnormality nalezené u euthymických pacientů mohou sloužit jako diagnostický znak bipolární poruchy. Je zde zkoumána mozková aktivita při emočních i neemočních úlohách. Studie zaměřující se na kognitivní úlohy během fMRI měření vykazují vyšší aktivitu limbických a paralimbických sítí u euthymických BP pacientů než u zdravých kontrolních jedinců při neemoční aktivitě a to zejména ventrolaterálního prefrontálního kortexu (vlPFC). U BP bylo (při těchto kognitivních úlohách) také pozorováno nižší zapojení orbitofrontální (OFC) a fusiformní oblasti v porovnání se zdravými jedinci, ale stejná schopnost zapojení asociačních oblastí zrakové kůry, což umožnilo BP vykonat kognitivní úlohu stejně úspěšně, jako zdraví jedinci. U náročnějších kognitivních úloh se u zdravých jedinců i u euthymických BP prokázala aktivace anteriorního cingulárního kortexu (ACC) a

dorsolaterálního PFC (dlPFC), přičemž u pacientů podstupujících léčbu byla tato aktivace lehce výraznější v porovnání s neléčenými BP. Tento rozdíl však nebyl signifikantní s ohledem na malý vzorek pacientů (nemedikovaní BP = 8, medikovaní BP = 8). BP předvedli horší výkon při plnění úlohy, přičemž v reakci na chyby projevovali impulsivní jednání vedoucí k dalšímu selhání. Tento jev je podložen nižší aktivací temporálních oblastí, vermis, a putamenu u BP. Tyto oblasti zřejmě slouží k efektivnějšímu vykonání úlohy v poměru přesnosti a rychlosti, detekci chyb a inhibici odpovědi. U BP byla také pozorována nápadná aktivita mediálních okcipitálních oblastí mozku. (Dell’Osso et al., 2015; Strakowski, Adler, Holland, Mills, & DelBello, 2004; Strakowski, Adler, Holland, & Mills, 2005)



Obrázek č. 4: Výsledky fMRI měření u euthymických BP a zdravých jedinců při vykonávání kognitivní úlohy, modré oblasti značí vyšší aktivitu u zdravých jedinců a žluté u BP (Strakowski et al., 2005)

Studie zaměřené na oblasti mozku týkající se emocí prokázaly u euthymických BP nižší antikorelační spojení mediálního PFC (mPFC) s pravým dlPFC, což patrně způsobuje dysfunkci v přepínání mezi zpracováváním vnějších a vnitřních informací. Naopak vyšší propojení mPFC a pravé amygdaly u BP, které korelovalo s délkou trvání poruchy, ukazuje na abnormální zapojení emočních oblastí v klidovém stavu pacienta. Při vykonávání emočních

úloh byla odhalena výrazná aktivita insuly, PFC, OFC, putamenu a amygdaly. (Favre, Baciú, Pichat, Bougerol, & Polosan, 2014; Hulvershorn et al., 2012; Hummer et al., 2013)

Nálezy fMRI v depresi

Výsledky bádání pomocí fMRI v depresivní fázi bipolární poruchy potvrzují odchylky fungování prefrontálních limbických a striatálních sítí v klidovém stavu pacienta. U této epizody je v klidu pozorována zvýšená aktivita insuly, která zjevně koreluje s mírou deprese, ale tato aktivita výrazně klesá v reakci na pozitivní emoční stimul. Tento pokles může znamenat narušení v rozeznání pozitivních a negativních podnětů u těchto depresivních BP. Výsledky fMRI během nečinnosti pacienta také směřují k silnější aktivaci temporálních a inferiorních frontálních gyrů a pravého caudatu a slabší činnosti levých částí postcentrálního a parahipokampálního gyru a také mozečku. Co se týče funkčního propojení struktur mozku, výrazné nedostatky se ukázaly u spojení jazykových center, které korelují s vážností symptomů depresivní epizody. Slabé spojení během nečinnosti pacienta se projevilo i v kortikolimbických oblastech, zejména propojení amygdaly s OFC, striatem, lingválním gyrem, mozečkem a také hippokampem. V reakci na negativní emotivní podnět vykázali BP procházející depresivní epizodou zvýšenou činnost striatální oblasti (zvláště putamenu), insuly, inferiorního frontálního gyru a amygdaly. (Hulvershorn et al., 2012; Hummer et al., 2013; Li et al., 2015; Liu et al., 2012; Lv et al., 2016)

Nálezy fMRI v mánii

V manických epizodách se, stejně jako u deprese, objevuje slabé funkční spojení amygdaly s orbitofrontální, striatální, lingvální a mozečkovou strukturou, ale kontrastně silné propojení amygdaly a hypokampu. V reakci na pozitivní pohnutku signalizují maničtí BP slabou aktivitu insuly, avšak ne natolik jako BP během depresivní epizody. Negativní emoční podnět vyvolává silnou odpověď insuly, putamenu a laterálního PFC (stejně jako u depresivních BP), ale také dorsálního ACC. Slabou odezvu na negativní stimul projevuje levý laterální OFC, což značí neschopnost posoudit emoční význam daného stimulu. (Hulvershorn et al., 2012; Hummer et al., 2013; Li et al., 2015)

4.1.2 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Nález PET v euthymii

Během euthymie i obou afektivních epizod byl prokázán zvýšený metabolismus mozečku a posteriorní části kortexu oproti zdravým jedincům, což naznačuje, že tato abnormalita by mohla být biomarkerem bipolární afektivní poruchy. Nález u pacientů starších padesáti let, které ukazují na vyšší spotřebu glukózy v amygdale, parahypokampálním gyru a pravé části temporálního kortexu a menší spotřebu v dlPFC naznačují, že dysregulace kortikolimbického systému, běžně přítomná při afektivních epizodách, s postupem onemocnění přetrvává i v euthymii v důsledku poškození mozku. (Brooks, Hoblyn, Woodard, Rosen, & Ketter, 2009a; Ketter et al., 2001)

Další studie v rámci euthymické epizody jsou zaměřeny například na imunitní stránku této poruchy. Haarman a kolegové podali důkazy o vzniku neuroinflamace (zánět nervové tkáně) lokalizované v pravém hypotalamu v důsledku aktivace mikroglie. Toto bylo sledováno pomocí markeru, který se na tyto aktivní mikroglie váže. Jiná studie se zaměřila na protein p11, který hraje roli v transportu serotoninového receptoru (5-HT1B) z cytosolu do membrány. Míra exprese mRNA tohoto proteinu je spojena se stresem a koreluje s počtem depresivních epizod u BP typu I, což je potenciální biomarker tohoto typu bipolární poruchy. Exprese mRNA p11 ukázala také spojitost s metabolismem glukózy v oblastech kortikolimbického systému. Tato studie poukazuje také na snížený metabolismus v ACC, mediálním a inferiorním gyru, striatu, insule a zvýšený metabolismus v hipokampu u BP typu I ve srovnání s BP typu II. (Haarman et al., 2014; Svenningsson, Chergui, Rachleff, Flajolet, & Zhang, 2006; Zhang et al., 2011)

Nález PET v depresi

Pro depresivní epizodu je typický celkový hypometabolismus v anteriorním paralimbickém a prefrontálním kortexu (dlPFC, subgenuální PFC, insula, ACC) a bazální hypermetabolismus v pravé amygdale, ventrálním striatu a thalamu, přičemž tyto abnormality korelují s mírou deprese pacienta. Velkou pozornost má serotoninový transporter (5-HTT), který vylučuje serotonin v synaptických štěrbinách. Výsledky těchto výzkumů jsou však různé. Na zvýšenou vazbu 5-HTT v mPFC, thalamu, caudatu, dorsálním

cingulárním kortexu a insule poukazuje Cannon a kolegové, přičemž Oquendův kolektiv pozoroval nižší vazbu 5-HTT v thalamu, amygdale, hippocampu, ACC a putamenu. Obě studie ukázaly sníženou aktivitu 5-HTT v mozkovém kmeni. Nicméně nejnovější výzkum nepozoruje žádné abnormality v aktivitě tohoto transporteru v porovnání se zdravými jedinci a udává, že výsledky se liší z důvodu rozdílného výsledného zpracování těchto měření. (Brooks, Wang, et al., 2009b; Cannon et al., 2006; Ketter et al., 2001; Miller et al., 2016; Oquendo et al., 2007)

Nálezy PET v manii

V manické epizodě byl pozorován hypometabolismus v rostrálním a orbitálním PFC a hypermetabolismus levé části caudatu a dorsálního ACC v porovnání s euthymickými pacienty. Novější poznatky potvrzují neschopnost regulace emocí v bipolární poruše sledováním sníženého metabolismu v dlPFC a precuneu a zvýšení v oblastech parahipokampálních, temporálních, ACC a subgenuálního PFC. (Blumberg et al., 1999, 2000; Brooks, Hoblyn, & Ketter, 2010)

4.1.3 Elektroencefalografie

EEG aktivita je u bipolárních pacientů často měřena během oddball paradigmatu, což je procedura, při níž jsou pacientovi náhodně promítány dva podněty, z něhož jeden je méně častý. Tyto podněty musí od sebe pacient rozeznat. Výsledky těchto studií přinesly poznatky o snížené oscilaci delta vln v oblastech temporálního, parietálního, centrálního a okcipitálního laloku a snížené pomalé i rychlé theta aktivitě ve frontálním, centrálním a v pravých částech temporálního a parietálního laloku u euthymických BP. Pomalé theta vlny (4-6Hz) jsou spojené se sensorickými funkcemi a naznačují narušení sluchových sítí, pokles rychlých theta vln (6-8Hz) více souvisí se zhoršením kognitivních funkcí. U euthymických pacientů bylo také nalezeno porušení dalekosáhlého funkčního spojení gamma vln ve fronto-temporálních a temporo-parietálních oblastech, které má rovněž souvislost s oslabením poznávacích procesů a je považováno za potencionální biomarker bipolární poruchy. Tyto nedostatky v plynulosti gamma vln byly zjištěny i u jedinců během manické epizody převážně v pravých částech mozku. (M. I. Atagün, Güntekin, Özerdem, Tülay, & Başar, 2013; Murat İlhan Atagün, Güntekin, Maşali, Tülay, & Başar, 2014; Özerdem, Güntekin, Atagün, Turp, & Başar, 2011; Özerdem, Güntekin, Saatçi, Tunca, & Başar, 2010) U manických a hypomanických epizod se objevila také zvýšená oscilace beta vln v okcipitálním laloku,

příčemž zdraví jedinci vykazovali dominanci alfa aktivity. To vede k závěru, že beta vlny kompenzují nefunkčnost alfa operací. Nižší aktivita alfa vln byla také zaznamenána u euthymických pacientů během měření spontánního EEG i při vizuálně evokovaných potenciálech. Snížení této aktivity během klidového stavu demonstruje selhání funkčního spojení zejména ve fronto-centrální a centro-parietální oblasti mozku, což zapříčiňuje narušené zpracovávání informací. (Basar et al., 2012; Kim et al., 2013; Özerdem, Güntekin, Tunca, & Başar, 2008)

Rozdílné EEG bylo naměřeno u BP typu I a II v klidovém stavu. BPI vykazali větší entropii ve všech frekvenčních spektrech a v oblastech všech částí mozku, což může napomoci v rozlišení typu bipolární poruchy při její diagnóze. Další výzkum bipolární poruchy se zaměřuje na specifické EEG vlny objevující se v reakci na určitý stimul, čímž je například P300. Vlna P300 je hlavní podjednotkou reakce na vnější kognitivní stimul. U BP během deprese a euthymie se tato vlna jeví s menší amplitudou a delší latencí než u zdravých jedinců, což je spojeno se zpožděným zpracováváním informací u BP. Maničtí jedinci vykazali výrazně menší amplitudu P300 ve frontální části mozku naznačující neschopnost odvrácení pozornosti od rušivých elementů. Studie zaměřená na vlnu P100, která je součástí počátku odpovědi na vizuální podnět a vlnu N170 představující hlavní složku zpracování obličeje mozdem, měřila EEG aktivitu u BP a zdravých kontrolních jedinců při promítání veselých a smutných obličejů. BP ukázali lepší reakci na pozitivní stimul než na negativní, což se neukázalo u zdravých jedinců. Tato efektivnější reakce na pozitivní podnět byla prokázána delší amplitudou vlny P100. BP měli také nižší amplitudu vlny N170 než zdraví jedinci. (Degabriele, Lagopoulos, & Malhi, 2011; Di Giorgio Silva et al., 2016; Khaleghi, Sheikhani, Mohammadi, & Nasrabadi, 2015)

4.2 Fyziologické děje ovlivněné aktivitou sympatických a parasympatických nervů

Psychofyziologické techniky měřící činnost autonomní nervové soustavy, jsou ve výzkumu bipolární poruchy používány zejména k odhalení poměru aktivity sympatických a parasympatických nervů souvisejícího s touto poruchou a jejími symptomy. Většina studií poukazuje na snížené HRV, které je ovlivněno, jak sympatickými, tak parasympatickými nervy. V případě bipolární poruchy je tato abnormalita způsobená potlačením

parasymptiku, což je dokázáno sníženým poměrem nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního HRV. Snížená Hodnota HRV je pozorována zejména u manických pacientů (podstupujících i nepodstupujících léčbu), u nichž tato abnormalita vykazuje korelaci s mírou manických symptomů. Mánie je doprovázená také zvýšenou tepovou frekvencí, která se objevila i euthymických pacientů vykazujících zároveň vyšší kožní vodivost a nižší teplotu prstů oproti zdravým jedincům a to v klidovém stavu i při konání kognitivní úlohy. Zvýšená elektrodermální aktivita je způsobena vyšší aktivitou sympatických nervů. BP předvedli při kognitivní úloze horší výkon, než zdravý jedinci. Tento kognitivní deficit, nižší HRV a také stupeň úzkosti ukázal souvislost se závažností poruchy. (Henry, Minassian, Paulus, Geyer, & Perry, 2010; Chang et al., 2014; Chang, Chang, Kuo, & Huang, 2015; Levy, 2013, 2014; Voggt et al., 2015)

Změny EDA se liší v různých epizodách poruchy. V depresivní fázi byla tato aktivita při afektivním stimulu značně snížena. Žádný signifikantní efekt EDA nebyl pozorován u euthymických pacientů v reakci na emoční stimul. Na druhou stranu tito jedinci vykazovali vyšší HRV než zdraví jedinci při pozitivním stimulu, ale intenzita vyvolané emoce byla srovnatelná u obou skupin. Zvýšené RSA a intenzivnější subjektivní vnímání emocí při pozitivním stimulu směřuje k úsudku, že zesílená reakce na pozitivní podnět je jedním ze znaků bipolární poruchy. (Greco, Valenza, Lanata, Rota, & Scilingo, 2014; Gruber, Dutra, Eidelman, Johnson, & Harvey, 2011a; Gruber, Harvey, & Purcell, 2011a)

4.3 Senzomotorické odpovědi měřené pomocí EMG a sledování pohybu očí

Elektromyografická měření jsou v bipolární poruše rozšířená ve výzkumu úlekových reakcí a prepulzivní inhibice (PPI). PPI představuje sníženou reakci na silný úlekový stimul za předpokladu, že mu předcházela slabší stimul. Jedním z ukazatelů těchto reakcí je mrkání očí pozorováno EMG. Velká část studií ukazuje na deficit v rozsahu úlekové reakce, zejména pak v PPI u BP v remisi. Souvislost byla nalezena u nepostižených jedinců příbuzných s BP, kteří vykazovali nižší PPI a zeslabenou úlekovou reakci (stejně jako BP) oproti zdravým jedincům. Tyto nálezy směřují k závěru, že abnormality v senzomotorických reakcích mohou být rysem náchylnosti k bipolární poruše. (Bolbecker et al., 2009; Giakoumaki et al., 2007, 2010) Nicméně jiné podobné studie neprokázaly žádný rozdíl ve srovnání euthymických BP se

zdravými jedinci. Podobné dilema se vyskytuje ve výsledcích týkajících se manických pacientů. Relativní shoda se nachází u BP ve smíšené epizodě, u kterých byla pozorována snížená amplituda reakce. Tento rozdíl v porovnání se zdravými jedinci prokázali i maničtí pacienti, ačkoliv v menší míře. Možné východisko přinesl Gogos a kol. (2009) se studií, která našla rozdíl v PPI u mužů a žen s bipolární poruchou. Ženy s bipolární poruchou projevily vyšší stupeň PPI než zdravé ženy a naopak u bipolárních mužů byla PPI oproti zdravým mužům snížena. (Barrett, Kelly, Watson, Bell, & King, 2005; Carroll, Vohs, O'donnell, Shekhar, & Hetrick, 2007; Gogos, van den Buuse, & Rossell, 2009; Perry, Minassian, Feifel, & Braff, 2001)

Nedávná studie zabývající se sledováním pohybů očí v bipolární poruše, ukázala na snížené řízené zrychlení pohybu a zhoršenou schopnost přizpůsobit rychlost u BP, ale žádné narušení oproti zdravým kontrolám při pohybech mimo úlohu (při očekávání dalšího stimulu). To ukazuje na narušení senzomotorického zpracování u BP spíše než narušení kognitivních procesů. Další práce, zaměřená na zpracování emočních informací s použitím této metody dokázala sníženou pozornost BP v depresi vůči pozitivnímu stimulu (v podobě veselých obrázků) a zvýšenou zranitelnost BP, projevenou větší pozorností věnované hroživým obrázkům. (García-Blanco, Salmerón, Perea, & Livianos, 2014; Trillenberget al., 2016)

4.4 Spánková analýza

Poruchy spánku jsou jedním z možných symptomů afektivních epizod bipolární poruchy a zdají se být také ukazatelem rizika či raného nástupu poruchy. Studie ukazují, že u jedinců s rizikem psychózy či bipolární poruchy se projevuje delší spánková latence, delší trvání, ale horší kvalita spánku, nižší aktivita a častá denní zdřimnutí oproti zdravým jedincům a také desynchronizace cirkadiánních rytmů. (Castro et al., 2015; Ritter et al., 2012; Zanini et al., 2015) Stejně parametry se vyskytují u euthymických pacientů, ačkoliv nemusí být vždy přítomny nebo jsou prokázány jen některé z nich. Euthymičtí pacienti bez pochyby vykazují horší subjektivní hodnocení spánku, než je naměřeno objektivními metodami. Co se týče pacientů procházejících afektivní epizodou, mánie má jen malý vliv na nepřesnost subjektivního hodnocení, zatímco BP během deprese směřují k podceňování délky vlastního spánku. (Boland et al., 2015; Geoffroy et al., 2014; Gonzalez, Tamminga, Tohen, & Suppes, 2013; St-Amand, Provencher, Bélanger, & Morin, 2013)

5 Závěr

Psychofyzilogické metody mají ve výzkumu bipolární afektivní poruchy rozsáhlý význam z hlediska určování charakteristických rysů fungování mozku a fyziologických dějů v této poruše. Neurozobrazování pomocí PET a fMRI přináší důkazy o dysregulaci kortikolimbického systému, která koreluje s postupem poruchy. Oblasti spojené s emocemi jsou zapojovány i při neemočních úlohách, což způsobuje impulsivní jednání BP v reakci na chyby vedoucí k horšímu provedení úkolu. Abnormální aktivita limbického systému je pozorována u všech epizod bipolární poruchy (včetně euthymie) a je zřejmě hlavním znakem bipolární poruchy. Maničtí i depresivní pacienti vykazují nižší aktivitu PFC a vyšší zapojení striatálních oblastí a narušení v posuzování emočních stimulů. Abnormality u bipolárních jedinců byly pozorovány i v EEG aktivitě a ukazují převážně na zhoršení kognitivních procesů. Rozdíly byly nalezeny mezi pacienty s bipolární poruchou typu I a typu II, kdy BP typu I vykazovali vyšší odchylky od normálu než BP typu II.

Výzkumné práce zaměřující se na děje autonomní nervové soustavy se shodují v úsudku, že bipolární porucha se vyznačuje narušenou rovnováhou aktivity parasympatických a sympatických nervů, kdy parasympatická aktivita je výrazně potlačena. Toto odchýlení od normálu je pozorováno zejména nižší aktivitou HRV a odlišnou elektrodermální aktivitou při různých epizodách a stimulech. Deficit byl nalezen i v senzomotorických pochodech bipolárních pacientů a také jejich zdravých příbuzných, nicméně některé abnormální znaky těchto reakcí se ukázaly být rozdílné u mužů a žen. Pomocí metody sledování pohybu očí byla také znovu potvrzena rozdílná reakce BP na emoční stimul v porovnání se zdravými kontrolními jedinci.

Mezi zřídka či vůbec nesledované parametry ve výzkumu bipolární poruchy patří tepová frekvence a informace o teplotních změnách. Pozornost je však věnována vlastnostem spánku, jehož narušení bývá častým symptomem, ale také ukazatelem nadcházející epizody či rizika nástupu poruchy. Tyto studie ukázaly, že subjektivní vnímání spánku je u BP se často liší od jeho objektivního hodnocení.

Významná omezení ve výzkumných pracích bipolární poruchy představuje vliv léčby na fyziologické funkce pacientů, ačkoliv je tento vliv ve většině případů zohledňován. Další

limitací jsou relativně malé vzorky pacientů a to zejména při výzkumu manické epizody pomocí metody PET. Budoucí práce by se měly více zaměřit na rozdíly mezi oběma typy bipolární poruchy, případně pak na genderové rozdělení pacientů.

Seznam literatury

- Ammer, K., & Ring, E. F. J. (2012). Infrared thermal imaging in medicine. *Physiological Measurement*, 33(3), 33–46.
- Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., & Pollak, C. P. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*, 26(3).
- Association, A. P. (2013). *DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS*.
- Atagün, M. I., Güntekin, B., Maşali, B., Tülay, E., & Başar, E. (2014). Decrease of event-related delta oscillations in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 223(1), 43–48.
- Atagün, M. I., Güntekin, B., Özerdem, A., Tülay, E., & Başar, E. (2013). Decrease of theta response in euthymic bipolar patients during an oddball paradigm. *Cognitive Neurodynamics*, 7(3), 213–223.
- Barrett, S. L., Kelly, C., Watson, D. R., Bell, R., & King, D. J. (2005). Normal levels of prepulse inhibition in the euthymic phase of bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 35(12), 1737–1746.
- Basar, E., Güntekin, B., Atagün, I., Turp Gölbas, B., Tülay, E., & Özerdem, A. (2012). Brain's alpha activity is highly reduced in euthymic bipolar disorder patients. *Cognitive Neurodynamics*, 6(1), 11–20.
- Biel, L., Pettersson, O., Philipson, L., & Wide, P. (2001). ECG Analysis : A New Approach in Human Identification. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 50(3), 808–812.
- Blumberg, H. P., Stern, E., Martinez, D., Ricketts, S., De Asis, J., White, T., ... Silbersweig, D. A. (2000). Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biological Psychiatry*, 48(11), 1045–1052.
- Blumberg, H. P., Stern, E., Ricketts, S., Martinez, D., De Asis, J., White, T., ... Silbersweig, D. A. (1999). Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156(12), 1986–1988.
- Boland, E. M., Stange, J. P., Molz Adams, A., LaBelle, D. R., Ong, M. L., Hamilton, J. L., ... Alloy, L. B. (2015). Associations between sleep disturbance, cognitive functioning and work disability in Bipolar Disorder. *Psychiatry Research*, 230(2), 567–574.
- Bolbecker, A. R., Mehta, C., Johannesen, J. K., Edwards, C. R., O'donnell, B. F., Shekhar, A., ... Hetrick,

- W. P. (2009). Eyeblink conditioning anomalies in bipolar disorder suggest cerebellar dysfunction. *Bipolar Disorders*, *11*(1), 19–32.
- Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., Roth, W. T., Dawson, M. E., & Fillion, D. L. (2012). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, *49*(8), 1017–1034.
- Brooks, J. O., Hoblyn, J. C., & Ketter, T. A. (2010). Metabolic evidence of corticolimbic dysregulation in bipolar mania. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *181*(2), 136–140.
- Brooks, J. O., Hoblyn, J. C., Woodard, S. A., Rosen, A. C., & Ketter, T. A. (2009). Corticolimbic metabolic dysregulation in euthymic older adults with bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(5), 497–502.
- Brooks, J. O., Wang, P. W., Bonner, J. C., Rosen, A. C., Hoblyn, J. C., Hill, S. J., & Ketter, T. A. (2009). Decreased prefrontal, anterior cingulate, insula, and ventral striatal metabolism in medication-free depressed outpatients with bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(3), 181–188.
- Camn, A. J., Malik, M., Bigger, J. T., Breithardt, G., Cerutti, S., Cohen, R. J., ... Singer, D. H. (1996). Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *European Heart Journal*, *17*(3), 354–381.
- Cannon, D. M., Ichise, M., Fromm, S. J., Nugent, A. C., Rollis, D., Gandhi, S. K., ... Drevets, W. C. (2006). Serotonin Transporter Binding in Bipolar Disorder Assessed using [11C]DASB and Positron Emission Tomography. *Biological Psychiatry*, *60*(3), 207–217.
- Carroll, C. A., Vohs, J. L., O'donnell, B. F., Shekhar, A., & Hetrick, W. P. (2007). Sensorimotor gating in manic and mixed episode bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *9*(3), 221–229.
- Castro, J., Zanini, M., Gonçalves, B. da S. B., Coelho, F. M. S., Bressan, R., Bittencourt, L., ... Tufik, S. (2015). Circadian rest-activity rhythm in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, *168*(1-2), 50–55.
- Climov, D., Lysy, C., Berteau, S., Dutrançois, J., Dereppe, H., Brohet, C., & Melin, J. (2014). Biofeedback on heart rate variability in cardiac rehabilitation : practical feasibility and psychophysiological effects. *Acta Cardiologica*, *69*(3), 299–307.
- Critchley, H. D. (2002). Neuroscientist Electrodermal Responses : What Happens in the Brain.

Neuroscientist, 8(2), 132–142.

Dawson, M. E., Shell, A. M., & Filion, D. L. (2007). The Electrodermal System. In *Handbook of Psychophysiology* (pp. 159–181).

Degabriele, R., Lagopoulos, J., & Malhi, G. (2011). Neural correlates of emotional face processing in bipolar disorder: An event-related potential study. *Journal of Affective Disorders*, 133(1-2), 212–220.

Dell’Osso, B., Cinnante, C., Di Giorgio, A., Cremaschi, L., Palazzo, M. C., Cristoffanini, M., ... Altamura, a C. (2015). Altered prefrontal cortex activity during working memory task in Bipolar Disorder: A functional Magnetic Resonance Imaging study in euthymic bipolar I and II patients. *Journal of Affective Disorders*, 184, 116–122.

Di Giorgio Silva, L. W., Cartier, C., Cheniaux, E., Novis, F., Silveira, L. A., Cavaco, P. A., ... Velasques, B. (2016). Electrical mapping in bipolar disorder patients during the oddball paradigm. *Journal of Psychiatric Research*, 72, 64–71.

Favre, P., Baciú, M., Pichat, C., Bougerol, T., & Polosan, M. (2014). FMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 165, 182–189.

Fridlund, A. J., & Cacioppo, J. T. (1986). Guidelines for Human Electromyographic Research. *Psychophysiology*, 23(5), 567–589.

Friedman, B. H. (2010). Feelings and the body: The Jamesian perspective on autonomic specificity of emotion. *Biological Psychology*, 84(3), 383–393.

García-Blanco, A., Salmerón, L., Perea, M., & Livianos, L. (2014). Attentional biases toward emotional images in the different episodes of bipolar disorder: An eye-tracking study. *Psychiatry Research*, 215(3), 628–633.

Geoffroy, P. A., Boudebesse, C., Bellivier, F., Lajnef, M., Henry, C., Leboyer, M., ... Etain, B. (2014). Sleep in remitted bipolar disorder: A naturalistic case-control study using actigraphy. *Journal of Affective Disorders*, 158, 1–7.

Ghaemi, S. N., Sachs, G. S., M. Chiou, A., Pandurangi, A. K., & Goodwin, F. K. (1999). Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *Journal of Affective Disorders*, 52(1-3), 135–144.

- Giakoumaki, S. G., Bitsios, P., Frangou, S., Roussos, P., Aasen, I., Galea, A., & Kumari, V. (2010). Low baseline startle and deficient affective startle modulation in remitted bipolar disorder patients and their unaffected siblings. *Psychophysiology*, *47*(4), 659–668.
- Giakoumaki, S. G., Roussos, P., Rogdaki, M., Karli, C., Bitsios, P., & Frangou, S. (2007). Evidence of Disrupted Prepulse Inhibition in Unaffected Siblings of Bipolar Disorder Patients. *Biological Psychiatry*, *62*(12), 1418–1422.
- Gogos, A., van den Buuse, M., & Rossell, S. (2009). Gender differences in prepulse inhibition (PPI) in bipolar disorder: men have reduced PPI, women have increased PPI. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*(9), 1249–59.
- Gonzalez, R., Tamminga, C., Tohen, M., & Suppes, T. (2013). Comparison of objective and subjective assessments of sleep time in subjects with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *149*(1-3), 363–366.
- Greco, A., Valenza, G., Lanata, A., Rota, G., & Scilingo, E. P. (2014). Electrodermal activity in bipolar patients during affective elicitation. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, *18*(6), 1865–1873.
- Gruber, J., Dutra, S., Eidelman, P., Johnson, S. L., & Harvey, A. G. (2011). Emotional and physiological responses to normative and idiographic positive stimuli in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *133*(3), 437–442.
- Gruber, J., Harvey, A. G., & Purcell, A. (2011). What goes up can come down? A preliminary investigation of emotion reactivity and emotion recovery in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *133*(3), 457–466.
- Haarman, B. C. M. B., Riemersma-Van der Lek, R. F., de Groot, J. C., Ruhé, H. G. E., Klein, H. C., Zandstra, T. E., ... Doorduyn, J. (2014). Neuroinflammation in bipolar disorder - A [11C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain, Behavior, and Immunity*, *40*, 219–225.
- Handler, M., Nelson, R., Krapohl, D., & Honts, C. (2010). An EDA Primer for Polygraph Examiners. *Polygraph*, *39*(2), 68–108.
- Henry, B. L., Minassian, A., Paulus, M. P., Geyer, M. A., & Perry, W. (2010). Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *44*(3), 168–176.
- Hjorth, B. (1991). Principles for transformation of scalp EEG from potential field into source distribution.pdf. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *8*(4), 391–396.

- Hogrel, J. (2005). Clinical applications of surface electromyography in neuromuscular disorders. *Neurophysiologieclinique*, 35, 59–71.
- Hulvershorn, L. A., Karne, H., Gunn, A. D., Hartwick, S. L., Wang, Y., Hummer, T. A., & Anand, A. (2012). Neural activation during facial emotion processing in unmedicated bipolar depression, euthymia, and mania. *Biological Psychiatry*, 71(7), 603–610.
- Hummer, T. A., Hulvershorn, L. A., Karne, H. S., Gunn, A. D., Wang, Y., & Anand, A. (2013). Emotional response inhibition in bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging study of trait- and state-related abnormalities. *Biological Psychiatry*, 73(2), 136–143.
- Chang, H.-A., Chang, C.-C., Kuo, T. B. J., & Huang, S.-Y. (2015). Distinguishing bipolar II depression from unipolar major depressive disorder: Differences in heart rate variability. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2975(325), 1–10.
- Chang, H.-A., Chang, C.-C., Tzeng, N. S., Kuo, T. B. J., Lu, R. B., & Huang, S. Y. (2014). Heart rate variability in unmedicated patients with bipolar disorder in the manic phase. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(9), 674–682.
- Chesson, a L., Ferber, R. a, Fry, J. M., Grigg-Damberger, M., Hartse, K. M., Hurwitz, T. D., ... Sher, A. (1997). Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures. *Sleep*, 20(6), 423–487.
- Ioannou, S., Gallese, V., & Merla, A. (2014). Thermal infrared imaging in psychophysiology: Potentialities and limits. *Psychophysiology*, 51(10), 951–963.
- Jones, B. F., & Plassmann, P. (2002). Digital Infrared Thermal Imaging of Human Skin. *Engineering in Medicine*, 21(6), 41–48.
- Katona, P. G., & Jih, F. (1975). Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *Journal of Applied Physiology*, 39(5), 801–805.
- Ketter, T. A., Kimbrell, T. A., George, M. S., Dunn, R. T., Speer, A. M., Benson, B. E., ... Post, R. M. (2001). Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 49(2), 97–109.
- Khaleghi, A., Sheikhani, A., Mohammadi, M. R., & Nasrabadi, A. M. (2015). Evaluation of Cerebral Cortex Function in Clients with Bipolar Mood Disorder I (BMD I) Compared With BMD II Using QEEG Analysis. *Iran J Psychiatry*, 10(2), 93–99.

- Kim, D. J., Bolbecker, A. R., Howell, J., Rass, O., Sporns, O., Hetrick, W. P., ... O'Donnell, B. F. (2013). Disturbed resting state EEG synchronization in bipolar disorder: A graph-theoretic analysis. *NeuroImage: Clinical*, *2*(1), 414–423.
- Kumar, J. S., & Bhuvanewari, P. (2012). Analysis of Electroencephalography (EEG) Signals and Its Categorization - A Study. *Procedia Engineering*, *38*, 2525–2536.
- Levy, B. (2013). Autonomic nervous system arousal and cognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *15*(1), 70–79.
- Levy, B. (2014). Illness severity, trait anxiety, cognitive impairment and heart rate variability in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *220*(3), 890–895.
- Li, M., Huang, C., Deng, W., Ma, X., Han, Y., Wang, Q., ... Li, T. (2015). Contrasting and convergent patterns of amygdala connectivity in mania and depression: A resting-state study. *Journal of Affective Disorders*, *173*, 53–58.
- Liu, C.-H., Li, F., Li, S.-F., Wang, Y.-J., Tie, C.-L., Wu, H.-Y., ... Wang, C.-Y. (2012). Abnormal baseline brain activity in bipolar depression: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, *203*(2-3), 175–9.
- Ludwig, K. A., Miriani, R. M., Langhals, N. B., Joseph, M. D., Anderson, D. J., & Kipke, D. R. (2009). Using a common average reference to improve cortical neuron recordings from microelectrode arrays. *Journal of Neurophysiology*, *101*(3), 1679–1689.
- Lv, D., Lin, W., Xue, Z., Pu, W., Yang, Q., Huang, X., ... Liu, Z. (2016). Decreased functional connectivity in the language regions in bipolar patients during depressive episodes but not remission. *Journal of Affective Disorders*, *197*, 116–124.
- MacDonald, D. B. (2015). *Electroencephalography: Basic Principles and Applications*. *International Encyclopedia of Social & Behavioral Sciences* (Vol. 7). Elsevier.
- Miller, J. M., Everett, B. A., Oquendo, M. A., Ogden, R. T., Mann, J. J., & Parsey, R. V. (2016). Positron Emission Tomography Quantification of Serotonin Transporter Binding in Medication-Free Bipolar Disorder. *Synapse*, *70*(1), 24–32.
- Millett, D., Coutin-Churchman, P., & Stern, J. M. (2015). Basic principles of electroencephalography. In *Brain mapping* (pp. 75–80).
- Morimoto, C. H., & Mimica, M. R. M. (2005). Eye gaze tracking techniques for interactive

- applications. *Computer Vision and Image Understanding*, 98(1), 4–24.
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 23(3), 186–189.
- Ollinger, J. M., & Fessler, J. A. (1997). Positron-emission tomography. *IEEE Signal Processing Magazine*, 14(1), 43–55.
- Oostenveld, R., & Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical Neurophysiology*, 112(4), 713–719.
- Oquendo, M. A., Hastings, R. S., Huang, Y.-Y., Simpson, N., Ogden, R. T., Hu, X., ... Parsey, R. V. (2007). Brain Serotonin Transporter Binding in Depressed Patients With Bipolar Disorder Using Positron Emission Tomography Maria. *Archives of General Psychiatry*, 64(2), 201–208.
- Özerdem, A., Güntekin, B., Atagün, I., Turp, B., & Başar, E. (2011). Reduced long distance gamma (28-48 Hz) coherence in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 132(3), 325–332.
- Özerdem, A., Güntekin, B., Saatçi, E., Tunca, Z., & Başar, E. (2010). Disturbance in long distance gamma coherence in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(6), 351–354.
- Özerdem, A., Güntekin, B., Tunca, Z., & Başar, E. (2008). Brain oscillatory responses in patients with bipolar disorder manic episode before and after valproate treatment. *Brain Research*, 1235, 98–108.
- Peira, N., Pourtois, G., & Fredrikson, M. (2013). Learned Cardiac Control with Heart Rate Biofeedback Transfers to Emotional Reactions. *PLOS ONE*, 8(7).
- Perry, W., Minassian, A., Feifel, D., & Braff, D. L. (2001). Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biological Psychiatry*, 50(6), 418–424.
- Ramsey, N. F., Hoogduin, H., & Jansma, J. M. (2002). Functional MRI experiments: acquisition, analysis and interpretation of data. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 12(6), 517–526.
- Ritter, P. S., Marx, C., Lewtschenko, N., Pfeiffer, S., Leopold, K., Bauer, M., & Pfennig, A. (2012). The characteristics of sleep in patients with manifest bipolar disorder, subjects at high risk of developing the disease and healthy controls. *Journal of Neural Transmission*, 119(10), 1173–

1184.

- Roberts, V. C. (1982). Photoplethysmography - fundamental aspects of the optical properties of blood in motion. *Biomedical Engineering Department, King's College Hospital Medical School, Denmark Hill, London SE5, 4(2)*, 101–106.
- Savitz, J. B., Rauch, S. L., & Drevets, W. C. (2013). Clinical application of brain imaging for the diagnosis of mood disorders: the current state of play. *Molecular Psychiatry, 18(5)*, 528–539.
- Scandrett, S. L., Bean, J. L., Breeden, S., Powell, S., Scandrett, S. L., Bean, J. L., ... Powell, S. (1986). A Comparative Study of Biofeedback and Progressive Relaxation in Anxious Patients. *Issues in Mental Health Nursing, 8(3)*, 255–271.
- Sharpley, C. F., & Gordon, J. E. (1999). Differences Between ECG and Pulse When Measuring Heart Rate and Reactivity Under Two Physical and Two Psychological Stressors. *Journal of Behavioral Medicine, 22(3)*, 285–301.
- Sherman, R. A. (2003). Instrumentation Methodology for Recording and Feeding-Back Surface Electromyographic (SEMG) Signals. *Applied Psychophysiology and Biofeedback, 28(2)*, 107–119.
- Schoenberg, P. L. A., & David, A. S. (2014). Biofeedback for Psychiatric Disorders : A Systematic Review. *Appl Psychophysiol Biofeedback, 39(2)*, 109–135.
- Simkin, D. R., Thatcher, R. W., & Lubar, J. (2014). Quantitative EEG and Neurofeedback in Children and Adolescents Anxiety Disorders , Depressive Disorders , Comorbid Addiction and Attention-deficit/Hyperactivity Disorder, and Brain Injury. *Child and Adolescent Psychiatry Clinics of NA, 23(3)*, 427–464.
- Singhal, T. (2012). Positron Emission Tomography Applications in Clinical Neurology. *Seminars in Neurology, 32(4)*, 421–431.
- Sokhadze, T. M., Cannon, R. L., & Trudeau, D. L. (2008). EEG Biofeedback as a Treatment for Substance Use Disorders : Review , Rating of Efficacy , and Recommendations for Further. *Appl Psychophysiol Biofeedback, 33(1)*, 1–28.
- St-Amand, J., Provencher, M. D., Bélanger, L., & Morin, C. M. (2013). Sleep disturbances in bipolar disorder during remission. *Journal of Affective Disorders, 146(1)*, 112–119.
- Stein, P. K., Bosner, M. S., Kleiger, R. E., & Conger, B. M. (1994). Heart rate variability : A measure of cardiac autonomic tone. *American Heart Journal, 127(5)*, 1376–1381.

- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Holland, S. K., Mills, N., & DelBello, M. P. (2004). A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, *29*(9), 1734–1740.
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Holland, S. K., & Mills, N. P. (2005). Abnormal fMRI Brain Activation in Euthymic Bipolar Disorder Patients During a Counting Stroop Interference Task. *Am J Psychiatry*, *168*(9), 1697–1705.
- Svenningsson, P., Chergui, K., Rachleff, I., Flajolet, M., & Zhang, X. (2006). Alterations in 5-HT1B Receptor Function by p11 in Depression-Like States. *SCIENCE*, *311*(5757), 77–80.
- Teplan, M. (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Measurement Science Review*, *2*, 1–11.
- Trillenber, P., Sprenger, A., Talamo, S., Herold, K., Helmchen, C., Verleger, R., & Lencer, R. (2016). Visual and non-visual motion information processing during pursuit eye tracking in schizophrenia and bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.
- Voggt, A., Berger, M., Obermeier, M., Löw, A., Seemueller, F., Riedel, M., ... Severus, E. (2015). Heart rate variability and Omega-3 Index in euthymic patients with bipolar disorders. *European Psychiatry*, *30*(2), 228–232.
- Yasuma, F., & Hayano, J. (2004). Respiratory Sinus Arrhythmia: Why Does the Heartbeat Synchronize With Respiratory Rhythm? *CHEST*, *125*(2), 683–690.
- Young, L. R., & Sheena, D. (1975). Survey of eye movement recording methods. *Behavior Research Methods & Instrumentation*, *7*(5), 397–429.
- Zanini, M. A., Castro, J., Cunha, G. R., Asevedo, E., Pan, P. M., Bittencourt, L., ... Brietzke, E. (2015). Abnormalities in sleep patterns in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, *169*(1-3), 262–267.
- Zhang, L., Li, C. T., Su, T. P., Hu, X. Z., Lanius, R. A., Webster, M. J., ... Ursano, R. (2011). P11 expression and PET in bipolar disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *45*(11), 1426–1431.
- Zucker, T. L., Samuelson, K. W., Muench, F., Greenberg, M. A., & Gevirtz, R. N. (2009). The Effects of Respiratory Sinus Arrhythmia Biofeedback on Heart Rate Variability and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms : A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, *34*(2), 135–143.