Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Klidová funkční magnetická rezonance jako nástroj k odlišení depresivní epizody u unipolární a bipolární poruchy

Resting-state functional magnetic resonance imaging as a tool for distinguishing depressive episodes in unipolar and bipolar disorders

Mgr. Martin Paštrnák
2024

Doktorské studijní programy v biomedicíně Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Studijní program: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školicí pracoviště: Národní ústav duševního zdraví

Autor: Mgr. Martin Paštrnák

Školitel: MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.

Oponenti:

…….

…….

Autoreferát byl rozeslán dne: …….

Obhajoba se koná dne: ……. v ……. hodin

kde: …….

S disertací je možné se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Obsah

Abstrakt 6

Abstract 7

Seznam zkratek 8

1 Úvod do teoretické části 9

1.1 Klinické a neurobiologické rozdíly mezi unipolární a bipolární deprese 10

1.2 Strukturální magnetická rezonance – rozdíly mezi bipolární a unipolární depresí 11

1.3 Funkční magnetická rezonance - rozdíly mezi bipolární a unipolární depresí 12

1.3.1 Limity dosavadních studii 14

1.3.2 Meta-analýza rs-fMRI 15

1.3.3 Multivariační analýza fc-MVPA 15

2 Experimentální část 16

2.1. Cíle práce 16

2.2 Studie 1 -Aktivita insuly v klidovém stavu rozlišuje bipolární a unipolární depresi: systematický přehled a meta-analýza 17

2.2.1 Metody 17

2.2.2 Výsledky 19

2.2.3 Diskuze ke Studii 1 19

2.3 Studie 2 - Odlišné vzorce konektivity u bipolární a unipolární deprese: studie multivariační analýzy vzorců funkční konektivity 20

2.3.1 Metody 20

2.3.2 Výsledky 21

2.3.3 Diskuze ke Studii 2 24

2.4 Souhrn experimentální části 25

3 Závěr 28

4 Souhrn 30
5 Summary 31
6 Literatura 32
7 Přehled publikační činnosti autora 36

Abstrakt

Úvod: Výskyt depresivních epizod v průběhu bipolární poruchy (BP) i depresivní poruchy (DP) často vede k záměně a nesprávné léčbě těchto onemocnění. Práce shrnuje neurobiologické rozdíly mezi poruchami, s důrazem na nálezy klidové funkční magnetické rezonance (rs-fMRI). Ve dvou navazujících studiích byla provedena meta-analýza studií srovnávajících rs-fMRI aktivitu pacientů s DP a BP během depresivní epizody (Studie 1) a studie na vlastních souborech pacientů s DP a BP s využitím explorační fc-MVPA (multivariační analýza vzorců funkční konektivity) metody, která detekuje vzorce funkční konektivity na úrovni celého mozku (Studie 2).

Metody: Ve Studii 1 byla provedena meta-analýza koordinát signifikantních meziskupinových rozdílů pomocí metody ALE (Activation Likelihood Estimation) získaných z 10 studií s celkovým souborem 234 BP a 296 DP depresivních pacientů, které byly zařazeny po systematickém vyhledávání v online databázích. Ve studii 2 byla provedena fc-MVPA na rs-fMRI snímcích 41 BP, 40 DP pacientů a 63 zdravých participantů a post hoc analýzy, které charakterizovaly odlišné meziskupinové vzorce konektivity.

Výsledky: Meta-analýza identifikovala zvýšenou aktivitu v levé insule a claustru u pacientů s DP ve srovnání s pacienty s BP. Fc-MVPA zjistila rozdílné vzorce funkční konektivity pravého frontálního pólu s defaultní sítí, vizuální sítí a motorickou síti mezi pacienty s DP a BP.

Závěry: Zatímco rozdílná aktivita a konektivita insuly je v dosavadním výzkumu častým nálezem, a představuje tak možného kandidáta pro neurozobrazovací marker odlišující obě poruchy, pravý frontální pól a jeho konektivita se dosud ve studiích objevil jen sporadicky nebo u jen rezistentní formy nemoci a zhodnocení významu tohoto nálezu tak vyžaduje další výzkum.

Klíčová slova: depresivní epizoda, bipolární porucha, depresivní porucha, meta-analýza, funkční konektivita, multivariační analýza**,** klidová funkční magnetická rezonance

Abstract

Introduction: The presence of depressive episodes in bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD) often leads to misdiagnosis and inappropriate treatment. This work summarizes neurobiological differences between the disorders, emphasizing findings from resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). Two studies were conducted: a meta-analysis of studies comparing rs-fMRI activity in depressed DP and BP patients (Study 1), and an exploratory fc-MVPA (functional connectivity multivariate pattern analysis) study using original data to identify whole-brain functional connectivity patterns distinguishing DP and BP (Study 2).

Methods: In Study 1, A meta-analysis of coordinates of significant between-group differences was conducted using the Activation Likelihood Estimation method, based on 10 studies involving a total of 234 BP and 296 DP depressive patients, identified through a systematic search in online databases. In Study 2, Fc-MVPA was applied to rs-fMRI scans of 41 BP, 40 DP patients, and 63 healthy participants, followed by post-hoc analyses characterizing distinct between-group patterns of connectivity.

Results: The meta-analysis identified increased activity in the left insula and claustrum in MDD compared to BD patients. Fc-MVPA found different connectivity patterns between right frontal pole and default mode, visual and motor network in MDD and BD patients.

Conclusions: While differences in insular activity and connectivity are common findings in current research and represent a candidate for a neuroimaging marker distinguishing the two disorders, the right frontal pole and its connectivity have only sporadically appeared in studies, mainly in resistant forms of the illness. Further research is needed to assess the significance of this finding.

Keywords: depressive episode, bipolar disorder, depressive disorder, meta-analysis, functional connectivity, multivariate analysis resting state functional magnetic resonance imaging

Seznam zkratek

5HT	serotonin
ALE	Activation likelihood estimation
BP	bipolární porucha
BD	bipolární porucha
CBMA	na koordinátách založena meta-analýza
DA	dopamin
DE	depresivní epizoda
DP	depresivní porucha
DMN	defaultní síť
FA	Frakční anisotropie
fc-MVPA	multivariační alanýza vzorců funkční konektivity
FPN	frontoparietální síť
FWHM	full width at half maximum
GWAS	Genome wide association studies
ICA	analýza nezávislých komponent
MDD	depresivní porucha
MNI	Montreal Neurological Institute atlas
MRI	magnetická rezonance
NA	noradrenalin
PCA	analýza principiálních komponent
ROI	oblast zájmu
SBC	seed-based connectivity analysis
SN	salientní síť
rs-fMRI	klidová funkční magnetická rezonance
RSN	klidová funkční síť

1 Úvod do teoretické části

Bipolární porucha (BP) a depresivní porucha (DP) jsou duševní poruchy řadící se mezi afektivní poruchy a projevující se epizodami poruch nálady, myšlení a chování. DP je charakterizována jednou nebo více depresivními epizodami (DE), zatímco u BP se vedle epizod depresivních vyskytují i epizody mánie nebo hypománie. Obě poruchy představují významnou zdravotní, sociální a ekonomickou zátěž pro jednotlivce, rodinu i společnost (GBD, 2022). Rozlišení DP a BP je obtížné, jelikož depresivní epizody u BP jsou nezřídka první a klinickému obrazu často dominují. Obě onemocnění vyžadují odlišnou léčbu – antidepresiva u DP a stabilizátory nálady a antipsychotika u BP a včasné stanovení správné diagnózy je proto klíčové (Ghaemi et al., 2004). K jedné z cest rozlišení neurobiologických mechanismů, které jsou podkladem pro DE u DP a BP, se řadí využití nálezů funkční magnetické rezonance (fMRI).

Práce v úvodní části shrnuje hlavní diagnostické a neurobiologické poznatky týkající se rozdílů v DE u BP a DP, s důrazem na nálezy získané z klidové fMRI (rs-fMRI). Experimentální část práce představuje výsledky dvou rs-fMRI studií srovnávajících rozdíly mezi pacienty s BP a DP v depresivní epizodě pomocí dvou odlišných metodologických přístupů, v obou případech použitých poprvé v uvedeném kontextu:

a) meta-analýzy rs-fMRI studií metodou ALE zahrnující studie přímo srovnávající skupiny pacientů s BP a DP v depresivní epizodě.

b) původní rs-fMRI studie přímo srovnávající skupiny pacientů s BP a DP v depresivní epizodě a kontrolních subjektů s využitím nové explorativní metody fc-MVPA.

1.1 Klinické a neurobiologické rozdíly mezi unipolární a bipolární depresí

Stanovení diagnózy BP a DP je klinickým rozhodnutím založeným na pozorovaných symptomech a dostupných anamnestických údajích, s důrazem na průběh obtíží (výskyt hypománie či mánie) (WHO 2004). U BP se rozlišují dva podtypy: bipolární porucha I, definovaná přítomností manické epizody, a bipolární porucha II, definovaná přítomností hypomanické epizody a velké depresivní epizody. DP je definována přítomností jedné nebo opakujícími se DE. Mitchel et al. (2004) shrnul a operacionalizoval klinické charakteristiky depresivní(ch) epizod(y) zvyšující pravděpodobnost správné diagnózy podle průběhu, symptomatologie, duševního stavu a anamnézy. Přestože jsou užitečná a v praxi využívaná, žádná z jeho charakteristik nepronikla do klasifikačních systému.

Patofyziologie BP a DP zahrnuje interakce mezi genetickými, environmentálními a neurobiologickými faktory, nicméně žádný mechanismus nedokáže vysvětlit všechny aspekty nemocí.

Z hlediska epidemiologie se poruchy liší především vyšší prevalencí a vyšším zastoupením ženského pohlaví u DP, proti tomu vyšší heritabilitou a ranějším věkem nástupu nemoci u BP (Rowland, Marwaha 2018). Přestože výzkum přináší množství kandidátních genetických znaků, předně u BP, genetické profily obou poruch nelze v současnosti použít k stanovení diagnózy, rizika poruchy, jejího průběhu ani účinku medikace.

Obě poruchy vykazují také odlišné profily imunitních markerů pro depresi, přičemž nejrobustnějším závěrem je, že během DE vykazují pacienti s BP silnější aktivaci imunitního systému než pacienti s DP (Poletti et al., 2024). Stresová reakce a aktivita hypotalamo-hypofyzárně-adreno- kortikální osy během DE vykazuje dysregulaci jak u DP, tak u BP, avšak její rozdílný význam u jednotlivých poruch není objasněn a k rozlišení poruch nepostačuje.

Psychofarmakologické teorie naznačují neurobiologické rozdíly mezi poruchami z nutnosti použít odlišná farmaka pro léčbu DE u každé z poruch: antidepresiva cílící na 5HT, NA a DA systémy u DP, a antipsychotika cílící na antagonizaci D2 receptorů a agonizaci 5HT1 receptorů, případně lithium modulující pre- i post-synapticky neuronální funkce u BP.
Další významnou linii neurobiologických poznatků pak přinesly neurozobrazovací metody.

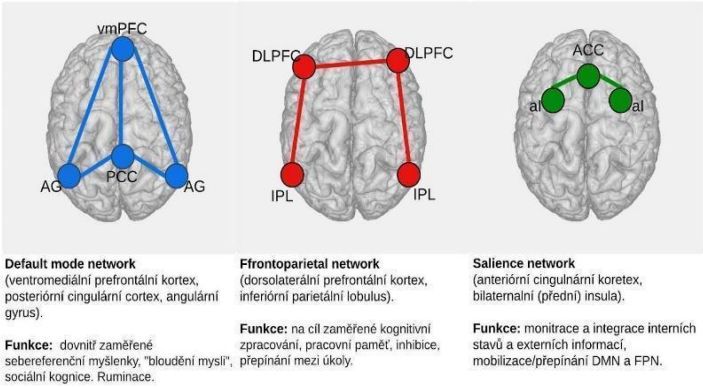
1.2 Strukturální magnetická rezonance – rozdíly mezi bipolární a unipolární depresí

Magnetická rezonance (MRI), neinvazivní metoda používaná k měření morfologie mozku umožňující mapováni struktury šedá i bílé hmoty, je často využívaná k mapování rozdílů mezi BP a DP.
Abnormality v šedé hmotě a bílé hmotě se zdají být výraznější u BP než u DP (Wise et al., 2017). Pacienti s BP mají větší komory a nižší objemy kůry, což naznačuje, že progrese onemocnění má u BP závažnější dopad na strukturu mozku. Specifické rozdíly v subkortikálních oblastech se týkají především nižších objemů hipokampu a thalamu a zvětšených objemů bazálních ganglii u BP.
V bílé hmotě bylo nalezeno výraznější snížení FA u pacientů s BP ve srovnání s DP , přičemž nejvýraznější rozdíl byl pozorován v zadním cingulu (Wise, 2016). Přes pokročilé výpočetní postupy jsou nálezy pro jednotlivé poruchy nálady spíše nespecifické a nacházené strukturální změny mohou více odrážet dopad jiných faktorů, jako jsou souběžná somatická onemocnění (Hájek et al., 2014) než specifický vliv vlastní nemoci.

1.3 Funkční magnetická rezonance - rozdíly mezi bipolární a unipolární depresí

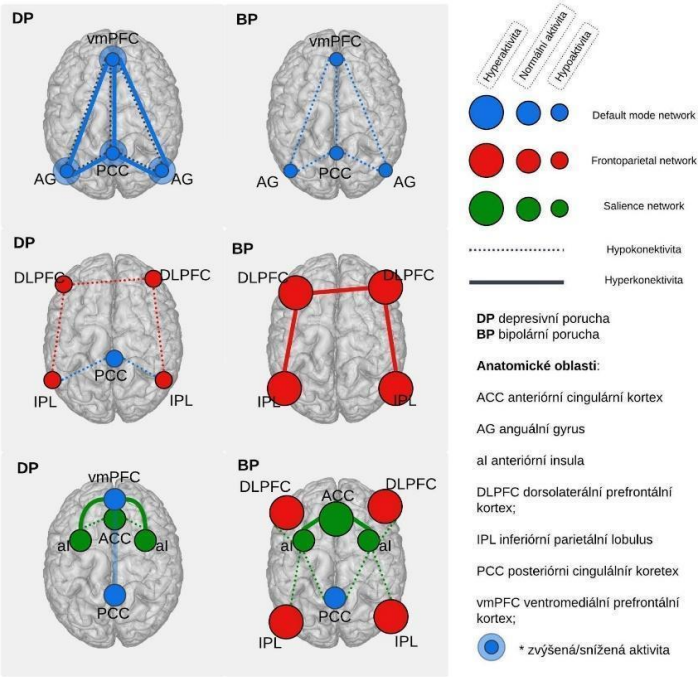
fMRI je metodou vyšetřování funkce mozku ve výzkumu a klinické praxi, která umožňuje měřit spontánní nebo úkoly vyvolanou aktivitu a konektivitu mozku.
Aktivační fMRI je metoda používaná k vytváření map zobrazujících oblasti mozku, které jsou aktivovány úkoly nebo reakcemi na podnět. U DP a BP v průběhu DE byly nalezeny odlišné vzorce neuronální aktivace během úkolů zaměřených na zpracování emocí, kognice a odměny v oblastech, jako jsou prefrontální kůra, amygdala, přední cingulární kůra, ventrální striatum a insula (Han et al., 2019). Ačkoliv jsou nálezy přínosné, nejsou v klinickém uspořádání praktické a v posledních letech nastal odklon od aktivačních studii srovnávajících BP a DP jak z důvodů velké variability metodik, tak pro významně protichůdné nálezy.

Klidová fMRI (rs-fMRI) nachází funkční propojení mezi oblastmi mozku měřením spontánních oscilací neuronální aktivity v klidovém stavu. Proti aktivační variantě nevyžaduje žádné specifické podněty ani náročné zapojení účastníka.
Pomocí rs-fMRI byly identifikovány klidové sítě (RSN), které jsou zapojeny do specifických kognitivních, emocionálních a sebe-reflektivních funkcí a poskytují rámec pro chápaní makroskopické funkční organizace mozku. Opakovaně byly nalezeny a potvrzeny tři hlavní sítě (Menon et al., 2011), jejichž funkce a integrita byly též porovnány mezi pacienty s BP a DP. Jejich popis a funkce je na obrázku 1:



Obrázek 1. Funkční sítě, jejich anatomické umístění a popis funkce.

Dosavadní studie zachytily četné rozdíly v RSN u bipolární a unipolární deprese (Han et al., 2019; Siegel-Ramsey et al., 2022). Přestože jsou pro DMN nálezy nekonzistentní, její zvýšená vnitrosíťová konektivita byla u DP obvykle asociována se závažností deprese a ruminací, a naopak snížená konektivita u BP s narušením pozornosti a distraktibilitou. U FPN je zjišťována zvýšená vnitřní konektivita u BP spojována s kompenzačními mechanismy proti rušivým vnitřním stavům a myšlenkám ve snaze regulovat pozornost, zatímco u DP je její nižší vnitřní konektivita spojována s narušením kognitivních funkcí a neschopností odpoutat se od ruminací. V SN byla u BP konzistentně nacházena její zvýšená vnitřní konektivita a zároveň snížená konektivita insuly s DMN a FPN, což bývá spojováno s emoční dysregulací a sníženou salientní modulací DMN a FPN. U DP byla v rámci SN nalezena zvýšená konektivita insuly s DMN, což v souladu s redukovanou konektivitou uvnitř FPN naznačuje redukci zpětné kognitivní kontroly limbického systému a zvýšenou maladaptivní salienci ve smyslu zvýšeného zaměření se na interoceptivní podněty a negativní emoce, s nemožností se od nich odpoutat. Souhrn nálezů je schematicky zobrazen na Obrázku 2.



Obrázek 2. Rozdíly v aktivitě a konektivitě funkčních sítí mezi depresivními pacienty s BP a DP.

1.3.1 Limity dosavadních studii

Uvedené konfigurace rozdílů RSN mezi poruchami vychází z průřezových studií zkoumajících obvykle pouze jednu z diagnóz, přičemž k přímému srovnání přistoupila jen malá část studií, navíc s využitím různých metod analýzy MRI dat. Pokus o sjednocení nálezů studií, které by přímo srovnávaly BP a DP pacienty v DE, formou metaanalýzy, dosud chyběl. Dalším nedostatkem dosavadních studií je zaměření se na již známé nebo a priori stanovené RSN s rizikem opomenuti jiných potenciálně odlišných sítí. Explorační analýza zaměřena na hledání odlišujících vzorců konektivity v mozku bez a

priori stanovených oblastí by mohla nabídnout nové poznatky v otázce neurobiologických odlišností poruch.

1.3.2 Meta-analýza rs-fMRI

Meta-analýza založena na koordinátách (Coordinate-based meta analysis - CBMA) je metoda, která používá prostorové koordináty x, y, z signifikantních aktivací uvedených v jednotlivých neurozobrazovacích studiích. Pouze jedna CBMA porovnávala BP a DP, nicméně zahrnovala jednak studie s pacienty napříč klinickými stavy (deprese, mánie), jednak zahrnula jak studie separátně zkoumající BP a DP, tak obě poruchy současně. V této práci se zaměřujeme na metodu nejčastější CBMA ALE, která hledá konvergenci ohnisek (foci) nalezených v různých experimentech (Eickhoff et al., 2012).

1.3.3 Multivariační analýza fc-MVPA

Funkční konektivita se obvykle vyhodnocuje pomocí univariačních metod, které srovnávají konektivitu každého voxelu s ostatními voxely zvlášť. Nevýhodou je ignorování konektivity mimo a priori definované zkoumané oblasti. Běžné multivariační metody (ICA, PCA) hledají zkoumají konektivitu napříč mnoha voxely současně. Jejich nevýhodou je, že konvergují k rozsáhlým a známým RSN a mohou přehlížet jemnější vzorce funkční konektivity, nebo subsystémy RSN. Alternativu nabízí nová metoda, fc-MVPA (multivariační analýza vzorců funkční konektivity), která hledá pro každý voxel jeho úplný multivariační vzorec funkčních propojení s celým mozkem (Nieto-Castanon et al., 2022). Může zachytit skupiny voxelů s rozdílnými vzorci funkční konektivity mezi srovnávanými skupinami na úrovni celého mozku, které jinými metodami nemusí být nalezeny.

2 Experimentální část

2.1 Cíle práce

Práce se zaměřuje na rozdílné funkční projevy mozku během deprese u pacientů s BP a DP zachycené pomocí rs-fMRI v kontextu RSN. Navazuje na dosavadní nálezy a pokouší se je rozšířit dvěma přístupy, které nebyly dosud pro přímé srovnání obou poruch využity: 1) provedením metaanalýzy zahrnující výhradně rs-fMRI studie přímo srovnávající pacienty s BP a DP a 2) studií s vlastními soubory pacientů s BP a DP za použití nového multivariačního nástroje pro zpracování rs-fMRI dat.

Ve Studii 1 byla provedena ALE meta-analýza studií srovnávajících depresivní pacienty s BP a DP v různých modalitách rs-fMRI (Pastrnak et al., 2021). Tento přístup identifikuje oblasti, které se liší mezi BP a DP buď v aktivitě, nebo funkční propojeností s jinými oblastmi mozku, tj. zejména uzly (huby) RSN.

Ve Studii 2 byla u klidových funkčních skenů depresivních pacientů s BP a DP měřených rs-fMRI použita nová explorační metoda fc-MVPA zachycující rozdíly ve vzorcích funkční konektivity mezi srovnávanými skupinami na úrovni celého konektomu (Pastrnak et al., 2024). Výsledkem jsou oblasti a jejich mapy funkční konektivity, které odlišují obě poruchy, a které nemusí být identifikované jinými metodami.

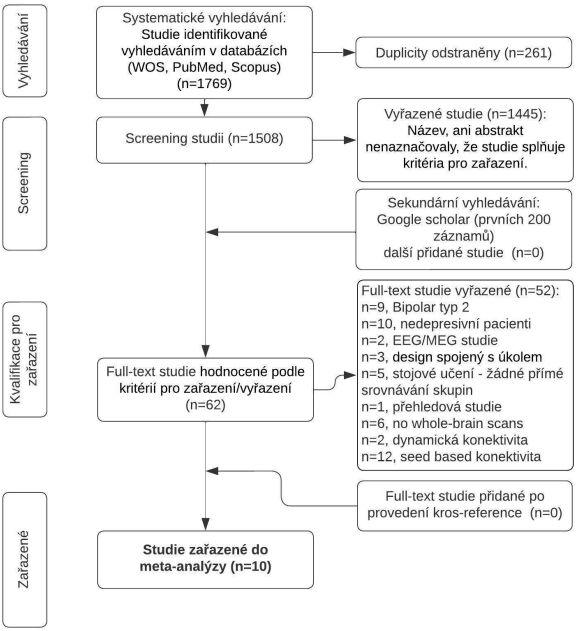
Obě studie jsou interpretovány v kontextu narušení RSN u BP a DP v průběhu deprese.

2.2 Studie 1 - Aktivita insuly v klidovém stavu rozlišuje bipolární a unipolární depresi: systematický přehled a meta-analýza

2.2.1 Metody

Studie byla před zahájením registrována v mezinárodním registru PROSPERO s ID projektu CRD4201811443 a provedena v souladu s doporučeními PRISMA pro systematické přehledy a meta-analýzy.
Bylo provedeno systematické vyhledávání v databázích PubMed, Web of Science, Scopus a Google Scholar, s omezením na období od ledna 2000 do srpna 2020 s použítím klíčových slov: (bipolar OR bipolar disorder) AND (unipolar OR depression OR depressive episode OR major depressive disorder OR depressive disorder) AND (fMRI OR functional magnetic resonance) AND (rest OR resting state).
Kritéria pro zařazení do studie byla: (1) věk 18+, (2) srovnávaní pacientu s DP a BP a reportovaní koordinát signifikantních rozdílů mezi skupinami, (3) obě skupiny depresivní, (4) alespoň střední závažnost deprese (MADRS ≥ 20, HAMD ≥ 17), (5) alespoň deset participantů v každé skupině. Vylučovací kritéria byla: (1) psychiatrická nebo neurologická komorbidita, (2) studie zahrnovala pouze účastníky s bipolární poruchou typu II, (3) sezónní deprese, dysthymie, (4) psychóza, (5) pouze aktivační úkolové fMRI experimenty, (6) provedena ICA a použity jenom specifické komponenty, (7) provedena pouze ROI-to-ROI nebo SBC analýza konektivity.
Z každé zařazené studie byly extrahované MNI koordináty (foci) nejvyšších hodnot signifikantních meziskupinových rozdílů. Koordináty byly přiřazeny do dvou podskupin na základě směru rozdílů: BP>DP a DP<BP.
Pro meta-analýzu byl použit software GingerALE v3.02 (www.brainmap.org). Koordináty byly zaneseny do standardní anatomické masky mozku z GingerALE. Každé foci, chápané v ALE

jako Gaussova distribuce, byla automaticky přiřazená FWHM na základě počtu účastníků na experiment. Pro každý experiment byla vytvořena modelová aktivační mapa sloučením pravděpodobnostních distribucí a výsledný ALE skór byl vypočten pro každý voxel sloučením těchto map z jednotlivých experimentů. Prahem pro vytvoření clusterů byla hladina p<0,0001; velikost clusteru byla stanovena jako větší než 250 největších clusterů z 5000 permutací provedených na původních datech; a výsledné clustery byly korigovány pomocí p-FWE < 0,05.

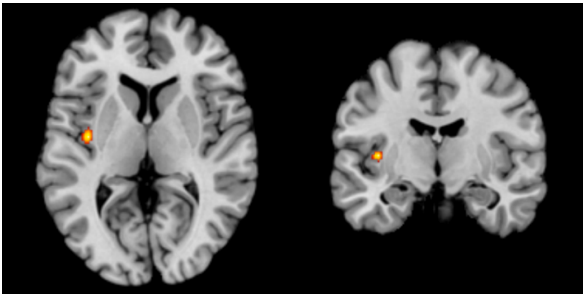


Obrázek 3. PRISMA diagram – proces identifikace článků zahrnutých do meta-analýzy.

2.2.2 Výsledky

Finálně bylo zařazeno deset studií s devíti vzorky (dvě studie) byly provedeny na stejném vzorku s celkovým počtem 234 subjektů s BP a 296 s DP. Ze zahrnutých studií bylo extrahováno 7 experimentů se 16 foci pro kontrast BP>DP a 6 experimentů s 13 foci pro kontrast DP>BP.

Pro kontrast srovnání DP>BP identifikovala ALE meta-analýza cluster pokrývající **levou insulu** a přilehlou oblast překrývající levé claustrum (objem 368 mm3; MNI -38,6 -9,6 3,7; ALE 0,0129). BP>DP kontrast žádný signifikantní cluster neidentifikoval.



Obrázek 4: Axiální a koronární zobrazení výsledného ALE clusteru. Červená/žlutá: výsledky meta-analýzy, kontrast DP>BP (FWE p<0,05).

2.2.3 Diskuze ke studii 1

ALE meta-analýza identifikovala vyšší klidovou aktivitu v levé insule a přilehlé oblasti zahrnující claustrum u pacientů s DP ve srovnání s pacienty s BP.

Nález je v souladu s řadou předešlých studií nacházejících zvýšenou aktivitu a konektivitu v insule u DP ve srovnání s BP a zdravými kontrolami.

Insula je multimodální integrační oblast, která má klíčovou roli v interocepci a v subjektivním vědomém prožívání, které umožňují vyhodnocovat emoční a motivační nastavení k vnějším a vnitřním podnětům (Namkung et al., 2017).
U DP může zvýšená aktivita insuly spolu s nálezy její zvýšené konektivity s DMN odpovídat depresivně zkreslené salienci: zvýšenému přísunu negativních emočních stavů, udržování negativního zkreslení kognice, neschopnosti odpoutání se od pohroužení se do sebe, a nadměrné zaujetí tělesnými stavy včetně psychické bolesti . U BP snížená aktivace insuly, zvýšená konektivita s předního cingulárního kortexu v rámci SN, a snížená konektivita s FPN a DMN může souviset s dysregulací emocí a s narušeným zpracováním odměny, emocí a interocepce (Perlis et al., 2006).
Claustrum je málo prozkoumaná struktura, která se vyznačuje vysokou propojeností s dalšími oblastmi mozku. Je považován spíše za součást insulárního kortexu než za součást putamenu a bazálních ganglií a v tomto světle zjištění naznačují, že odlišné abnormality claustra u DP a BP pravděpodobně souvisejí se změněnými funkcemi insuly a zpracováním salience (Smith et al., 2019).
Přes některé omezení, která souvisí s metodou ALE a dále finálně striktním výběrem studií a tím spíše malým celkovým souborem, lze nález odlišné aktivity insuly považovat za možného kandidáta pro biomarker odlišující DP a BP, vyžadující nicméně další výzkum.

2.3 Studie 2 - Odlišné vzorce konektivity u bipolární a unipolární deprese: studie multivariační analýzy vzorců funkční konektivity

2.3.1 Metody

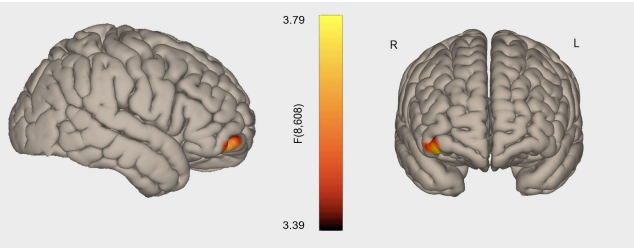
Do studie bylo zařazeno 146 účastníků (41 pacientů s BP I, věk 44,09 ±14; 40 pacientů s DP; věk 47,03 ±12,7; 64 kontrol, 33,55 ±9,3). Byli zařazeni pacienti s aktuální depresivní epizodou, středně závažné a

závažné intenzity, bez psychotických příznaků, bez závažných somatických a jiných psychiatrických komorbidit. MRI měření byla získaná po dvoutýdenním vysazení medikace. U kontrol byla vylučovací kritéria psychiatrické diagnózy, symptomy a užívání psychofarmak v anamnéze.
Účastníci byli měření v 3T MRI skeneru Siemens Prisma. Byly pořízené 3D T1-vážené snímky celého mozku pomocí 64-kanálové hlavové/krční cívky (TR 2400 ms, TI 1000 ms, TE 2,34 ms, úhel sklonu 8°, tloušťka řezu 0,7 mm, akviziční matice 320 × 320, velikost voxelů 1 × 1 × 1 mm). Funkční snímky v klidovém stavu byly získány pomocí T2*-vážené MB4 EPI sekvencí s BOLD kontrastem (TE 30 ms, TR 700 ms, úhel sklonu 52°, tloušťka řezu 3 mm, akviziční matice 74 × 74, velikost voxelů 3 × 3 × 3 mm, 700 objemů na účastníka). Všechny analýzy byly provedeny v CONN. Příprava funkčních dat (preprocessing) a odstranění šumu (denoising) bylo provedeno standardním postupem doporučeném autory CONN [62]. V primární statistické analýze bylo pro každého participanta vypočteno 8 komponent vyjadřujících jejich multivariační vzorec funkční konektivity. Pomocí ANCOVA s kovariátami věk, pohlaví a pohyb v MRI při kontrastu BP vs DP byl vypočten cluster s nejvíce odlišujícími vzorci funkční konektivity, s prahem $p<0,001$ pro vytvoření clusteru, a korekcí p-FWE<0,05. V post-hoc analýze byl výsledný cluster použit jako seed pro seed-based analýzu, se stejným kontrastem (DP vs BP), kovariátami a prahováním.
V sekundární analýze byla pomocí ROI to ROI analýzy párově mezi BP, DP a kontrolami porovnána konektivita mezi clusterem z fc-MVPA a clustery ze seed based analýzy (SBC).

2.3.2 Výsledky

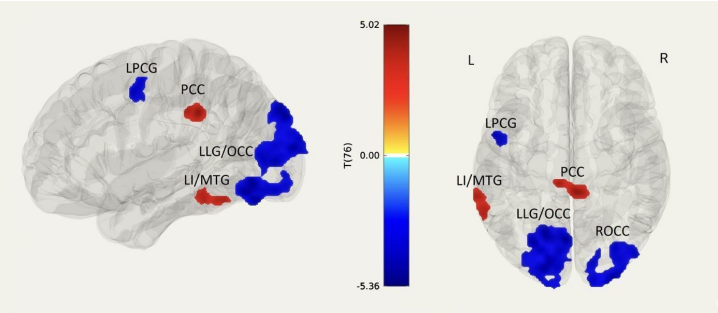
Pacienti s DP a BP se nelišili ve věku, pohlaví, délce aktuální epizody ani závažnosti deprese. Kontroly byly mladší.

Fc-MVPA nalezla cluster v **pravém frontálním pólu** se statisticky významně odlišnými vzorci funkční konektivity mezi pacienty s BP a pacienty s DP (velikost 31 voxelů, MNI 40 52 -12, p-FWE<0,014). Nález je znázorněn v obrázku 5.



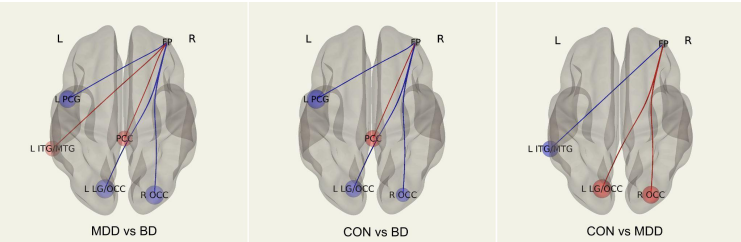
Obrázek 5. Laterální a frontální zobrazení výsledného clusteru z fc-MVPA - pravý frontální pól. Korekce: voxel level p<0,001, cluster level p-FWE<0,05.

Post hoc SBC analýza nalezla nižší funkční konektivitu mezi pravým frontálním pólem a levým linválním gyrem/okcipitálním kortexem (t(76) = -6,8, p-FWE = 0,0000, d = 1,51), pravým okcipitálním kortexem (t(76) = -5,7, p-FWE = 0,0000, d = 1,27) a levým precentrálním gyrem (t(76) = -4,97, p-FWE = 0,04205, d = 1,11) a vyšší funkční konektivitu mezi pravým frontálním pólem a levým dolním/ středním temporálním gyrem (t(76) = 5,26, p-FWE = 0,0238, d = 1,17) a posteriorním cingulárním kortexem (t(76) = 5,17, p-FWE = 0,0013, d = 1,15) u pacientů s DP ve srovnání s pacienty s BP (Obrázek 6).

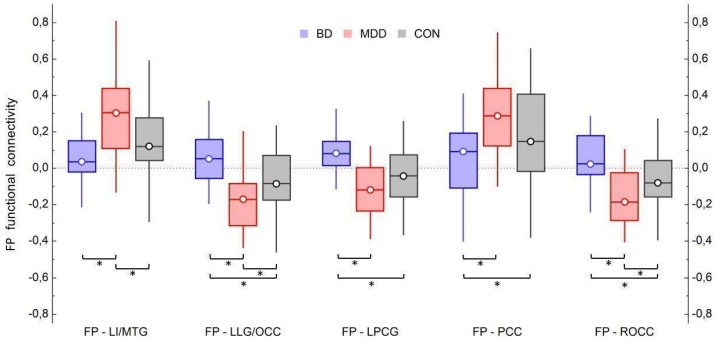


Obrázek 6. Výsledné clustery SBC analýzy při použití pravého frontálního pólu jako seed oblasti. Červená barva - vyšší konektivita mezi seed a clusterem u DP>BP. Modrá barva - vyšší konektivita mezi seed a clusterem u BP>DP. Signifikance na úrovni voxelu p<0,001; na úrovni clusteru p-FWE<0,05. Zkratky: L left; LI/MTG left inferior/middle temporal gyrus; LLG/OCC left lingual gyrus/occipital cortex; LPCG left precentral gyrus; PCC posterior cingulate cortex; R right; ROCC right occipital cortex.

Výsledky sekundární ROI to ROI analýzy jsou zobrazeny v obrázku 7 a 8.



Obrázek 7. Výsledky ROI-to-ROI analýzy. BP vs DP srovnání funkční konektivity mezi frontálním pólem a levým PCG, levým ITG/MTG, PCC, levým LG/OCC a pravým OCC. CON vs BP srovnání funkční konektivity mezi frontálním pólem a levým PCG, PCC, levým LG/OCC a pravým OCC. CON vs DP srovnání funkční konektivity mezi levým ITG/MTG, levým LG/OCC a pravým OCC. Výsledky reprezentují signifikantní rozdíly v korelacích (p<0,05, p-FDR<0,05). Červená barva - vyšší funkční konektivita, modrá barva - nižší funkční konektivita. Zkratky: BD bipolární porucha; CON kontrolní skupina; FP frontální pól; ITG/MTG inferior temporal gyrus/middle temporal gyrus; L left; LG lingual gyrus; MDD depresivní porucha; OCC occipital cortex; PCG precentral gyrus; PCC posterior cingulate cortex; R right



Obrázek 8. Rozdíly v konektivitě frontální pólu mezi BP, MP a kontrolami v ROI-to-ROI analýzách. Zkratky: BD bipolární porucha; CON kontrolní skupina; FP frontální pól; LI/MTG left inferior/middle temporal gyrus; LLG/OCC left lingual gyrus/occipital cortex; LPCG left precentral gyrus; MDD depresivní porucha; PCC posterior cingulate cortex; ROCC right occipital cortex. * p-FDR<0,05

2.3.3 Diskuze ke Studii 2

Studie 2 identifikovala odlišnou funkční konektivitu pravého frontálního pólu s levým temporálním gyrem, levým precentrálním gyrem, levým lingválním gyrem, okcipitálním kortexem a posteriorním cingulárním kortexem mezi depresivními pacietny s BP a DP.

Frontální pól je asociován se zpracováním záměrů, plánů a při vyhodnocování informací o podnětech, hodnotách a emocích (Orr et al., 2015). Integruje také afektivní podněty z anteriorního cingulárního kortexu, které přepracovává v kognitivních reprezentacích, a ve studiích bývá považován za součást FPN i DMN. Mezi BP a DP se objevily dva odlišné vzorce funkční konektivity:

1. Mezi frontální pólem a posteriorním cingulárním kortexem a inferiorním/středním temporálním gyrem.
2. Mezi frontálním pólem a precentrálním gyrem, levým lingválním/ okcipitálním kortexem a pravým okcipitálním kortexem

Vzorec naznačuje, že pacienti s DP mají ve srovnání s pacienty s BP a kontrolní skupinou zvýšenou konektivitu mezi frontálním pólem

(součást FPN) a DMN, která může souviset s větším zaměřením se na sebe, přetrvávající depresivní ruminací a obtížemi s odpoutáním od vnitřních stavů. Naopak pacienti s BP vykazovali zvýšenou konektivitu mezi frontálním pólem (FPN) a motorickou sítí a vizuální sítí. Tento vzorec může být spojen s přetrvávajícími psycho- motorickými symptomy a kompenzačními mechanismy proti distraktibilitě, které jsou pro BP charakteristické.

Studie nereplikovala nejčastěji reportované rozdíly v SN mezi DP a BP, přičemž vysvětlením může být specifikum výpočetních postupů fc-MVPA, skutečně největší rozdíl mezi poruchami v konektivitě frontálního pólu, ale též léčebná rezistence zařazených pacientů s DP (Rai et al., 2022).

Hlavní limitace studie jsou: 1) velikost souboru, 2) odlišnosti srovnávaných skupin (věk nástupu onemocnění, počet epizod, předchozí medikace, pohyb v MRI).

2.4 Diskuze k experimentální části

Studie se zaměřily na odlišné funkční projevy mozku zachycené pomocí rs-fMRI během deprese u pacientů s BP a DP, dvou klinicky podobných a často zaměňovaných, neurobiologicky ale velmi pravděpodobně odlišných poruch. Obě studie využily nové postupy použité v kontextu srovnání klidové funkční aktivity mozku mezi BP a DP poprvé a nabízejí tak další díl do mozaiky dosavadního výzkumu v této oblasti.

Studie 1 je první ALE meta-analýzou rs-fMRI studií přímo srovnávajících depresivní pacienty s BP a DP.

Studie identifikovala vyšší klidovou aktivitu v levé insule (a claustru) u DP ve srovnání s BP. I když je potřebné nález ověřit, je v souladu s předešlými výzkumy nacházejícími zvýšenou aktivitu insuly, i její konektivitu s DMN u DP ve srovnání s BP.

Insula je součástí SN, a její funkce je spojována s interocepcí a subjektivním vědomým prožíváním, z hlediska RSN pak interoceptivní a emoční regulací DMN a FPN. Zvýšená aktivita insuly u DP může odpovídat depresivně zkreslené salienci, tedy zvýšenému přísunu negativních emočních stavů a udržováním negativního zkreslení kognice. U BP její snížená aktivita může odpovídat narušené regulaci DMN a FPN a s nimi nacházené emoční dysregulaci a distraktabilitě.
Studie 2 je první aplikací nové výpočetní metody fc-MVPA, u které je hlavní předností hodnocení funkční konektivity na úrovni celého konektomu, s důrazem na nacházení největších meziskupinových rozdílů.
Zvýšená aktivita insuly u DP může být důsledkem dysregulace monoaminových systémů souvisejících s aberanntní konektivitou u RSN. Může se jednat o aberentní cyklus snížené inhibice insuly serotoninem, její zvýšené konektivity s DMN a následné zvýšené vnitro síťové konektivitě v DMN, která zpětně nedostatečně reguluje 5HT- a DA- nergní jádra. Tento cyklus by bylo vhodné ověřit pomocí kauzálních modelů, např. dle studie de la Cruz et al. (2020), u depresivních pacientů s DP i BP.

Studie nalezla meziskupinově odlišné vzorce funkční konektivity pravého frontálního pólu. Studie nereplikovala nejčastěji reportované rozdíly v SN mezi DP a BP, přičemž vysvětlením může být specifikum výpočetních postupů fc-MVPA, významnější rozdíl mezi poruchami v konektivitě frontálního pólu v porovnání s oblastmi zapojenými v SN, ale též léčebná rezistence zařazených pacientů s DP. V tomto ohledu je nález v souladu s recentními studiemi s nálezem rozdílné konektivity frontálního pólu u léčebně rezistentních pacientů s DP oproti zdravým kontrolám (Fettes et al., 2018) i pacientům s BP (Rai et al., 2022).
Frontální pól bývá řazen k FPN a funkčně spojován s vyhodnocováním záměrů a plánů, vyhodnocováním informací o podnětech a emocích, a s regulací směrování činnosti. V kontextu studií RSN

studie naznačuje vzorec, ve kterém mají pacienti s DP zvýšenou konektivitu mezi frontálním pólem a DMN, v předešlých studiích spojované s vyšší mírou depresivních symptomů a ruminací. Dle druhého vzorce mají zase pacienti s BP zvýšenou konektivitu mezi frontálním pólem a motorickou a vizuální sítí, což by mohlo vysvětlovat psychomotorické symptomy a kompenzační hyperkonektivitu FPN proti distraktibilitě BP.
Konektivitu frontálního pólu je vhodné porovnat v navazující SBC studií na nezávislém souboru depresivních pacientů s BP a DP. I přes předpokládanou regulatorní funkcí frontálníhó pólu by v dalším kroku mělo následovat ověření směrovosti propojení mezi touto oblastí a nalezenými oblastmi kauzálními modely efektivní konektivity (Desphande et al., 2009). Rovněž je vhodné porovnat mezi poruchami konektivitu frontálního pólu s mezolimibickými strukturami, a jádry ventrálního tegmenta a mozkového kmene.

Po ověření nálezů pomocí rozsáhlejších studií jsou aktivita/ konektivita insuly a konektivita frontálního pólu vhodnými kandidáty jako parametry pro klasifikační studie využívající strojové učení.

Mezi studiemi není přímý průnik nálezů. Možným důvodem je metodologická rozdílnost studií, nízký počet participantů a rozdílnost souboru zařazených participantů ve fc-MVPA a souborů participantů zahrnutých do meta-analýzy. Nálezy mohou také odrážet odlišné aspekty dysregulace klidových sítí u obou poruch.

3 Závěr

Disertační práce předkládá výsledky dvou studií, které odlišnými postupy sledovaly společný cíl identifikovat rozdíly v klidové funkční aktivitě a konektivitě měřené rs-fMRI mezi depresivními pacienty s BP a DP. Meta-analýza dosavadních rs-fMRI studií přímo srovnávajících skupiny BP a DP přinesla jako hlavní výsledek vyšší aktivitu v oblasti levé insuly u pacientů s DP proti BP. Originální studie na vlastním souboru pacientů s DP a BP naopak identifikovala jako nejvíce diskriminující obě poruchy konektivitu pravého frontálního pólu. Pro zhodnocení přínosu našich výsledků a jejich zasazení do širšího kontextu neurozobrazovacího výzkumu rozdílů deprese u BP a DP je nezbytný navazující výzkum, který lze vztáhnout ke třem okruhům: nálezům uvedených studií, použitým metodám, a designu rs-fMRI studií:

1) Nálezy studií: Pro zhodnocení diskriminačního/diagnostického potenciálu nálezů jsou nezbytné rozsáhlejší, nejlépe multicentrické studie s jednotnou metodikou náboru i analytických postupů. Při dostatečném rozsahu dat by následující studie s využitím metod strojového učení mohly dosáhnout dostatečnou míru senzitivity a specificity pro stanovení diagnózy.

S ohledem k dosavadním nálezům v konektivitě mezi insulou, DMN a rapheálními jádry u DP by bylo vhodné ověřit její směrovost pomocí kauzálních modelů u depresivních pacientů s DP i BP. V kontextu hypodopaminergní teorie bipolární deprese je potřeba porovnat konektivitu a její směrovost mezi frontálním pólem a mezolimbickými strukturami, jádry ventrálního tegmenta a mozkového kmene.

Z hlediska léčby deprese u BP a DP by insula a její konektivita mohla být zkoumaná jako prediktor efektu léčby depresivní epizody (Wu et al., 2024), zatímco frontální pól by mohl být vhodným cílem pro

metody neinvazivní mozkové stimulace u léčby depresivní epizody (Hanlon et al., 2019).

2) Metodologické aspekty: Budoucí meta-analýzy by měly být provedeny na větším počtu zahrnutých experimentů a s větším počtem participantů. U fc-MVPA je zapotřebí dalších studii na větších a prospektivně definovaných výzkumných souborech .

3) Design rs-fMRI studií: Příčinou rozmanitosti nálezů neuro-zobrazovacích studií může souviset vedle použití rozdílných metod také s klinickou heterogenitou participantů. Preciznost nálezů rs-fMRI studií by zvýšila fenotypizace participantů zařazených do srovnávacích studií do kohort podle klinických a demografických charakteristik. Nejvýraznějším posunem při hledání rozlišujících biomarkerů depresivních epizod by byly prospektivní designy s kohortami pacientů s naměřeným rs-fMRI během první depresivní epizody sledované po >10 let, přičemž funkční data by se hodnotili zpětně podle rekurence DE či konverze do BP (výskyt manických epizod).

4 Souhrn

Práce se zaměřila na neurobiologické rozdíly mezi pacienty s DP a BP v depresi zachycené v rs-fMRI. První část disertace shrnuje klinické, epidemiologické a hlavní neurobiologické rozdíly mezi poruchami, s důrazem na klidovou fMRI. Experimentální část práce představila výsledky dvou rs-fMRI studií srovnávající pacienty s BP a DP v depresivní epizodě. Meta-analýza studií metodou ALE nalezla napříč studiemi srovnávajícími skupiny pacientů s BP a DP v depresivní epizodě zvýšenou aktivitu v insule u DP, která je interpretována jako zvýšený vstup negativních emocí a interoceptivních podnětů do procesu salience. Fc-MVPA studie nalezla odlišné vzorce funkční konektivity v pravém frontálním pólů s DMN, vizuální a motorickou sítí mezi pacienty s DP a BP, které mohou odrážet zvýšené zaměření se na sebe a depresivní ruminace u DP a psychomotorické symptomy a zvýšené kompenzatorní pozornostní funkce FPN u BP. Nálezy jsou v souladu s předchozími zjištěními o narušení RSN u těchto poruch, a aktivitu insuly i konektivitu frontálního pólu tak lze řadit mezi vhodné kandidáty pro další výzkum neurobiologických rozdílů mezi těmito poruchami.

5 Summary

This work focused on neurobiological differences measured in rs-fMRI between patients with major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD) during depression. The first part of the dissertation summarizes clinical, epidemiological, and major neurobiological differences between the disorders, emphasizing rs-fMRI research. The experimental section presented results from two rs-fMRI studies comparing patients with BD and MDD during depressive episodes. The meta-analysis using ALE method found increased activity in the insula in MDD across studies comparing patients with BD and MDD during depressive episodes, interpreted as an increased input of negative emotions and interoceptive stimuli into the salience process in MDD. The fc-MVPA study identified distinct patterns of functional connectivity in the right frontal pole with the DMN, visual and motor network between patients with MDD and BD. These patterns may reflect heightened self-focus and depressive rumination in MDD, as well as psychomotor symptoms and increased compensatory attentional functions of the frontoparietal network (FPN) in BD. Results align with previous findings of disrupted resting-state networks in these disorders. Insular activity and frontal pole connectivity are promising candidates for further research into the neurobiological differences between these disorders.

6 Literatura

1. de la Cruz, F., Wagner, G., Schumann, A., Suttkus, S., Güllmar, D., Reichenbach, J. R., & Bär, K. (2021). Interrelations between dopamine and serotonin producing sites and regions of the default mode network. *Human Brain Mapping*, *42*(3), 811–823.
2. Deshpande, G., LaConte, S., James, G. A., Peltier, S., & Hu, X. (2009). Multivariate Granger causality analysis of fMRI data. *Human brain mapping*, *30*(4), 1361–1373.
3. Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012a). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage*, *59*(3), 2349–2361.
4. Fettes, P. W., Moayedi, M., Dunlop, K., Mansouri, F., Vila-Rodriguez, F., Giacobbe, P., Davis, K. D., Lam, R. W., Kennedy, S. H., & Daskalakis, Z. J. (2018). Abnormal functional connectivity of frontopolar subregions in treatment-nonresponsive major depressive disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *3*(4), 337–347.
5. Ghaemi, S. N., Rosenquist, K. J., Ko, J. Y., Baldassano, C. F., Kontos, N. J., & Baldessarini, R. J. (2004). Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, *161*(1), 163–165.
6. GBD. 2019 (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, *9*(2), 137–150.
7. Hajek, T., Calkin, C., Blagdon, R., Slaney, C., Uher, R., & Alda, M. (2014). Insulin resistance, diabetes mellitus, and

brain structure in bipolar disorders. *Neuropsychopharmacology*, *39*(12), 2910–2918

8. Han, K.-M., De Berardis, D., Fornaro, M., & Kim, Y.-K. (2019). Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *91*, 20–27.
9. Hanlon, C. A., Philip, N. S., Price, R. B., Bickel, W. K., & Downar, J. (2019). A case for the frontal pole as an empirically derived neuromodulation treatment target. *Biological psychiatry*, *85*(3), e13–e14.
10. Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in cognitive sciences*, *15*(10), 483–506.
11. Mitchell, P. B., Goodwin, G. M., Johnson, G. F., & Hirschfeld, R. M. A. (2008). Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar disorders*, *10*(1p2), 144–152.
12. Namkung, H., Kim, S.-H., & Sawa, A. (2017). The insula: an underestimated brain area in clinical neuroscience, psychiatry, and neurology. *Trends in neurosciences*, *40*(4), 200–207.
13. Nieto-Castanon, A. (2022a). Brain-wide connectome inferences using functional connectivity MultiVariate Pattern Analyses (fc-MVPA). *PLOS Computational Biology*, *18*(11), e1010634. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010634
14. Orr, J. M., Smolker, H. R., & Banich, M. T. (2015). Organization of the Human Frontal Pole Revealed by Large-Scale DTI-Based Connectivity: Implications for Control of Behavior. *PLOS ONE*, *10*(5), e0124797. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124797

15. Pastrnak, M., Klirova, M., Bares, M., & Novak, T. (2024). Distinct connectivity patterns in bipolar and unipolar depression: a functional connectivity multivariate pattern analysis study. *BMC neuroscience*, *25*(1), 46.
16. Pastrnak, M., Simkova, E., & Novak, T. (2021). Insula activity in resting-state differentiates bipolar from unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, *11*(1), 16930.
17. Perlis, R. H., Brown, E., Baker, R. W., & Nierenberg, A. A. (2006). Clinical Features of Bipolar Depression Versus Major Depressive Disorder in Large Multicenter Trials. *American Journal of Psychiatry*, *163*(2), 225–231. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.225
18. Poletti, S., Mazza, M. G., & Benedetti, F. (2024). Inflammatory mediators in major depression and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, *14*(1), 247.
19. Rai, S., Griffiths, K. R., Breukelaar, I. A., Barreiros, A. R., Boyce, P., Hazell, P., Foster, S. L., Malhi, G. S., Harris, A. W. F., & Korgaonkar, M. S. (2022). Common and differential neural mechanisms underlying mood disorders. *Bipolar Disorders*, *24*(8), 795–805. https://doi.org/10.1111/bdi.13248
20. Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, *8*(9), 251–269.
21. Siegel-Ramsay, J. E., Bertocci, M. A., Wu, B., Phillips, M. L., Strakowski, S. M., & Almeida, J. R. C. (2022a). Distinguishing between depression in bipolar disorder and unipolar depression using magnetic resonance imaging: a systematic review. *Bipolar Disorders*, *24*(5), 474–498.

22. Smith, J. B., Watson, G. D. R., Liang, Z., Liu, Y., Zhang, N., & Alloway, K. D. (2019). *A role for the claustrum in salience processing? Front Neuroanat 13: 64*.
23. WHO, (2004). *International Statistical Classification of Diseases and related health problems: Alphabetical index* (Roč. 3). World Health Organization.
24. Wise, T., Radua, J., Nortje, G., Cleare, A. J., Young, A. H., & Arnone, D. (2016). Voxel-based meta-analytical evidence of structural disconnectivity in major depression and bipolar disorder. *Biological psychiatry*, *79*(4), 293–302.
25. Wise, T., Radua, J., Via, E., Cardoner, N., Abe, O., Adams, T. M., Amico, F., Cheng, Y., Cole, J. H., & de Azevedo Marques Périco, C. (2017). Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Molecular psychiatry*, *22*(10), 1455–1463.
26. Wu, C.-L., Lu, T.-H., Chang, W. H., Wang, T.-Y., Tseng, H.-H., Yang, Y. K., & Chen, P. S. (2024). Role of the insula in rTMS response for depression. *Journal of Affective Disorders*.

7 Přehled publikační činnosti autora

A) Publikace, které byly základem disertační práce

Pastrnak, M., Simkova, E., & Novak, T. (2021). Insula activity in resting-state differentiates bipolar from unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, *11*(1), 16930. **IF 4.9 (13 citací ve WoS)**

Pastrnak, M., Klirova, M., Bares, M., & Novak, T. (2024). Distinct connectivity patterns in bipolar and unipolar depression: a functional connectivity multivariate pattern analysis study. *BMC neuroscience*, *25*(1), 46. **IF 2.9**

B) Ostatní publikace související s tématem práce

Věchetová, G., Paštrnák, M., Ševčíková, M., Bartošková, M., & Preiss, M. (2019). Deprese a kognitivní funkce-současné perspektivy. *Ceskoslovenska Psychologie*, *63*(5), 562-575. **IF 0.5 (2 citace ve WoS)**

Sevcikova, M., Maslej, M. M., Stipl, J., Andrews, P. W., Pastrnak, M., Vechetova, G., ... & Preiss, M. (2020). Testing the analytical rumination hypothesis: Exploring the longitudinal effects of problem solving analysis on depression. *Frontiers in psychology*, *11*, 1344. **IF 2.9 (16 citací ve WoS)**

C) Publikace bez vztahu k tématu, dedikované 3. lékařské fakultě s IF

Pastrnak, M., Dorazilova, A., & Rodriguez, M. (2017). Visual perception and its impairments in schizophrenia-summary article. C*eskoslovenska Psychologie*, *61*(6), 593-604. **IF 0.5**

Paštrnák, M., Šulcová, K., Dorazilová, A., & Rodriguez, M. (2018). Alternative forms parallel to the Czech versions of Rey Auditory Verbal Learning Test, Complex Figure Test and Verbal Fluency. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *81*(1). **IF 0.35 (10 citací)**

D) Ostatní publikace bez IF

Rodriguez, M., Fajnerová, I., Sedláková, K., Dorazilová, A., Voráčková, V., & Paštrnák, M. (2017). Cluster analysis and correlations between cognitive domains: cognitive performance in a Czech sample of first episodes schizophrenia spectrum disorders—preliminary results. *Psychiatrie*, *21*(1), s. 4-11.

Ševčíková, M., BartoŠková, M., Paštrnák, M., Věchetová, G., Harsa, P., & Preiss, M. (2017). Expresivní psaní jako účinná intervence v terapii deprese. Psychiatrie, 21, s. 121-125.

ŠEVČÍKOVÁ M., BARTOŠKOVÁ M., PAŠTRNÁK M., VĚCHETOVÁ G., PREISS M. (2019). Truchlení: depresivní porucha, či evoluční výhoda?. *Psychiatrie*, 23, s. 83-87.

Ševčíková M., Paštrnák M.Kapitola 7 - Jak deprese prostupuje napříč generacemi. In Preiss M., Vizínová D. (eds.), *Transgenerační přenos (nejen) traumatu.* Praha: Irene z.s., 2019, s. 171-189. ISBN 978-80-906733-5-9.