**Univerzita Karlova**

**3. lékařská fakulta**

# 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

Školitel: MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 17.12.2024

Mgr. Martin Paštrnák

Podpis:……..

# Identifikační záznam

PAŠTRNÁK, Martin. *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].* Praha, 2024. 121 stran / 2 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Neurovědy. Školitel: MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.

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

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

## Poděkování

V první řadě bych chtěl poděkovat Tomášovi Novákovi za vedení práce a všechny dobré rady, které mi v průběhu studia dával, ale i za důvěru, které se mi od něj dostalo v rámci plánování a navrhování jednotlivých studií. Velké poděkování patří Monice Klírové a Martinovi Barešovi, bez kterých by disertační práci nebylo možné realizovat.
Chci velmi poděkovat Evě, za podporu, které se mi od ní dostávalo, a také dceři Matildě za trpělivost a shovívavost, kterou mě ohromila a za její radost, kterou mě motivovala.

Tato práce byla podpořena granty Grantové agentury Univerzity Karlovy (GAUK) č. 976119, grantem Agentury pro zdravotnický výzkum ČR (AZV ČR) č. NU22-04-00192, programem Spolupráce (Neurovědy) Univerzity Karlovy a programem institucionální podpory MZ ČR – DRO (NUDZ, 00023752), a výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio - Neurovědy. Žádný z autorů není ve střetu zájmu. V rámci práce také byly použity nástroje umělé inteligence pro opravu textů a jejich stylistickou editaci (ChatGPT 4).

# Abstrakt

**Úvod:** Výskyt depresivních epizod u bipolární poruchy (BP) a depresivní poruchy (DP) vede často k záměně těchto onemocnění a nesprávné léčbě s negativním dopadem na průběh onemocnění. Disertace v úvodu shrnuje klinické, epidemiologické a hlavní neurobiologické rozdíly mezi poruchami, s důrazem na rozdíly zachycené klidovou funkční magnetickou rezonancí (rs-fMRI) v kontextu klidových sítí. V důsledku inkonzistece výsledků dosavadních studií byla ve Studii 1 provedena meta-analýza studií srovnávajících rs-fMRI aktivitu pacientů s DP a BP v depresi. Následně byla na původních datech ve studii 2 použita nová explorační fc-MVPA (multivariační analýza vzorců funkční konektivity) metoda zachytávající vzorce funkční konektivity mezi srovnávanými skupinami na úrovni celého mozku, které jinými metodami nemusí být zachyceny.

**Metody:** Ve Studii 1 byla provedena meta-analýza koordinát signifikantních meziskupinových rozdílů pomocí metody ALE (Activation Likelihood Estimation) získaných z 10 studií a s celkovým souborem 234 BP a 296 DP depresivních pacientů, které byly zařazeny po systematickém vyhledávání v databázích PubMed, Web of Science, Scopus a Google Scholar. 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:** Ve dvou studiích se shodným cílem detekovat klidové funkční změny u pacientů s BP a DP v depresivní epizodě jsme při použití odlišných přístupů detekovali dvě oblasti odlišující obě poruchy aktivitou či funkční konektivitou. 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 jen u rezistentní formy nemoci a zhodnocení významu tohoto nálezu tak vyžaduje další výzkum.

# Abstract

**Introduction**: The occurrence of depressive episodes in bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD) often leads to misdiagnosis and inappropriate treatment, negatively affecting the course of the illness. The dissertation summarizes clinical, epidemiological, and key neurobiological differences between these disorders, with a focus on resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) differences in the context of resting-state networks. Following the inconsistent results from previous studies, Study 1 conducted a meta-analysis of studies comparing rs-fMRI activity in MDD and BD patients during depression. Subsequently, Study 2 used novel exploratory functional connectivity multivariate pattern analysis (fc-MVPA) on original data to identify whole-brain patterns of functional connectivity between the compared groups, which might not be detected by other methods.

**Methods:** In Study 1, a meta-analysis of coordinates of significant between-group differences was conducted using the ALE (Activation Likelihood Estimation) method. Data from 10 studies were included, encompassing a total sample of 234 BD and 296 MDD depressed patients, identified through systematic searches in PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar. In Study 2, fc-MVPA was applied to rs-fMRI scans from 41 BD, 40 MDD patients, and 63 healthy participants and post hoc analyses were conducted to characterize distinct between-group patterns of connectivity.

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

**Conclusions**: In two studies aimed at detecting resting-state functional changes in patients with BD and MDD during a depressive episode, we identified two regions distinguishing the disorders in terms of activity or functional connectivity using different approaches. 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, right frontal pole and its connectivity have only sporadically appeard in studies, mainly in resistant forms of the illness. Further research is needed to assess the signifikance of this finding.

# Seznam zkratek

| | |
|---|---|
| 5HT | serotonin |
| ACTH | adrenokortikotropní hormon |
| ALE | Activation Likelihood Estimation |
| ALFF | amplitude of low frequeny fluctuation |
| APA | American Psychiatric Association |
| ART | detekce artefaktů |
| BD | bipolární porucha |
| BDNF | brain derived neurotrophic factor |
| BOLD | blood oxygen level dependent |
| BP | bipolární porucha |
| CBMA | na koordinátách založena meta-analýza |
| CompCor | korekce komponent |
| CRH | corticotropin releasing hormone |
| CSF | mozkovomíšný mok |
| DA | dopamin |
| DALY | disability-adjusted life year |
| DC | degree centrality |
| DP | depresivní porucha |
| DE | depresivní epizoda |
| DMN | defaultní síť |
| DRD2 | dopaminový receptor D2 |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| DTI | difuzní tenzorové zobrazení |
| FA | frakční anisotropie |
| fALFF | fractional amplitude of low frequency fluctuation |
| fc-MVPA | multivariační alanýza vzorců funkční konektivity |
| fMRI | funkční magnetická rezonance |
| FPN | frontoparietal network - frontoparietální síť |
| FWHM | full width at half maximum |
| GBD | Global burden of disease |
| GDNF | glial-cell line derived neurotrophic factor |
| GWAS | Genome wide association studies |
| HPA | hypothalamo-hypofýzo-nadledvinová osa |
| ICA | analýza nezávislých komponent |
| ICD | International Classification of Diseases |
| IRS | immune response system- imunitního systému |
| MRI | magnetická rezonance |
| MDD | depresivní porucha |
| MN | motorická síť |
| MNI | Montreal Neurological Institute atlas |

| | |
|---|---|
| NA | noradrenalin |
| NGF | nerve growth factor |
| PCA | analýza principiálních komponent |
| ReHo | regional homogeneity |
| RF | rádiofrekvenční |
| ROI | oblast zájmu |
| Rs-fMRI | klidová funkční magnetická rezonance |
| RSN | klidová funkční síť |
| SBC | seed based connectivity analysis |
| SN | salientní síť |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism |
| SNRI | inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu |
| SMN | somatomotorická síť |
| SSRI | inhibitory zpětného vychytávání serotoninu |
| TCA | tricyklická antidepresiva |
| TR | time repetition |
| VN | visual network – vizuální síť |
| WHO | World Health Organization |

# Obsah


**1 Úvod teoretické části** 13

**1.1 Diagnóza a klinické rozdíly mezi unipolární a bipolární depresí** 15

1.1.2 Definice manických, hypomanických a depresivních epizod 16

1.1.3 Klinické rozdíly mezi bipolární a unipolární depresí 17

**1.2 Neurobiologické rozdíly mezi bipolární a depresivní poruchou** 18

1.2.1 Epidemiologické rozdíly mezi bipolární a depresivní poruchou 18

1.2.2 Genetické rozdíly mezi bipolární a depresivní poruchou 19

1.2.3 Neuroimunitní interakce u bipolární a depresivní poruchy 21

1.2.4 Stres a hypotalamo-hypofyzárně-adrenokortikální osa u bipolární a depresivní poruchy 23

1.2.5 Psychofarmakologické teorie bipolární a depresivní poruchy 24

**1.3 Neurozobrazovací metody** 26

1.3.1 Strukturální magnetická rezonance – principy 26

1.3.2 Strukturální rozdíly u bipolární a depresivní poruchy 27

1.3.3 Rozdíly v šedé hmotě mezi bipolární a depresivní poruchou 28

1.3.4 Rozdíly v bílé hmotě mezi bipolární a depresivní poruchou 29

**1.4 Funkční magnetická rezonance – principy** 31

1.4.1 Aktivační fMRI u bipolární a depresivní poruchy 31

**1.5 Principy rs-fMRI** 32

1.5.1 Metody rs-fMRI 33

1.5.2 Neuronální sítě u poruch nálady 34

1.5.3 Rozdíly v RSN u bipolární a unipolární deprese 35

1.5.4 Souhrn nálezů 37

1.5.5 Limity dosavadních neurozobrazovacích studií 39

**1.6 Meta-analýza v neurozobrazovacích metodách** 39

1.6.1 Principy ALE metody 40

1.6.2 ALE u bipolární a depresivní poruchy 41

**1.7 Multivariační analýza funkční konektivity v rs-fMRI** 43

1.7.1 Principy fc-MVPA 44

**2 Experimentální část** **46**

**2.1 Cíle práce** **46**

**2.2 Studie 1 - Aktivita insuly v klidovém stavu rozlišuje bipolární a unipolární depresi: systematický přehled a meta-analýza** **47**

2.2.1 Metody 47

2.2.1.1 Vyhledávání a výběr studií 47

2.2.1.2 Hodnocení kvality studií 48

2.2.1.3 Extrakce dat 49

2.2.1.4 Statistická analýza ALE 49

2.2.2 Výsledky meta-analýzy 51

2.2.2.1 Zařazené studie a charakteristiky souborů 51

2.2.2.2 Výsledky ALE meta-analýzy 52

2.2.3 Diskuze ke Studii 1 54

**2.3 Studie 2 - Odlišné vzorce konektivity u bipolární a unipolární deprese: studie multivariační analýzy vzorců funkční konektivity** **59**

2.3.1 Metody 59

2.3.1.1 Zkoumaný soubor 59

2.3.1.2 Měření MRI a rs-fMRI 60

2.3.1.3 Příprava dat a statistická analýza 61

2.3.1.4 Příprava rs-fMRI dat 61

2.3.1.5 Denoising 62

2.3.1.6 Hodnocení kvality měření MRI a rs-fMRI 62

2.3.1.7 Primární statistická analýza fc-MVPA a post hoc SBC 62

2.3.1.8 Sekundární statistická analýza 64

2.3.2 Výsledky fc-MVPA **64**

2.3.2.1 Participanti 64

2.3.2.2 Primární výsledky Studie 2 - fc-MVPA a SBC 66

2.3.2.3 Sekundární výsledky Studie 2 - ROI-to-ROI 68

2.3.3 Diskuze ke studii 2 **70**

**2.4 Diskuze k experimentální části** **76**

**3 Závěr** **80**

**4 Souhrn** 82

**5 Summary** 83

**6 Literatura** 85

**7 Přehled publikační činnosti autora** 119

**8 Přílohy – originály uplatňovaných studií** 121

# 1 Úvod 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. Vzhledem k častému výskytu s odhadovanou celoživotní prevalencí pro BP mezi 1–2 % (Merikangas et al., 2007) a u DP v širším rozpětí 6-18% (Steel et al., 2014) představují obě poruchy významnou zdravotní, sociální a ekonomickou zátěž pro jednotlivce, rodinu i společnost (GBD, 2022). Obě poruchy jsou spojeny s vyšší mírou celkové nemocnosti a mortality v důsledku vyššího rizika sebevražd, somatických (předně kardiovaskulárních, a metabolických onemocnění) a psychiatrických komorbidit (nadužívání návykových látek) (Biazus et al., 2023; Machado et al., 2018). Měřeno počtem let ztracených předčasným úmrtím nebo z důvodu zdravotního postižení (disability-adjusted life year; DALY) patří depresivní porucha celosvětově mezi jeden z nejzávažnějších zdravotních problémů a vedoucí příčinu mezi duševními poruchami ve všech věkových skupinách nad 15 let (GBD, 2022; Steel et al., 2014). Přestože je BP relativně vzácná v porovnání s DP, představuje 5. nejzávažnější duševní onemocnění z pohledu DALY (3. ve věkové skupině 15-24 let) z důvodů časnějšího začátku onemocnění, převážně chronického průběhu a zkráceného očekávaného věku dožití (GBD, 2022). U obou poruch je srovnatelná míra morbidity (46% u DP a 43 % u BP) (Forte et al., 2015), s mediánem nástupu onemocnění 30 let u BP a 33 let u DP (Baldessarini et al., 2012; Kessler & Bromet, 2013; Solmi et al., 2022), přičemž u BP je nástup onemocnění výrazně častější v ranním věku oproti DP.

Rozlišení DP a BP, zejména v rané fázi onemocnění, je často obtížné, jelikož první epizody BP jsou nezřídka depresivní nebo mohou DE klinickému obrazu dominovat (Perlis et al., 2005). 40-60 % pacientů s bipolární poruchou je chybně diagnostikováno jako DP a pouze 20 % získá správnou diagnózu během prvního roku (Baca-Garcia et al., 2007; Ghaemi et al., 1999; Hirschfeld et al., 2003). Obě onemocnění nicméně vyžadují odlišnou farmakologickou léčbu – antidepresiva u DP a stabilizátory nálady a antipsychotika u BP, včasné stanovení správné diagnózy je proto klíčové (Ghaemi et al.,

2004). Chybná diagnóza zvyšuje riziko nevhodné preskripce léků a přesmyku do mánie, prodlužuje trvání epizody, zvyšuje riziko relapsu, sebevraždy a celkově horší odpovědi na léčbu (Baldessarini et al., 2013; Drancourt et al., 2013; Hirschfeld et al., 2003; Post et al., 2010; Stensland et al., 2008). DE jsou rovněž často obtížně léčitelné z důvodu rezistence vzniklé v důsledku nesprávné diagnózy a zvolené léčby (Correa et al., 2010; Liu, Li, et al., 2012).

Je proto nezbytné rozlišit neurobiologické mechanismy, které jsou podkladem pro DE u DP a BP, a identifikovat vhodné biomarkery k zdokonalení a objektivizaci diagnostických postupů a personalizaci terapeutických intervencí. Jedním z perspektivních přístupů k naplnění těchto cílů by mohlo být využití nálezů funkční magnetické rezonance (fMRI).

Tato disertace se zaměřuje na mapování rozdílů u DE mezi DP a BP s využitím klidové funkční magnetické rezonance (rs-fMRI). Tato neurozobrazovací metoda umožňuje měření spontánní aktivity a funkční konektivity mezi různými oblastmi mozku u klinických i neklinických populací. Rostoucí počet neurozobrazovacích studií srovnávajících pacienty s BP a DP zjišťuje rozdíly v různých rs-fMRI modalitách, což naznačuje, že neurobiologické rozdíly mohou být zachyceny právě v odlišné funkční konektivitě a aktivitě. Disertace v první části shrnuje hlavní diagnostické a neurobiologické poznatky týkající se rozdílů v DE u BP a DP, s důrazem na nálezy získané z rs-fMRI. Druhá, experimentální část práce představuje výsledky dvou navazujících rs-fMRI studií srovnávajících rozdíly mezi pacienty s BP a DP v depresivní epizodě, kdy k naplnění cílů byly použity dva rozdílné metodologické přístupy:

1) meta-analýza rs-fMRI studií metodou ALE (activation likelihood estimation - odhad pravděpodobnosti aktivací) zahrnující studie přímo srovnávající skupiny pacientů s BP a DP v depresivní epizodě.
2) původní rs-fMRI studie přímo srovnávající skupiny pacientů s BP a DP v depresivní epizodě a kontrolních subjektů s využitím exploratorní metody fc-MVPA (functional connectivity multivariate pattern analysis – multivariační analýzy vzorců funkční konektivity).

Oba přístupy jsou použity poprvé v kontextu DE u BP a DP a přinášejí nové poznatky, které rozšiřují současné poznání v této oblasti.

## 1.1 Diagnóza a klinické rozdíly mezi unipolární a bipolární depresí

Popisy manických a depresivních stavů lze historicky vysledovat k počátkům písemných záznamů. Současná taxonomie se vyvinula ze starověkého Řecka, kde byly zavedeny pojmy mánie a melancholie, které se používaly pro označení nadměrně aktivních a skleslých duševních stavů (Eghigian, 2017; Charney et al., 2020). Moderní diagnostika začala s taxonomickým úsilím německého psychiatra Emila Kraepelina (Decker, 2007), který oddělil „šílené“ pacienty, kteří postupně vykazovali mentální úpadek a rozpad osobnosti (tj. dementia praecox, Bleulerova skupina schizofrenií), od těch, kteří takové projevy neměli (tj. maniodepresivní šílenství) (Berrios & Hauser, 1988; Decker, 2007). Tato průběhová kritéria byla zvolena, protože v raných stádiích těchto poruch nebyla kombinace symptomů dostatečně specifická k jejich odlišení. Rostoucí počet genetických, populačních a klinických studií (i.e. reakce na léčbu) naznačoval, že zahrnuje (minimálně dvě) různé nemoci s odlišnou etiopatogenezí a léčbou. Diskuse o Kraepelinově širokém konceptu manidepresivních šílenství pokračovala až do roku 1980, kdy došlo k prvnímu formálnímu oddělení bipolární poruchy s mánií od nebipolární deprese v DSM III (Kendell, 1980).

Patologické procesy zodpovědné za rozvoj BP a DP nejsou plně objasněné a jejich spolehlivé biomarkery nejsou k dispozici. 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) (APA, 2013; McGorry & Van Os, 2013). V současnosti se diagnostika řídí dvěma diagnostickými systémy: ICD 10 a DSM V (APA, 2013; WHO, 2004). Zatímco v ICD 10 spadají BP a DP do kategorie afektivních poruch, DSM V zavádí samostatnou kategorii bipolárních poruch, aby zdůraznila BP jako spektrum nemocí. U BP se dále rozlišují dva podtypy: bipolární porucha I, definovaná přítomností plně vyjádřené manické epizody, a bipolární porucha II, definovaná přítomností hypomanické epizody a velké depresivní epizody. DP je definována přítomností jedné nebo opakujícími se depresivními epizodami bez výskytu

manické či hypomanické epizody. Klinicky nejasně zařazené stavy, jako například hypománie/mánie navozená antidepresivy, dále podtrhují obtížnost diagnostického procesu založeného výhradně na hodnocení klinického stavu a průběhu obtíží.

### 1.1.2 Definice manických, hypomanických a depresivních epizod

**Manická epizoda** je charakterizována euforickou, podrážděnou nebo expanzivní náladou a zvýšenou aktivitou nebo subjektivním pocitem zvýšené energie. Stav je doprovázen dalšími charakteristickými symptomy, jako je rychlá nebo naléhavá řeč, překotné myšlenky, zvýšené sebevědomí nebo grandiozita, snížená potřeba spánku, roztěkanost, impulzivní, nevhodné, nezodpovědné nebo riskantní chování. Vše uvedené je pro daného jedince zřetelně neobvyklé a stav trvá alespoň jeden týden, pokud není zkrácen terapeutickým zásahem (WHO 2004).

**Hypomanická epizoda** je přetrvávající stav nálady trvající několik dní s mírnějšími symptomy než u mánie, které nejsou natolik závažné, aby způsobily výrazné zhoršení v práci, sociálních aktivitách nebo vztazích. Nevyžaduje hospitalizaci a nejsou přítomny bludy ani halucinace (WHO 2004).

**Depresivní epizoda** je charakterizována depresivní náladou, sníženým zájmem o aktivity, anhedonií nebo hypohedonií, které se vyskytují denně po dobu nejméně dvou týdnů. Tento stav je doprovázen obtížemi se soustředěním, pocity bezcennosti, viny, beznaděje, myšlenkami na smrt nebo sebevraždu, změnami v chuti k jídlu a spánku, psychomotorickým neklidem nebo zpomalením a sníženou energií (WHO 2004).

Je zřejmé, že standardní diagnostické systémy ICD a DSM dokážou rozpoznat již rozvinuté onemocnění, ale nejsou schopny odlišit DP od BP, pokud jsou přítomny pouze depresivní epizody.

### 1.1.3 Klinické rozdíly mezi bipolární a unipolární depresí

Přítomnost mánie nebo hypománie v anamnéze je jediným uznávaným diagnostickým ukazatelem, který odlišuje BP od DP. Kritéria pro depresivní epizodu jsou v obou klasifikačních systémech u BP i DP identické, přestože řada sledování naznačuje odlišné charakteristiky v řadě oblastí (APA 2013; WHO 2004). Mitchell et al. (2008) shrnul a operacionalizoval klinické charakteristiky, které zvyšují pravděpodobnost diagnózy BP u aktuálně depresivních pacientů i v případě, že dosud nebyla v anamnéze zachycena hypománie či mánie (viz. Tabulka 1).

| | **Bipolární porucha** | **Depresivní porucha** |
|---|---|---|
| Průběh onemocnění | dřívější věk nástupu, kratší trvání epizod a více předchozích epizod | Pozdější věk nástupu, delší trvání epizod a méně předchozích epizod |
| Symptomatologie | pocity bezcennosti, nízké sebevědomí, sociální stažení, hypersomnie, hyperfagie/ přibývání na váze, „atypické příznaky“ (například „olověné” nohy), labilita nálady a psychotické symptomy | Počáteční nespavost, ztráta chuti k jídlu/ztráta váhy a somatické stížnosti |
| Duševní stav | psychomotorické zpomalení/ snížená aktivita | vyšší úroveň aktivity |
| Rodinná anmnéza | pozitivní pro bipolární poruchu | negativní pro bipolární poruchu |

**Tabulka 1.** Souhrn diferenciálních klinických charakteristik podle Mitchella et al. (2008)

Kromě uvedených rozdílů si pacienti s unipolární depresí častěji stěžují na úzkost, podrážděnost a ruminace. Studie navazující na Mitchella replikovaly nebo rozšířily jeho závěry (Leonpacher et al., 2015; Tondo et al., 2014; Vöhringer & Perlis, 2016). Přestože jsou tyto charakteristiky užitečné a často v klinické praxi implementované jako podpůrný nástroj v rozhodování o léčebných intervencích, žádné neproniklo do závazných klasifikačních systémů či mezi diagnostická kritéria a nejsou tak obecně přijímány.

## 1.2 Neurobiologické rozdíly mezi bipolární a depresivní poruchou

Podobně jako u jiných psychiatrických poruch, patofyziologie BP a DP zahrnuje interakce mezi genetickými, environmentálními a neurobiologickými faktory, nicméně žádný mechanismus nedokáže vysvětlit všechny aspekty nemocí. Následují hlavní teorie BP a DP, které zdůrazňují různé aspekty obou poruch a rozdíly mezi nimi. Komentovány jsou jak trait markery, tedy neurobiologické charakteristiky odlišující obě poruchy, tak state markery, charakteristiky odlišující obě poruchy během akutní depresivní epizody.

### 1.2.1 Epidemiologické rozdíly mezi bipolární a depresivní poruchou

Výsledky populačních, rodinných, dvojčecích a adopčních studií ukazují, že pozitivní rodinná anamnéza je nejsilnějším rizikovým faktorem rozvoje afektivní poruchy, což zejména platí pro bipolární poruchu (Craddock, 2007; Kendler et al., 2006; Rowland & Marwaha, 2018; Smoller & Finn, 2003). Heritabilita, tedy podíl variability znaku nebo nemoci v populaci vysvětlitelná genetickými faktory, je u BP odhadována na 60-85 %, zatímco u DP pouze kolem 40 % (Hara et al., 2023; Kendall et al., 2021). Tato zjištění byla dlouho považována za hlavní argument pro odlišné neurobiologické základy obou poruch. Přestože novější nálezy dále podporují řadu epidemiologických rozdílů (rozdílný poměr pohlaví u BP a DP, rozdílný začátek nemoci, či častější výskyt BP mezi blízkými příbuznými), přinášejí současně zprávy o významných překryvech obou poruch vzájemně, ale i s dalšími závažnými duševními poruchami (Rasic et al., 2014). V rámci subtypů je například bipolární porucha I geneticky více korelovaná se schizofrenií, zatímco bipolární porucha II je geneticky více korelovaná s DP (Stahl et al., 2019). Shrnutí epidemiologických rozdílů mezi BP a DP je v Tabulce 2 (Bolton et al., 2021; Hara et al., 2023; Rowland & Marwaha, 2018).

Uvedená zjištění z epidemiologického výzkumu jsou významných podnětem pro další studie zkoumající neurobiologické (především genetické) rozdíly obou onemocnění, nejsou nicméně dostatečně diagnosticky spolehlivá bez dalších informací ani obecně přijímány jako diagnostická kritéria.

| | Bipolární porucha | Depresivní porucha |
|---|---|---|
| Roční prevalence | 1% | 3-10% |
| Celoživotní prevalence | 2% | 20% |
| Heritabilita | 60-85% | 40% |
| Věk nástupu nemoci | Tri-polární: pozdní adolescence, 25 let a 35 - 40 let | Věk mezi střední adolescencí a raných 40 let |
| Zastoupení pohlaví muži/ženy | 1:1 | 3:1 |
| Epidemiologické rizikové faktory | Mužské pohlaví, závislost/zneužívání návykových látek, somatické komorbidity, dětské trauma | Věk, ženské pohlaví, oddělený nebo rozvedený rodinný stav, somatické komorbidity, dětské trauma, chronický stres |

**Tabulka 2.** Epidemiologické charakteristiky bipolární a depresivní poruchy.

### 1.2.2 Genetické rozdíly mezi bipolární a depresivní poruchou

Objev specifických genů jako biomarkerů BP a DP je nepravděpodobný vzhledem k polygenní povaze obou onemocnění (Flint, 2023; Hara et al., 2023). Genetika nicméně přinesla cenné neurobiologických poznatky o BP a DP a podporuje hypotézu dvou odlišných poruch.

Studie vazby (linkage analyses), založené na lokalizaci genů způsobujících onemocnění prostřednictvím identifikace genetických markerů známého chromozomálního umístění, které jsou spolu děděné s cílovým genem, byly prvním přístupem v genetickém výzkumu (Foroud, 1997). Souhrn výsledků je uveden v tabulce 3 (Badner et al., 2012; Breen et al., 2011; Levinson et al., 2007; McQueen et al., 2005; Schol-Gelok et al., 2010). Zatímco oblasti vazby se u BP a DP liší, konkrétní geny v daných oblastech nebyly identifikovány a nebyl ani pozorován významný překryv mezi nalezenými vazebnými oblastmi a asociačními lokusy z následujících studii (McIntosh et al., 2019).

Studie kandidátních genů se zaměřily na geny, o kterých se předpokládá, že se podílejí na patofyziologii poruch a/nebo na mechanismech účinku léků (Gelernter & Crowe, 1997). Souhrn nejčastěji zkoumaných genů je uveden v tabulce 3. U DP byl nejvíce zkoumán gen pro serotoninový transportér SLC6A4, a polymorfismus jeho promotéra 5-HTTLR (Heils et al., 1995, 1996; Suktas et al., 2024). Byly zkoumané i další geny (Flint & Kendler, 2014; Shadrina et al., 2018), ale kromě genu pro dopaminový receptor D2 (DRD2), nebyla na úrovni genomu nalezena již žádná signifikantní asociace s DP (Border et al., 2019).

| | Bipolární porucha | Depresivní porucha |
|---|---|---|
| **Linkage analysis** | Chromozóym 6q, 8q, 9q21 | Chromozóm 2,3,11,15 |
| **Candidate genes** | CACNA1C (calcium voltage gated channel subunit alpha-1C coding gene) | SLC6A4 (serotonin transporter gene) |
| | ANK3 (sodium channel stabilizing protein coding gene) | DRD2, DRD3, DRD4 (dopamine receptor D2, D3, D4 gene) |
| | COMT (catechol-o-methyltransferase gene) | HTR1, HTR2 (serotonin receptor 5HT1 and 5HT2 gene) |
| | BDNF (brain derived neurotrophic factor gene) | SLC6A2 (noradrenaline gene) |
| | ODZ4 (synaptic function and neurodevelopmental gene) | SLC6A3 (dopamine gene) |
| | GSK3B (serine/threonine kinase gene) | MAOA (monoamine oxidase A gene) |
| | | TH (tyrosine hydroxylase gene) |
| | | TPH1 ( tryptophan hydroxylase 1 gene) |
| | | COMT (catechol-o-methyltransferase gene) |
| | | *PCLO (*piccolo presynaptic cytomatrix protein gene*)* |
| | | BDNF (brain derived neurotrophic factor gene) |
| **Genome wide association studies** | CACNAB2 (calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2 gene) | NEGR1 (neuronal growth regulator 1 gene) |
| | KCNB1 (potassium voltage-gated channel subfamily B member 1 gene) | DRD2 (dopamine receptor D2 gene) |
| | HTR6 (serotonin receptor 6 gene) | CLEF4 (CUGBP Elav-Like Family Member 4 gene) |
| | MCHR1 ( melanin concentrating hormone receptor 1 gene) | |
| | FURIN gene | |
| | DCLK3 (doublecortin like kinase 3 gene) | |

**Tabulka 3.** Výsledky studií linkage, candidate genes a GWAS u bipolární a depresivní poruchy**.**

U BP byly zkoumané především iontové kanály a neurotropní geny (Border et al., 2019; Ferreira et al., 2008; Schulze et al., 2009; Sklar et al., 2002, 2012; S. Taylor, 2018); některé byly částečně potvrzeny na úrovni genomu (Kalcev et al., 2021). Kandidátní geny se mezi BP a DP liší, ale jejich přímé srovnání publikováno nebylo.

Asociační analýzy na úrovni celého genomu (GWAS - genome wide association studies) analyzovaly velké množství genetických markerů napříč celým genomem a testovaly

asociaci s cílovou charakteristikou (i.e. příslušnost k BP nebo DP) na velkých souborech pacientů a kontrol (Uffelmann et al., 2021). U DP bylo nalezeno více než 178 genetických rizikových lokusů a 223 statisticky významných nezávislých nukleotidových polymorfismů (single nucleotide polymorphism – SNP) (Levey et al., 2021), u BP bylo nalezeno 64 genetických rizikových lokusů a 15 významných SNPs (Mullins et al., 2021). Výsledky dosahující statistické významnosti na úrovni celého genomu jsou shrnuty v Tabulce 3.
BP a DP jsou geneticky odlišné poruchy; každá vykazuje odlišný soubor kandidátních polymorfismů, který se navíc každoročně rozšiřuje díky rozsáhlým GWAS studiím. Nicméně, maximální poměr pravděpodobností (odds ratio) nalezených SNPs je 1,15 a jejich individuální příspěvek k jednotlivým poruchám je malý. Ačkoli jsou genetické studie přínosné pro pochopení základní neurobiologie, rozdílné genetické profily v současnosti nelze použít k stanovení diagnózy, rizika poruchy, jejího průběhu ani účinku medikace.

### 1.2.3 Neuroimunitní interakce u bipolární a depresivní poruchy

BP a DP se zdají být částečně spojeny s dysfunkcí imunitní a zánětlivé odpovědi. Stres je spouštěcím faktorem, který zvyšuje hladiny cirkulujících cytokinů, jak v periferních tkáních, tak v centrální nervové soustavě (Dantzer, 2018; García-Bueno et al., 2008). Bylo prokázáno, že aktivace imunitního systému (immune response system – IRS) s nadprodukcí cytokinů a chemokinů regulujících zánět ovlivňuje neurotransmisi, aktivaci mikroglií, dysregulaci HPA osy a mozkovou plasticitu; což vše ovlivňuje náladu, emoce a kognici (Dantzer, 2018; Najjar et al., 2013; Poletti et al., 2024). Výzkum markerů aktivace IRS u poruch nálady se zaměřuje na vrozenou i adaptivní imunitu s vyšší expresí zánětlivých genů v krevních buňkách a vyššími sérovými hladinami jak prozánětlivých, tak protizánětlivých cytokinů. Výsledky studií, které rozlišují DP od BP na základě rozdílů v imunitní odpovědi, jsou shrnuty v Tabulce 4 (Brunoni et al., 2020; Poletti et al., 2024).
Dále byla u obou poruch pozorována zvýšená aktivace monocytů. Genová exprese monocytů však naznačuje, že monocyty u BP jsou více zapojeny do regulace zánětu než monocyty pacientů s DP, u kterých se monocyty více podílejí na regulaci růstu a diferenciace (Drexhage et al., 2011; Eggerstorfer et al., 2022; Simon et al., 2021).

| | DP vs Kontroly | BP vs Kontroly | DP vs BP |
|---|---|---|---|
| **C-reactive protein** | ↑ u DP | ↑ u BP | ↑ u BP |
| **Blood-count ratio** | | | |
| NLR | ↑ u DP | ↑ u BP | - |
| PLR | - | ↓ u BP | ↑ u DP |
| MLR | - | ↑ u BP | ↑ u BP |
| **Pro-inflammatory cytokines** | | | |
| IL-6 | ↑ u DP | ↑ u BP | ↑ u BP |
| TNF- α | ↑ u DP | - | ↑ u DP |
| **Anti-inflammatory cytokines** | | | |
| IL-4 | | | ↑ u DP |
| IL-10 | ↑ u DP | - | ↑ u DP |
| **Chemokines** | | | |
| IL-8 | ↑ u DP | ↑ u BP | ↑ u BP |
| CCL2 | ↑ u DP | ↑ u BP | - |
| **T cell population** | | | |
| Th1 | - | ↑ u BP | ↑ u BP |
| Th2 | ↓ u DP | ↑ u BP | ↑ u BP |
| Th17 | ↑ u DP | ↑ u BP | ↑ u BP |
| T regulatory | ↓ u DP | - | ↑ u BP |
| T killer | - | ↓ u BP | ↑ u DP |
| **Natural killer cells** | - | ↓ u BP | ↑ u DP |

**Tabulka 4**. Rozdíly mezi bipolární a depresivní poruchou v imunitní odpovědi podle Poletti et al. 2024.

Ačkoli se zdá, že existují odlišné profily imunitních biomarkerů, jejich přesnější definice je méně jasná. Studie využívající strojové učení k rozlišení BP od DP v různých klinických stádiích vykazují přesnost mezi 60–90 %, ale se značnými rozdíly v IRS profilech napříč studiemi (Eggerstorfer et al., 2022; X. Zhang et al., 2022). Nálezy a jejich interpretaci navíc komplikují zjištění, že je IRS modulována proměnnými, jako jsou traumata z raného dětství, délka trvání onemocnění, počet epizod a věk (Brown et al., 2021; Howren et al.,

2009; Rizzo et al., 2018; Wei et al., 2022). Přesná etiopatogenetická role dysregulované aktivace IRS u BP a DP proto není zcela jasná. Nejrobustnějším závěrem tak v současnosti zůstává, že během depresivních epizod vykazují pacienti s BP silnější aktivaci IRS než pacienti s DP.

### 1.2.4 Stres a hypotalamo-hypofyzárně-adrenokortikální osa u bipolární a depresivní poruchy

Tělesná reakce na vnitřní a vnější stres je adaptivní mechanismus, kterého dysfunkce je spojena s BP i DP (de Quevedo et al., 2019, 2020). Hlavním fyziologickým mediátorem stresové reakce je hypotalamo-hypofyzárně-adrenokortikální (HPA) osa, která reaguje nejen na stresory, ale i na jiné aktivity spojené s emočním drážděním (De Kloet et al., 2005). Hlavními složkami HPA osy jsou paraventrikulární jádro hypotalamu, přední lalok hypofýzy a kůra nadledvin a hlavním efektem aktivity je uvolňování glukokortikoidů, zejména kortizolu. Kortizol má dvě hlavní funkce:

1. podporovat homeostázu organismu před hrozbou (stimuluje katabolickou dráhu, podporuje syntézu glykogenu a glukoneogenezi, stimuluje enzymy, zvyšuje arteriální tlak)
2. regulovat aktivitu HPA osy negativní zpětnou vazbou blokováním uvolňování ACTH a CRH prostřednictvím glukokortikoidních receptorů.

Dysfunkce HPA osy může vzniknout v důsledku genetických faktorů a vlivů raného prostředí (včetně prenatálního) spojených s nadměrným nebo dlouhodobým stresem (Juruena, 2014). DP i BP vykazují změny v HPA během DE, ale zda je tato dysfunkce jedním z etiopatogenetických mechanismů těchto poruch, nebo jedním z jejich projevů, není jasné.

Zvýšená hladina kortizolu, který je významný modulátor mozkových funkcí, je spojena s redukcí objemu hipokampu, prefrontální kůry a amygdaly (Belleau et al., 2019). Tyto mozkové struktury jsou hojně osazeny glykopeptidovými receptory reagujícími na kortizol. Dysregulace HPA osy také snižuje syntézu BDNF, což přispívá k neurodegenerativním změnám, zejména v hipokampu (Kunugi et al., 2010). Vzájemná vazba mezi HPA osou a IRS se podílí na udržování zánětu a dysregulací HPA (Rosenblat et al., 2014). Chronický nadbytek kortizolu v mozku také vede ke snížení dostupnosti tryptofanu, substrátu pro

produkci serotoninu, a snižuje hustotu serotoninových receptorů (Messaoud et al., 2019). Tyto účinky kortizolu jsou spojeny s DE a mohou částečně vysvětlit různé změny zjištěné v CNS v jiných studiích, které se primárně nezaměřovaly na HPA.

U DP byly zjištěny zvýšené bazální hladiny kortizolu, nedostatečná suprese kortizolu po podání dexamethasonu a změny v reakci kortizolu po probuzení (Dedovic & Ngiam, 2015; Stetler & Miller, 2011). U BP měli pacienti vyšší hladiny kortizolu v období euthymie, ještě vyšší během mánie a nižší během depresí (Daban et al., 2005; Murri et al., 2016). Přímé srovnání hladin kortizolu během DE u BP a DP ukázalo, že hladina kortizolu po probuzení byla u BP, DP a kontrolních osob srovnatelná, ale u BP docházelo k rychlému poklesu kortizolu po probuzení (Dziurkowska & Wesolowski, 2021; Herane-Vives et al., 2020; Markopoulou et al., 2021). Je zřejmé, že HPA osa je během DE dysregulována jak u DP, tak u BP, avšak její rozdílný význam v jednotlivých poruchách není objasněn.

### 1.2.5 Psychofarmakologické teorie bipolární a depresivní poruchy

Psychofarmakologický přístup vysvětluje patofyziologii poruch nálady na základě mechanismů účinku medikace používané při jejich léčbě. Léky pro poruchy nálady ovlivňují monoaminové systémy a excitační (glutamátové) a inhibiční (GABA) systémy, které se podílejí na modulaci emocí, motivace, vzrušení a aktivity (Hirschfeld, 2000; Pilc & Nowak, 2005; Sanacora et al., 2012). U poruch nálady se předpokládá narušení dostupnosti a signalizace neurotransmiterů, funkce receptorů, exprese genů, syntézy proteinů a související neurotrofie a neuroplasticity, přičemž léčiva tyto procesy mění a normalizují (Ashok et al., 2017; Maffioletti et al., 2020; Tardito et al., 2006). K odstranění depresivních symptomů u DP a BP jsou nutná odlišná psychofarmaka, což naznačuje různou patofyziologii u obou poruch.

DP je primárně léčena antidepresivy, která cílí na serotonergní (5HT), noradrenergní (NA) a v závislosti na velikosti dávky a typu látky také dopaminergní (DA) systémy (Dhaliwal et al., 2019; Racagni & Popoli, 2010). Hlavní antidepresiva působí blokací 5HT a NA transportérů, čímž zvyšují hladiny monoaminů v synapsích, což po delším podávání vede k desenzitizaci autoreceptorů (Ferrari & Villa, 2017). Zvýšení hladin 5HT a NA a jejich dostupnosti v synapsích up- a down-reguluje příslušné metabotropní receptory, mění

excitační glutamátovou a inhibiční GABA neurotransmisi v limbických a prefrontálních oblastech a ovlivňuje signalizaci druhých poslů (např. cAMP, DAG, PIP3, Ca2+) a expresi genů neurotrofinů a neurotrofických faktorů (Duman et al., 2021; Ferrari & Villa, 2017; C. Taylor et al., 2005). Výsledný neurotrofismus, jako neurogeneze, gliogeneze, růst axonů, zvýšení dendritické arborizace a hustoty dendritických trnů, je potvrzen nálezy normalizovaných objemů mozkových oblastí, které regulují náladu a motivaci, jako jsou hipokampus, prefrontální kůra, amygdala a nucleus accumbe (Santarelli et al., 2003).

DE u BP se primárně léčí atypickými antipsychotiky a stabilizátory nálady (lithium, antikonvulziva (Brugue & Vieta, 2007; Rakofsky et al., 2022). Cílem je zmírnit depresivní symptomy a současně zabránit destabilizaci nálady a přesmyku do mánie, což je hlavní vedlejší účinek při léčbě antidepresivy ze skupiny TCA (tricyklická antidepresiva) a v menší míře pak u SNRI (inhibitory zpětného vychytávání 5HT a NA) a SSRI (inhibitory zpětného vychytávání 5HT) u BP (Bahji et al., 2020; Terao, 2021). První volbou v léčbě DE u BP jsou obvykle atypická antipsychotika, jako jsou quetiapin, lurasidon či kariprazin, případně olanzapin v kombinaci s SSRI fluoxetinem(Brugue & Vieta, 2007; Yatham et al., 2005). Antipsychotika antagonizují D2 receptory a brání destabilizaci nálady a přechodu do mánie a/nebo psychózy inhibicí DA ve striatu; a také se rychle z D2 receptorů disociují, což má pravděpodobně antidysforický účinek (Brugue & Vieta, 2007; Yatham et al., 2005). Zároveň částečně agonizují 5HT1 receptory a antagonizují a down-regulují presynaptické 5HT2 a $\alpha$1 receptory, což vede ke zvýšení hladin DA a NA v prefrontální kůře a zmírňuje anhedonii a depresivní náladu (Yatham et al., 2005). Účinek atypických antipsychotik na depresi u BP je v souladu s teorií dysregulace dopaminu u BP, která předpokládá narušení homeostázy DA receptorů a DA transportérů, a podle které zvýšená dostupnost D2/3 receptorů ve striatu vede ke zvýšené dopaminergní neurotransmisi a mánii, zatímco zvýšení hladin striatálních DA transportérů vede ke snížení dopaminergní funkce a depresi (Ashok et al., 2017; Cousins et al., 2009).

Lithium je také doporučeno k léčbě bipolární deprese, byť jeho efekt je primárně potvrzován v udržovací léčbě BP k prevenci nových epizod (Rakofsky et al., 2022). V léčbě DE je jeho účinek méně spolehlivý (Rakofsky et al., 2022). Lithium vykazuje neuroprotektivní účinky a jeho podávání je spojováno se zvýšením objemu šedé hmoty, zejména v předním cingulárním kortexu, amygdale, hipokampu a ventrální prefrontální

kůře (Bearden et al., 2007; Hajek et al., 2013). Lithium moduluje neuronální funkce pre- i post-synapticky snížením excitační neurotransmise glutamátu a DA a zvýšením inhibiční neurotransmise prostřednictvím GABA. Na molekulární úrovni lithium mění signalizaci kaskád druhých poslů, jako je AC/cAMP a inositolfosfát/IP3, DAG; inhibuje proteinkinázu C (PKC), GSK-3 a MARCKS (myristoylated alanine-rich C kinase substrate); snižuje hladiny vápníku v buňkách a podporuje neurotrofický mTOR a BDNF (de Quevedo et al., 2020; Malhi et al., 2013; Schloesser et al., 2008; Sigitova et al., 2017).Tyto downstream účinky modulují zmíněnou neurotransmisi a usnadňují neuroprotektivní mechanismy, jako jsou antioxidační účinky, snížení apoptózy a zvýšení neuroprotektivních proteinů (Malhi et al., 2013).

Psychofarmakologické látky používané u DP a BP, přestože mají odlišný mechanismus účinku, se zaměřují na podobné systémy. Protože léky mají následný vliv na neurotrofiny a neurotrofické faktory, psychofarmakologická perspektiva se posunula od klasické a později rozšířené monoaminové dysregulační hypotézy k neurotrofickým hypotézám.

## 1.3 Neurozobrazovací metody

Změny v HPA a IRS, dysregulace monoaminových, excitačních a inhibičních systémů, a změny v syntéze proteinů a neurotrofických faktorů ve spojení s genetickou vulnerabilitou se projevují změnami ve struktuře a funkci mozku jak u DP, tak u BP. Následující části se zaměřují na strukturální, a především funkční rozdíly mezi DE u DP a BP zachycené v neurozobrazovacích metodách.

### 1.3.1 Strukturální magnetická rezonance – principy

Magnetická rezonance (MRI – magnetic resonance imaging) je neinvazivní metoda používaná k měření morfologie mozku, umožňující vytvářet trojrozměrné snímky ve vysokém rozlišení a s vysokým kontrastem mezi tkáněmi (Foltz & Jaffray, 2012). Je založena na aplikaci silného vnějšího magnetického pole, které ovlivňuje magnetický moment vodíkových protonů v molekulách vody v tkáních a způsobuje změnu orientace jejich rotujícího jádra (Plewes & Kucharczyk, 2012). Signál emitovaný při návratu spinů

do výchozí magnetizace po excitaci rádio-frekvenčním (RF) pulzem je zachycen hlavovými cívkami. Na základě rozdílu v hustotě molekul vody v mozkomíšním moku (CSF), šedé hmotě a bílé hmotě, a relaxačních konstant T1 a T2, časů opakování RF pulsu a snímání po RF pulzu, lze obraz vážit tak, aby detailně zobrazil tkáně v různém kontrastu (Plewes & Kucharczyk, 2012). Prostorové rozlišení je zajištěno přídavnými magnetickými poli nazývanými gradienty. Trojrozměrný obraz je vytvořen z více řezů, přičemž základní měrnou jednotkou rozlišení je voxel (volume element)(Plewes & Kucharczyk, 2012). Podle výzkumné otázky umožňuje MRI vypočítat objem šedé hmoty, tloušťku kůry a plochu povrchu kůry. Automatizovaná morfometrie na bázi voxelů (VBM - voxel based morphometry), která analyzuje celý objem mozku voxel po voxelu, a to buď u jednotlivých subjektů, nebo napříč subjekty, je nyní preferovanou analytickou metodou, která nahradila dříve používaný postup s manuálním označováním oblastí zájmu (Whitwell, 2009).

Difuzní tenzorové zobrazení (DTI – diffuse tensor imaging) je další strukturální MRI technika, která umožňuje hodnocení integrity bílé hmoty pomocí rekonstrukce propojení vláken v bílé hmotě (Jones et al., 2013). DTI vychází z hodnocení frakční anizotropie (FA) - celkové směrovosti difuze vody, která je v organizovaných traktech bílé hmoty vyšší než v jiných tkáních (Mori & Zhang, 2006). Frakční anizotropie signalizuje strukturální integritu, úroveň regionální myelinizace, hustotu axonů a jejich průměr. Technika měření se označuje jako traktografie, která vedle VBA využívá u DTI studií i nové a přesnější statistické metody jako TBSS (tract-based spatial statistic (Bach et al., 2014).

### 1.3.2 Strukturální rozdíly u bipolární a depresivní poruchy

Strukturální MRI nálezy u poruch nálady byly hodnoceny ve stovkách studií, které zčásti replikují základní zjištění, na druhou stranu jsou v souhrnu značně heterogenní, což je obvykle přisuzováno převážně malým souborům či jejich odlišným složením (různé fáze onemocnění, věkové skupiny, výskyt komorbidit, závažnost a četnost epizod, aj.). Následující přehled tyto proměnné zohledňuje a vycházejí převážně z meta- a mega-analýz.

### 1.3.3 Rozdíly v šedé hmotě mezi bipolární a depresivní poruchou

Nejkonzistentnějším nálezem v meta-analýzách je nižší objem hipokampu u jedinců s DP ve srovnání se zdravými jedinci (Schmaal et al., 2020). Snížení bylo výraznější při zvýšené rekurenci, přetrvávání deprese nebo zhoršování depresivních symptomů v průběhu času, nicméně u prvních epizod nebylo zmenšení pozorováno (Elbejjani et al., 2015; J. L. Phillips et al., 2015). Také bylo zjištěno, že remise nebo léčba mohou objem hipokampu normalizovat (Frodl et al., 2008; Oltedal et al., 2018). Z dalších subkortikální oblastí vykazovaly snížení objemu méně konzistentně nucleus accumbens, bazální ganglia a thalamus; nižší tloušťka a plocha byla potvrzena pouze v amygdale a to pouze u mladých jedinců s DP nebo u těch s časným nástupem (Schmaal et al., 2020). V mozkové kůře byla nalezena nižší tloušťka v mediálním orbitofrontálním kortexu, fusiformním gyru, insule, předním a zadním cingulárním kortexu, levém středním temporálním gyru a pravém dolním temporálním gyru u dospělých s DP (Schmaal et al., 2020). U mladých adolescentů byl zjištěn snížený celkový povrch kůry, což nebyl případ u dospělých, a naznačuje možnost vulnerabilního subtypu s časným nástupem DP (Schmaal et al., 2017).

U BP strukturální změny zahrnují zvětšení laterální a třetí komory, nižší objem hipokampu a nucleus accumbens, redukci šedé hmoty ve fronto-insulární kůře a předním cingulárním kortexu, a celkově nižší objem šedé hmoty a celkový objem mozku ve srovnání se zdravými jedinci (Angelescu et al., 2021) Snížený objem v amygdale byl spojen s nástupem onemocnění v adolescenci a nebyl pozorován u dospělých (Förster et al., 2023). Významným nálezem byl opakovaně potvrzený zvětšený objem pravého dolního frontálního gyru, který se snižoval s délkou onemocnění a léčbou lithie (Drobinin et al., 2019; Hajek et al., 2013). Tato struktura vykazovala zvětšený objem a povrch i u nepostižených příbuzných pacientů s BP a je považována za neuroanatomický marker genetické vulnerability pro BP.

Při přímém porovnání poruch mají pacienti s BP větší komory a nižší objemy kůry a některých subkortikálních struktur ve srovnání s DP (Hibar et al., 2018; Okada et al., 2023). To naznačuje, že progrese onemocnění má u BP závažnější dopad na strukturu mozku. Specifické rozdíly v subkortikálních oblastech jsou nižší objemy hipokampu a

thalamu, a zvětšené objemy globus pallidus, nucleus caudatus a putamen u BP, a to i ve srovnání se zdravými jedinci (Okada et al., 2023) . V kortexu byly nalezeny nižší objemy v pravém středním frontálním gyru, pravém dolním temporálním gyru a levém dolním parietálním laloku u DP (Wise et al., 2017); a nižší objemy ve fusiformním gyru, insule a operculu a zvětšení objemu pravého inferiorního frontálního gyru byly nalezeny u BP (Vai et al., 2020). Studie strojového učení využívající strukturální MRI data k rozlišení BP od DP měly přesnost mezi 53–79 % (Matsuo et al., 2019; Redlich et al., 2014).

### 1.3.4 Rozdíly v bílé hmotě mezi bipolární a depresivní poruchou

Mírné, ale rozsáhlé snížení FA bylo zjištěno u pacientů s DP ve srovnání se zdravými jedinci, (Van Velzen et al., 2020), přičemž největší rozdíly byly konzistentně nalezeny v corpus callosum a corona radiata (Wise et al., 2016). Snížení FA bylo také zaznamenáno v několika dalších oblastech, jako je capsula interna, dolní fronto-okcipitální fascikulus, cingulum, fornix, horní fronto-okcipitální fascikulus a sagitální striatum (Van Velzen et al., 2020). Tyto nálezy byly především ovlivněny pacienty s nástupem nemoci v dospělosti, rekurentní DP a vykazovaly zhoršování s věkem, což naznačuje neuroprogresi.
U BP byla v posledních mega-analýzách zjištěna rozsáhlá snížená FA u pacientů s BP ve srovnání se zdravými jedinci, přičemž největší rozdíly byly pozorovány v corpus callosum a v cingulu a méně výrazně ve fornixu a pravé zadní thalamické radiaci (Favre et al., 2019; Wise et al., 2016). Medikace lithiem, pozdější nástup onemocnění a krátké trvání onemocnění byly asociovány s vyššími hodnotami FA, což zdůrazňuje význam neuroprogrese a protektivní účinek léčby (Favre et al., 2019).
Přímé srovnání poruch ukázalo celkově výraznější snížení FA u pacientů s BP ve srovnání s DP (Wise et al., 2016), přičemž nejvýraznější rozdíl byl pozorován v zadním cingulu (K.-M. Han et al., 2019; Wise et al., 2016). Snížení FA v oblastech, jako je corpus callosum, uncus, kortiko-kortikální bílá hmota v prefrontální oblasti, pravý kortikospinální trakt/horní longitudinální fascikulus a zadní thalamická radiace, bylo u BP ve srovnání s DP nalezeno i v individuálních studiích (Benedetti et al., 2011; Lan et al., 2020; Matsuoka et al., 2016; Repple et al., 2017). Studie strojového učení využívající DTI data k predikci nebo rozlišení BP od DP dosáhly přesnosti 68–78 % (Calesella et al., 2024; Deng et al., 2018).

| | DP (vs Kontroly) | BP (vs Kontroly) | BP (vs DP) |
|---|---|---|---|
| **Kortex MRI** | Zadní cingulární k. ↓<br>Předním cingulární k. ↓<br>Insula ↓<br>Fusiformní gyrus ↓<br>Med. orbitofrontální k. ↓<br>L stř. temporální gyrus ↓<br>P dol. temporální gyrus ↓ | Celk. objem šedé hmoty ↓<br>Přední cingulární k. ↓<br>Insula ↓<br>P dolní frontální gyrus ↓↑ | Celk. objem šedé hmoty ↓<br>Insula a operculum ↓<br>Fusiformním gyrus ↓<br>P dolní frontálního gyrus ↑<br>P stř. frontální gyrus ↑<br>P dolní temporální gyrus ↑<br>L dolní parietální lobulus ↑ |
| **Subkortikální oblasti MRI** | Hipokampus ↓<br>Bazální gangliá ↓<br>Nucleus accumbens ↓<br>Thalamus ↓<br>Amygdala ↓ | Hipokampus ↓<br>Bazální ganlgia ↑<br>Nucleus accumbens ↓<br>Amygdala ↓<br>Komory ↑ | Hipokampus ↓<br>Bazální gangliá ↑<br>Thalamus ↓<br>Komory ↑ |
| **Bílá hmota DTI** | Cingulum ↓<br>Corpus callosum ↓<br>Corona radiata ↓<br>Capsula interna ↓<br>Horní a dolní fronto-okcip. fasciculus ↓<br>Fornix ↓<br>Sagitální striatum ↓ | Cingulum ↓↓<br>Corpus callosum ↓↓<br>Fornix ↓<br>Zad. thalamická radiace ↓ | Celk. frakční anizotropie ↓<br>Zadní cingulum ↓↓<br>Corpus callosum ↓<br>Uncus ↓<br>Kortiko-kortikální bílá hmota v prefrontální oblasti ↓<br>P kortikospinální trakt ↓<br>Horn. longitud. fascikulus ↓<br>Zad. thalamická radiace ↓ |

**Tabulka 5.** Strukturální rozdíly mezi BP, DP a zdravými kontrolami.

Abnormality v šedé a bílé hmotě se zdají být výraznější u BP než u DP (Tabulka 5). Přes pokročilé výpočetní postupy jsou však nálezy pro jednotlivé poruchy nálady spíše nespecifické a dle některých studií změny více odrážejí dopad jiných faktorů, jako jsou souběžné somatické onemocnění, než specifický vliv vlastní nemoci (Hajek et al., 2014). Další významná linie výzkumu jsou MRI studie zaměřené na funkci mozku a konektivitu.

## 1.4 Funkční magnetická rezonance – principy

Funkční magnetická rezonance (fMRI) je metodou vyšetřování funkce mozku ve výzkumu a klinické praxi, která umožňuje měřit spontánní nebo úkoly vyvolanou aktivitu a konektivitu mozku (Glover, 2011). Na rozdíl od strukturální magnetické rezonance, která se zaměřuje na rozdíly hustoty molekul vody, je fMRI založena na detekci změn v magnetickém poli způsobených odkysličenou a okysličenou krví v mozku – signál je závislý na úrovni okysličení krve (blood oxygen level dependent – BOLD) (Ogawa et al., 1993). Aktivita populací neuronů je metabolicky náročná a vyžaduje kyslík, což způsobuje zvýšení koncentrace paramagnetického, na kyslík ochuzeného hemoglobinu (Logothetis, 2003). Následuje vazodilatace a zvýšený průtok diamagnetického, na kyslík bohatého hemoglobinu do cílové oblasti, což vrcholí po 4–5 sekundách a poté se hladiny vrací zpět na původní hodnotu (Logothetis, 2003). V každém měření se pořizuje sekvence snímků (objemů mozku), čímž vzniká časová řada a čas mezi jednotlivými snímky se nazývá repetition time (TR). fMRI je nepřímou metodou měření mozkové aktivity a v neurovědním výzkumu dominují dvě hlavní aplikace: 1) aktivační fMRI a 2) rs-fMRI (klidová fMRI).

### 1.4.1 Aktivační fMRI u bipolární a depresivní poruchy

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 emoční a kognitivní zpracování a zpracování odměny v oblastech, jako jsou prefrontální kůra, amygdala, přední cingulární kůra, ventrální striatum a insula (K.-M. Han et al., 2019; Siegel-Ramsay et al., 2022). Tyto rozdíly poukazují na odlišné dysfunkce v emoční regulaci a citlivosti na odměnu. Specificky byla zjištěna vyšší aktivace amygdaly u DP ve srovnání s BP při negativních podnětech a opačný vzorec během pozitivních emocionálních podnětů(Bürger et al., 2017; Grotegerd et al., 2013). V přední cingulární kůře byla u DP ve srovnání s BP zaznamenána snížená ventrální aktivita při úkolech zaměřených na emoce, zatímco v dorzální části byl pozorován opačný efekt (Bürger et al., 2017; Delvecchio et al., 2012). Pacienti s BP vykazovali zvýšenou aktivitu dorzolaterální prefrontální kůry

během úkolů zaměřených na dobrovolnou regulaci emocí, což naznačuje větší potíže s regulací emočních reakcí ve srovnání s DP (Rive et al., 2015). Struktury zapojené do systému odměny, jako jsou ventrální striatum, insula, thalamus a prefrontální kůra, vykazovaly při úkolu zaměřeném na odměnu sníženou aktivitu u BP ve srovnání s DP (Redlich et al., 2015). Jedna z interpretací aktivačních fMRI výzkumů naznačuje, že jedinci s BP mohou být více zaměřeni na vnitřní stavy a rozptýleni emocionálními myšlenkami, zatímco pacienti s DP vykazují obecně zvýšenou citlivost na emoce a sníženou kognitivní flexibilitu (Siegel-Ramsay et al., 2022).

Ačkoli jsou nálezy aktivačních fMRI studií přínosné, nejsou v klinickém uspořádání praktické a v posledních letech nastal odklon od aktivačních studií srovnávajících BP a DP jak z důvodu velké variability metodik, tak pro významně protichůdné nálezy.

## 1.5 Principy rs-fMRI

Rs-fMRI umožňuje vhled do patofyziologie poruch nálady na úrovni makroskopických neuronálních okruhů, s větším potenciálem pro metodologickou standardizaci a zobecnění, než tradiční aktivační fMRI (O'Connor & Zeffiro, 2019). Při rs-fMRI jsou účastníci požádáni, aby klidně leželi ve skeneru a nedělali nic konkrétního. Mozek je aktivní i bez podněcované činnosti, což se odráží ve spontánních oscilacích BOLD signálu s nízkou frekvencí (0,01–0,08 Hz) (Friston, 2011; Greicius et al., 2003). Rs-fMRI měří korelaci BOLD signálu mezi voxely v různých oblastech mozku, když je mozek v klidovém stavu, t.j. bez úkolu (Friston, 2011; Greicius et al., 2003). Pokud časové řady voxelů v různých oblastech korelují, předpokládá se, že jsou funkčně propojeny a tvoří klidovéneuronální sítě (resting state networks – RSN) (Biswal, 2012; Friston, 2011). Tyto sítě jsou zapojeny a jejich aktivace může být zkoumána také během specifických úkolů nebo aktivity měřením korelace signálu mezi oblastmi. Navíc aktivace vyvolané v aktivačních fMRI experimentech se obvykle překrývají s anatomickými oblastmi, které tvoří RSN.

### 1.5.1 Metody rs-fMRI

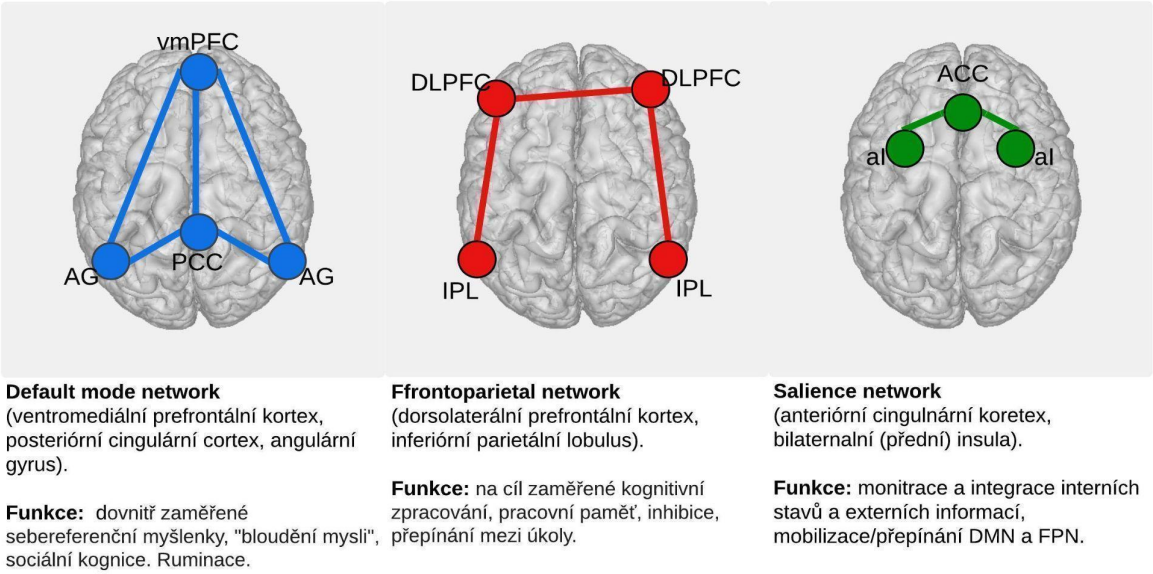
Hlavní metody používané k měření neuronální aktivity a konektivity v rs-fMRI jsou shrnuty v Tabulce 6 (Lv et al., 2018; Smitha et al., 2017). Každá metoda může být využita k charakterizaci různých aspektů RSN: aktivity nebo centrality („propojenosti“) v hubech (základních anatomických a funkčních oblastech RSN), nebo propojení mezi huby nebo zkoumanými oblastmi zájmu (ROI, region of interest).

| Metoda | Popis metody |
|---|---|
| Amplitude of Low Frequency Fluctuations (ALFF) /fractional ALFF (fALFF) | Měří celkovou sílu BOLD signálu v nízkofrekvenčním rozsahu mezi 0,01 a 0,1 Hz a je úměrná regionální neuronální aktivitě. Jedná se o míru regionální mozkové aktivity a neposkytuje informace o konektivitě mezi oblastmi mozku. Může identifikovat huby RSN. |
| Regional homogeneity (ReHo) | Měří míru podobnosti mezi časovými řadami daného voxelu a jeho nejbližšími sousedy, vypočítaná pomocí Kendallova koeficientu shody časových řad BOLD. Vyšší hodnoty představují vyšší lokální koherenci a centralitu. Identifikuje huby RSN. |
| Degree centrality (DC) | Vypočítává korelaci BOLD signálu mezi každým voxelem a všemi ostatními voxely v mozku a určuje míru, jak výrazně propojený je daný voxel v mozku. Metoda identifikuje vysoce propojené funkční huby RSN. |
| Seed based connectivity (SBC) | Základní metoda měření konektivity, která zahrnuje výběr specifických oblastí (seed regions) a výpočet vzájemné korelace mezi časovými řadami těchto oblastí se zbytkem mozku. Korelace mezi různými mozkovými oblastmi naznačuje stejný funkční proces, a tyto oblasti jsou proto považovány za funkčně propojené. |
| ROI-to-ROI | Měří funkční konektivitu (úroveň korelace) mezi předem určenými ROI. |
| Independent Component Analysis (ICA) | Metoda vycházející z dat, která využívá multivariační dekompozici BOLD signálu do různých nezávislých funkčních sítí (komponent) ve formě prostorových map, které jsou časově korelované. Každá komponenta představuje nezávislou síť neuronů se synchronizovanou BOLD aktivitou. |

**Tabulka 6**: Seznam metod běžně používaných ve studiích rs-fMRI. Zkratky: BOLD blood oxygen level dependent; HUB základní anatomická a funkční oblast RSN; ROI region of interest - oblast zájmu; RSN resting state network - klidová síť.

### 1.5.2 Neuronální sítě u poruch nálady

Pomocí rs-fMRI byly identifikovány RSN, které jsou zapojeny do specifických kognitivních, emocionálních a sebereflektivních funkcí a poskytují rámec, jak chápat makroskopickou funkční organizaci mozku (B. Menon, 2019; Power et al., 2011). Projevy psychiatrických poruch lze lépe charakterizovat aberantními konfiguracemi interakcí uvnitř těchto sítí a mezi těmito sítěmi, než je odvozovat z dysfunkcí jednotlivých mozkových oblastí (Catani & Ffytche, 2005; V. Menon, 2011). Opakovaně byly potvrzeny tři hlavní sítě (V. Menon, 2011), které jsou spojovány se symptomy deprese (Williams, 2016), a které byly též porovnány mezi pacienty s BP a DP (Siegel-Ramsay et al., 2022): 1) defaultní síť (default mode network – DMN), 2) fronto-parietální/centrální exekutivní síť (frontoparietal network - FPN) a 3) salientní síť (salience network - SN) (Uddin et al., 2019). Tyto sítě tvoří tzv. rámec tří sítí (triple network framework), přičemž interakce mezi těmito a ostatními neuronálnimi sítěmi řídí kognitivní a afektivní zpracování a různé duševní stavy (Obrázek 1). Centrální funkční huby troj-sítě se překrývají s oblastmi, které vykazovaly abnormální aktivitu a/nebo změněnou strukturu v fMRI a MRI studiích (Han et al. 2019; Siegel-Ramsay et al. 2022). U BP a DP byly také zjištěny poruchy v afektivní síti, pozornostní síti, síti odměny, somatomotoricke síti (SMN) a vizuální síť (VN) (Williams, 2016); s částečným překrytím nebo konektivitou s třemi hlavními sítěmi.




**Obrázek 1:** Sítě, jejich anatomické umístění a popis funkce.

### 1.5.3 Rozdíly v RSN u bipolární a unipolární deprese

**DMN** zahrnuje ventromediální prefrontální kůru, posteriórní cingulární kůru a bilaterální angularní gyrus; její rozšířené části pak zahrnují střední temporální gyrus, horního temporální sulkus a hippocampus (Fox & Raichle, 2007; Uddin et al., 2019). DMN je deaktivována během kognitivních úkolů zaměřených na vnější podněty, zatímco její aktivace je spojena s dovnitř zaměřenými sebereferenčními myšlenkami, "blouděním mysli" a sociální kognicí (Raichle, 2015).

U DP byla tradičně DMN spojována s její nadměrnou aktivitou a hyperkonektivitou, což bylo asociováno s maladaptivní ruminací (Kaiser et al., 2015a). Nicméně, nedávné meta-analýzy naopak ukazují na hypokonektivitu v rámci DMN a tato nesrovnalost proti předchozím nálezům se zdá být způsobena rozdíly v metodách měření, v zkoumaných souborech se specifickými depresivními symptomy, a medikací (Javaheripour et al., 2021). U BP byla aktivita a konektivita v rámci DMN snížená ve srovnání se zdravými jedinci (Claeys et al., 2022).

Při přímém porovnání s BP vykazují pacienti s DP v rámci DMN v různých studiích nekonzistentně zvýšenou, sníženou nebo srovnatelnou funkční konektivitu (Fateh et al., 2019; S. Han et al., 2020; Chen et al., 2022; M. Li et al., 2017; Y. Liu et al., 2015; Qiu et al., 2018a; J. Wang et al., 2020). Zvýšená funkční konektivita v rámci DMN byla korelovaná s mírou depresivních symptomů a s aktivní ruminací u pacientů s DP (Davey et al., 2016; Javaheripour et al., 2021; J. Wang et al., 2020). Variabilita těchto nálezů může být také závislá na klinické heterogenitě, tj. závažností deprese (Marchand et al., 2013; J. Wang et al., 2020), odpovědí na léčbu (Goldstein-Piekarski et al., 2018), a délce epizody (Greicius et al., 2007). Shrnuto, aktivita a konektivita DMN je snížená u BP ve srovnání se zdravými jedinci, a u DP mohou nekonzistentní změny odrážet klinický stav a či aktivní ruminaci.

**FPN** tvoří laterální prefrontální kůra podél středního frontálního gyru (včetně rostrální a dorsolaterální prefrontální kůry) a dolní parietální lalok; s přesahem do středního cingulárního gyru a precentrálního gyru (Uddin et al., 2019). FPN, uváděná také jako centrální exekutivní síť (CEN), je spojena s cílesměrným kognitivním zpracováním, pracovní pamětí, inhibicí a přepínáním mezi úkoly.

U pacientů s BP byla ve srovnání se zdravými jedinci a pacienty s DP konzistentně zjištěna zvýšená funkční konektivita v rámci FPN (He et al., 2016; Jiang et al., 2020; Zhong et al., 2019). Toto zvýšení bylo spojováno s kompenzační snahou vyhnout se rušivým vnitřním stavům a myšlenkám, které pocházejí z afektivní a salientní sítě (Harmer et al., 2002; Maalouf et al., 2010), se zvýšenou závažností deprese (Siegel-Ramsay et al., 2022), a s progresí onemocnění u pacientů s BP (Niu et al., 2017). Naopak u pacientů s DP byla zjištěna snížená konektivita v rámci FPN a také její snížená konektivita s posteriorním cingulárním kortexem (DMN) ve srovnání se zdravými jedinci, což může být spojeno s narušením kognitivních funkcí a kontroly ruminací (He et al., 2016; Jiang et al. 2020; Liu et al. 2013). Tento nález byl zjištěn především v aktivačních studiích, v klidovém stavu méně konzistentně.

**SN** se částečně překrývá s afektivní sítí, ventrální pozornostní sítí a s operkulární sítí, přičemž jejími hlavními anatomickými částmi jsou přední insula a dorzální anteriorní cingulární kortex (Uddin et al., 2019); přidruženými oblastmi jsou ventrální tegmentum, periaqueduktální šedá hmota, operkulum, amygdala, přední thalamus a striatum (V. Menon & Uddin, 2010; Seeley et al., 2007). SN monitoruje a integruje interní a externí senzorické informace a mobilizuje FPN nebo DMN v závislosti na vnitřních stavech a vnějších požadavcích prostředí (V. Menon, 2011; V. Menon & Uddin, 2010; Seeley et al., 2007). U pacientů s BP byla ve srovnání s pacienty s DP a zdravými jedinci konzistentně pozorována zvýšená konektivita mezi klíčovými oblastmi SN – anteriorním cingulem, thalamem, striatem a insulou (Ambrosi et al., 2017; He et al., 2016; Chen et al., 2022; C Liu, Li, et al., 2012; Satterthwaite et al., 2015; Y. Wang, Wang, et al., 2017; H. Yu et al., 2020; Zeng et al., 2020). Navíc, ve srovnání s pacienty s DP, pacienti s BP vykazovali sníženou konektivitu mezi insulou a FPN a DMN (Ambrosi et al., 2017; Ellard et al., 2018; Yin et al., 2018a), zatímco ostatní složky SN vykazovaly zvýšenou konektivitu s FPN a DMN (Liu, Li, et al., 2012; H. Yu et al., 2020; Zeng et al., 2020). Tyto nálezy mohou souviset s dysregulací emocí a narušeným zpracováním emocí, odměny a interocepce při regulaci FPN a DMN u pacientů s BP (Siegel-Ramsay et al., 2022). Naproti tomu pacienti s DP vykazují sníženou konektivitu v rámci SN a zvýšenou konektivitu mezi insulou a DMN, což bylo spojeno se závažností deprese, zvýšeným přísunem

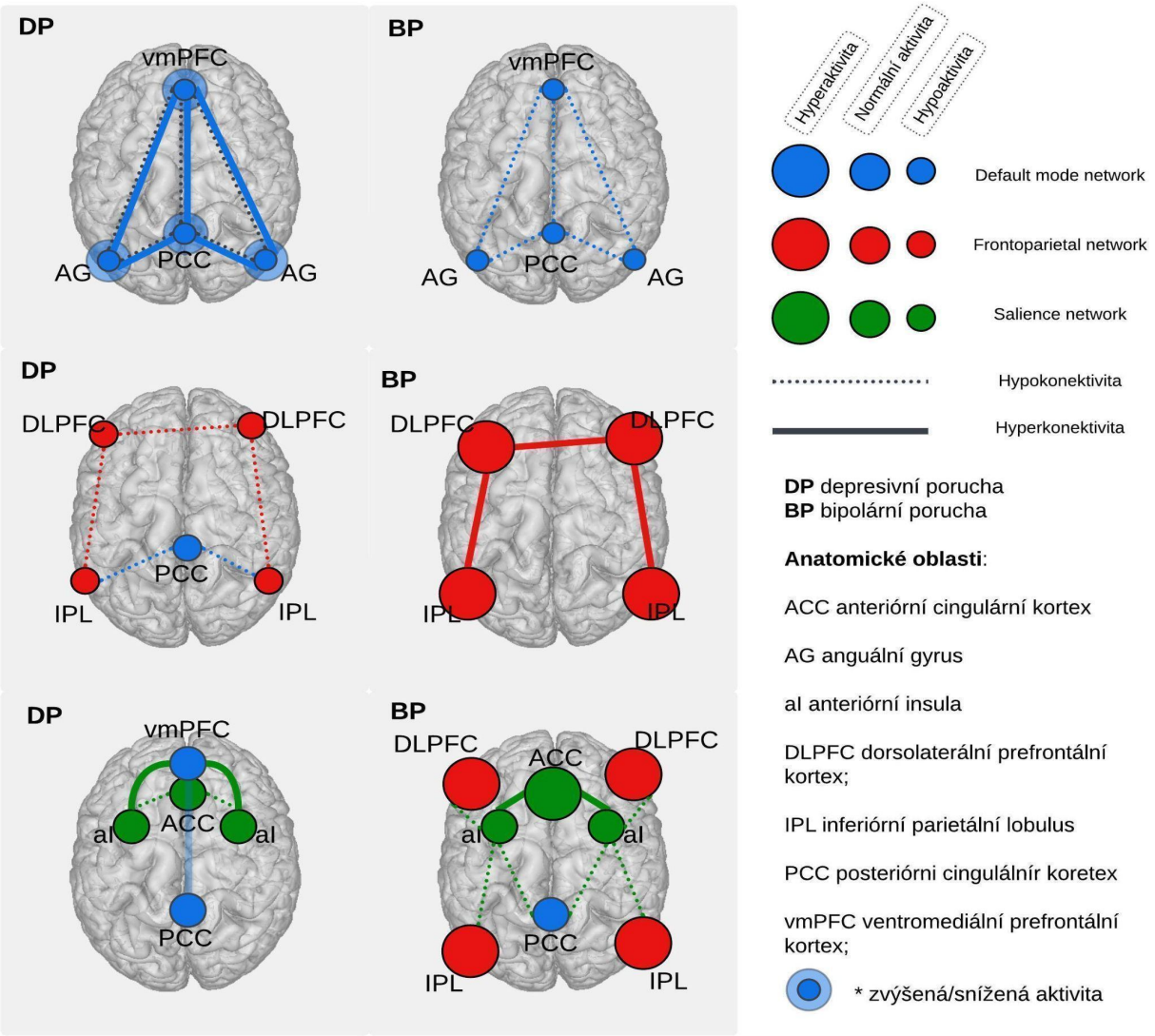
interoceptivních stavů a negativních emocí a s nemožností se od nich odpoutat (Williams, 2016).

**Další sítě**: Řada studií uvádí změny konektivity v SMN. U pacientů s BP ve fázi deprese byla zaznamenána zvýšená funkční konektivita mezi středním temporálním kortexem (DMN) a postcentrálním gyrem (SMN) a zvýšená aktivita v SMN (Y. Liu et al., 2015), spojována s mírnými psychomotorickými symptomy. U DP byla zaznamenána snížená konektivita uvnitř SMN a mezi SMN a FPN, DMN a VN (Javaheripour et al., 2021), což může naznačovat inhibici (Wagner et al., 2017), psychomotorickou retardací a narušen=e vnímání bolesti (Northoff, 2016). Přímé srovnání SMN mezi BP a DP chybí.
Abnormality ve VN byly často nalezeny ve spojení s FPN a SN, což naznačuje narušené top-down a bottom-up procesy vyvolané externími podněty a vnitřními stavy. U BP byla zaznamenána zvýšená aktivita v okcipitálním gyru (Liang et al., 2013), cuneu a linválním gyru (Qiu et al., 2018a). U DP byla zjištěna hypoaktivita ve VN (H. L. Yu et al., 2017) a hypokonektivita mezi VN a SMN, SN, FPN, což může souviset s neschopností odvést pozornost od negativních podnětů (Hilland et al., 2018; Javaheripour et al., 2021). Ve srovnání s DP vykazovali pacienti s BP vyšší aktivitu ve středním okcipitálním a linguálním gyru (Qiu et al., 2018a).
Síť odměny, spojená s hedonickým prožitkem a zpracováním odměny, která zahrnuje ventrální striatum, anteriorní cingulum a orbitofrontální kortex, vykazovala u DP nižší funkční konektivitu než u BP (Qiu et al., 2018a; Satterthwaite et al., 2015) Navíc konektivita mezi ventrálním striatem a ventrálním tegmentem byla nižší u BP než u DP, a to i před první manickou epizodou (Shi et al., 2018).

### 1.5.4 Souhrn nálezů

V DMN jsou dosavadní nálezy, zejména u DP, nekonzistentní, nicméně její zvýšená vnitřní konektivita byla u DP asociována se závažností deprese a ruminací, a snížená konektivita u BP s narušením pozornosti a zvýšenou distraktabilitou. U FPN je zjišťována u BP zvýšená vnitřní konektivita, která je spojována s kompenzačními mechanismy proti rušivým vnitřním stavům a myšlenkám ve snaze regulovat pozornost, zatímco u DP je její

nižší vnitřní konektivita spojována s maladaptivním jednáním, narušením kognitivních funkcí a neschopností odpoutat se od ruminací. V SN byla v dosavadních studiích 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 DP a BP.

### 1.5.5 Limity dosavadních neurozobrazovacích studií

Uvedené konfigurace rozdílů RSN vychází z průřezových studiích, které přímo porovnávaly pacienty s BP a DP ve fázi deprese, nebo meta-analýz, které kombinovaly studie srovnávající tato onemocnění proti zdravým kontrolám. Chybí meta-analýza studií, které přímo srovnávaly BP a DP pacienty v DE. Taková meta-analýza by integrovala data napříč studiemi, zvýšila statistickou sílu, zobecnila výsledky, a také poukázala na rozdíly, jež jednotlivé studie mohly přehlédnout (Müller et al., 2018).
Dalším nedostatkem je zaměření se na již známé nebo a priori stanovené RSN s rizikem opomenutí jiných potenciálně odlišných sítí. Je možné, že i jiné neurální okruhy, sítě nebo jejich podčásti mimo očekávané RSN by mohly vykazovat rozdíly v konektivitě mezi BP a DP, ale v dosavadních studiích unikaly pozornosti. Explorační analýza zaměřena na hledání odlišujících vzorců konektivity v mozku bez a priori stanovených oblastí by mohla nabídnout nové a důležité poznatky v otázce neurobiologických odlišností obou poruch.
Následuje popis a implementace dvou metod, které se zaměřují na výše uvedené mezery: meta-analýza rs-fMRI studií a multivariační analýza funkční konektivity.

## 1.6 Meta-analýza v neurozobrazovacích metodách

MRI studie přinesly značné množství poznatků o struktuře a funkci mozku. Současně dosavadní výzkum přináší výsledky značně nekonzistentní, což platí i pro rs-fMRI studie u poruch nálady. Nekonzistence mohou vznikat kvůli odlišnostem v protokolech MRI měření a v metodách použitých v analýzách, a z důvodu heterogenity porovnávaných souborů, které se často napříč studiemi liší velikostí, klinickým stavem a komorbiditami. Malé soubory mohou vést k nízké statistické síle, přehlédnutí malých efektů nebo k volbě takových analýz a hladin významnosti, které zvyšují falešně pozitivní výsledky (Button et al., 2013; Eklund et al., 2016; Müller et al., 2018). Klinický stav, demografie, komorbidity a léčba byly identifikovány jako faktory ovlivňující výsledky MRI a fMRI (Brady Jr et al., 2017; Egimendia et al., 2019; Hajek et al., 2014). Kvantitativní meta-analytický přístup může vyvážit řadu z těchto úskalí: 1) zvýšit statistickou sílu; 2) zmírnit vliv heterogenity

(metodologické rozdíly, variace v analýzách a demografii účastníků); 3) ukázat shody napříč studiemi a 4) zobecnit nálezy; 5) generovat nové hypotézy (Zang et al., 2015).
Existují dva přístupy k meta-analýzám v neurozobrazování (Salimi-Khorshidi et al., 2009):

1. Meta analýza originálních MRI snímků (Image based meta analysis), která využívá přímo trojrozměrné MRI snímky, tj. původní data bez úpravy, agregované z vícero výzkumných míst a studií.
2. Meta-analýza založena na koordinátech (Coordinate based meta analysis, CBMA), která používá prostorové koordináty x, y, z signifikantních aktivací uvedených v neurozobrazovacích studiích.

S výjimkou iniciativ velkých konsorcií jsou původní neurozobrazovací snímky z jednotlivých studií sdíleny zřídka a případné mata-analytické zpracování je výpočetně náročné. CBMA jsou na druhé straně dostupné a dobře proveditelné, protože neurozobrazovací studie standardně uvádějí ve výsledcích vedle demografie a klinických dat i koordináty statisticky významných aktivací či kontrastů ve standardizovaných anatomických souřadnicových systémech. CBMA umožňuje využít publikovanou literaturu v oblasti neurozobrazování a poskytuje kvantitativní shrnutí všech relevantních výsledků. V této práci se zaměřujeme na ověřenou a často používanou metodu CBMA metodu ALE (Activation likelihood estimation) (Eickhoff et al., 2012).

### 1.6.1 Principy ALE metody

ALE je běžně používaná technika meta-analýzy neurozobrazovacích studií, která hledá konvergenci ohnisek (foci) nalezených v různých experimentech (Eickhoff et al., 2012). Analýza ALE začíná prostorovými koordináty signifikantních aktivací nazývaných foci (obvykle reportovány jako souřadnice x, y, z ve standardizovaném anatomickém prostoru), které jsou extrahovány z jednotlivých studií, nazývaných experimenty. Každé foci představuje bod s nejvyšší signifikantní aktivací v dané oblasti v daném experimentu odpovídající dané aktivitě či stavu (např. hubu RSN v stavu klidu). Místo toho, aby bylo každé foci považováno za fixní bod, ALE modeluje každé foci jako trojrozměrnou Gaussovu pravděpodobnostní distribuci, aby zohlednila prostorovou nejistotu jeho lokaliz

ace (Turkeltaub et al., 2002). Specifické rozpětí (tzv. FWHM, full width at half maximum) této Gaussovy distribuce odráží prostorovou nejistotu danou heterogenitou metod studií a je určena pomocí velikostí souboru. Konkrétně, větší soubor představuje větší jistotu prostorové lokalizace, a tedy menší FWHM, a naopak. Pro každý experiment je vytvořena mapa modelové aktivace (MA map) kombinací všech pravděpodobnostních distribucí. Aby se omezil kumulativní efekt více foci, které jsou si prostorově blízké v rámci jednoho experimentu, je aplikován neaditivní přístup, který generuje MA mapy tak, že použije pouze vyšší pravděpodobnost mezi překrývajícími se Gaussovými distribucemi (Turkeltaub et al., 2012). ALE skóre je posléze vypočítáno pro každý voxel jako hodnota odpovídající sloučení jednotlivých MA map ze všech zahrnutých experimentů. U výsledného ALE obrazu se následně pro voxely stanoví hladina signifikance pro vznik clusterů (obvykle $p < 0.001$ a menší), přičemž minimální velikost těchto clusterů se stanoví pomocí srovnání s největšími clustery z obvykle 5-10 000 permutací odvozených z původních dat. Clustery jsou následně korigovány korekcí pro mnohočetné srovnávání (obvykle FWE<0.05) (Eickhoff et al., 2012). Uvedený postup statistické inference nabízí optimální rovnováhu mezi dostatečnou senzitivitou a ochranou proti falešně pozitivním výsledkům. Dosud bylo publikováno více než 1400 CBMA využívajících metodu ALE napříč neurovědnými obory.

### 1.6.2 ALE u bipolární a depresivní poruchy

Několik CBMA bylo provedeno ze studií srovnávající pacienty s BP a DP se zdravými jedinci, nicméně jejich výsledky jsou nejednotné i v rámci klinických skupin (Gong et al., 2021; Kaiser et al., 2015b; Ma et al., 2019; Nan et al., 2024; Schumer et al., 2023; Yan et al., 2019; I. M. Young et al., 2023) (Tabulka 7). Pouze jedna CBMA porovnávala BP a DP a nalezla u DP zvýšenou aktivitu v linválním gyru, předním a zadním cingulárním kortexu a horním temporálním gyru a sníženou aktivitu v pravé insule, pravém mediálním prefrontálním kortexu, fusiformním gyru a striatu ve srovnání s BP (Gong et al., 2020). Studie měla nicméně významné nedostatky: zahrnovala pacienty napříč klinickými stavy (v euthymii, depresi i mánii) a použila techniku konjunkce, tedy nezahrnula pouze studie

přímo porovnávající depresivní pacienty s BP a DP. Místo toho agregovala studie porovnávající pacienty s DP a BP se zdravými jedinci a porovnala tyto kontrasty.

| První autor, rok | Kontrast | Stav | Hlavní výsledky |
|---|---|---|---|
| Schumer, 2023 | BP vs kontroly | Deprese | Posteriorní cingulární kortex - aktivita a konektivita |
| Gong, 2021 | BP vs kontroly | Nerozlišován | DMN - hypokonektivita, Afektivní síť a ventrální pozornostní síť - hyperkonektivita, FPN - hyper- i hypokonektivita |
| Nan, 2024 | BP vs kontroly | Nerozlišován | Amygdala, insula, striatum, putamen - zvýšená aktivita |
| Kaiser, 2015 | DP vs kontroly | Deprese | FPN - hypokonektivita, FPN a parietální část pozornostní sítě - hyperkonektivita, DMN hyperkonektivita, FPN a DMN - hyperkonektivita |
| Yan, 2019 | DP vs kontroly | Deprese | DMN - hypokonetivita u rekurentní DP |
| Ma, 2019 | DP vs kontroly | Deprese | Parahippocampus hippocampus, motorický kortex, levá amygdala, střední frontální gyrus - hyperaktivita.<br>Linguální gyrus, střední okcipitální gyrus, pravý cuneus, orbitální kortex a levý mozeček - hypoaktivita. |
| Young, 2023 | DP vs kontroly | Deprese | DMN a SN - hypokonektivita, CEN hyperkonektivita |

**Tabulka 7**. Meta-analýzy založené na koordinátech srovnávající BP a DP se zdravými kontrolami.

Dosud tedy chybí CBMA, která by zahrnovala výhradně studie porovnávající přímo aktuálně depresivní pacienty s DP a BP.

Vedle požadavků daných výzkumnou otázkou má CBMA specifické požadavky pro zařazení daného experimentu do meta-analýzy. Experiment může být zahrnut pouze tehdy, když 1) reportuje výsledky jako x, y, z koordináty ve standardním anatomickém prostoru (např. MNI, Montreal Neurological Institute template atlas (Evans et al., 1993)), 2) uvádí počet zahrnutých subjektů a 3) neomezuje rs-fMRI snímky ani následné analýzy na konkrétní oblasti v mozku (Müller et al., 2018). Poslední požadavek vychází ze základního předpokladu algoritmu ALE, že aktivita v mozku může nastat v každém voxelu se stejnou pravděpodobnost (Eickhoff et al., 2012).Tento požadavek má pro provedení CBMA z rs-fMRI studií dvě řešení:

1) Prvním řešením je zahrnout SBC studie, které používají stejné seed oblasti (nebo benevolentněji různé seed oblasti, ale ze stejné RSN) a analyzují konektivitu mezi těmito seed oblastmi a zbytkem mozku. Jen několik rs-fMRI studií porovnávajících aktuálně depresivní pacienty s BP a DP splňuje toto kritérium, což nestačí k provedení CBMA.
2) Druhým řešením je zahrnout studie využívající metody ReHo, ALFF, DC a ICA (u poslední za předpokladu, že jsou použity všechny nezávislé komponenty), jelikož tyto metody inherentně nejsou omezeny na konkrétní oblasti v mozku (Lv et al., 2018) Vzhledem k charakteristikám rs-fMRI, které tyto metody zkoumají, nepřináší CBMA z tohto typu studií informace o konektivitě mezi konkrétními oblastmi mozku. Místo toho identifikuje oblasti, které jsou buď vysoce aktivní, nebo mají vysokou propojenost s jinými oblastmi mozku, tj. zejména huby RSN.
Zde se zaměřujeme na druhý přístup, jelikož existuje řada studií porovnávajících depresivní pacienty s BP a DP, které využily některou z uvedených metod v analýze.

## 1.7 Multivariační analýza funkční konektivity v rs-fMRI

Funkční konektivita se obvykle vyhodnocuje pomocí univariačních metod (mass univariate methods), které srovnávají funkční konektivitu každého voxelu s ostatními voxely zvlášť. Typickými příklady univariačních metod jsou SBC a ROI-to-ROI analýzy (Lv et al., 2018), kterých hlavním omezením je ignorování funkční konektivity mimo a priori definované výchozí „seeds“ a ROI.
Proti tomu multivariační metody vycházejí z dat a hledají vzorce funkční konektivity napříč mnoha voxely současně. Běžnými aplikacemi v rs-fMRI jsou PCA (Principal component analysis) a ICA, které využívají algoritmy dekompozice dat v maticích funkční konektivity voxelů v jejich časové a prostorové doméně (Calhoun et al., 2001; Smitha et al., 2017). PCA a ICA charakterizují voxel-to-voxel matice konektivity napříč všemi participanty, tj. principiální/hlavní (PCA) a nezávislé (ICA) komponenty jsou interpretovány jako funkční RSN, které se objevují konzistentně u všech zařazených participantů. Jinými slovy, mohou odpovědět na otázku, kde a jak je DMN nebo SN vyjádřena v konkrétním souboru participantů (např. u pacientů a kontrol). Jelikož mají tendenci konvergovat k rozsáhlým a

již dobře známým RSN, mohou přehlížet jemnější vzorce funkční konektivity, nebo subsystémy RSN (Nieto-Castanon, 2022a).

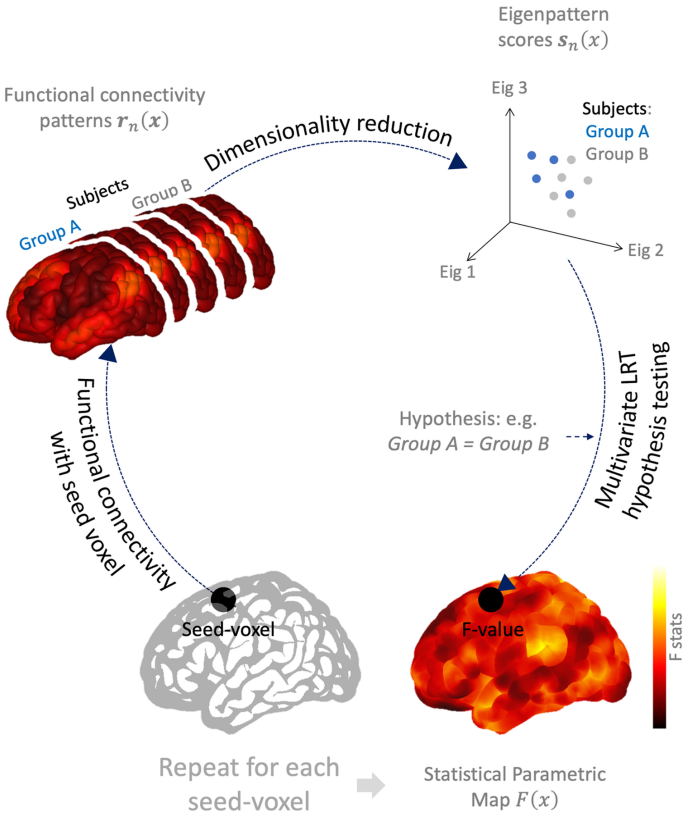
Alternativou je metoda fc-MVPA, explorační přístup k analýze konektomu mozku s rozlišením na úrovni jednotlivých voxelů (Kriegeskorte et al., 2006; Nieto-Castanon, 2022). fc-MVPA zkoumá zvlášť pro každý voxel jeho úplný multivariační vzorec funkčních propojení mezi tímto voxelem a všemi ostatními voxely v mozku. Algoritmus fc-MVPA hledá tzv. voxel specifické eigenpatterns (obdoba eigenvektoru vyjadřující prostorový vzorec konektivity pro daný voxel), které zachycují největší rozdíly ve vzorcích funkční konektivity mezi skupinami, tj. charakterizují mezisubjektovou heterogenitu/variabilitu voxel-to-voxel matic funkční konektivity (Nieto-Castanon, 2022a). Ve srovnání s PCA/ICA odpovídá fc-MVPA primárně na otázku, zda existují rozdíly ve funkční konektivitě mezi dvěma srovnávanýma skupinami. Může tedy zachytit skupiny voxelů s rozdílnými vzorci funkční konektivity mezi srovnávanými skupinami na úrovni celého mozku, které jinými metodami nemusí být zachyceny.

fc-MVPA byla dosud použita v rozmanitých klinických kontextech: mapování aberantní konektivity asociované s poruchami spánku (Byun et al., 2021), predikce odpovědi na neurostimulaci u Alzheimerovy choroby a elektrokonvulze u DP (Takamiya et al., 2021; S. Zhang et al., 2023), mapování konektivity u mírné kognitivní poruchy(Kim et al., 2024),autismu a ADHD (Karavallil Achuthan et al., 2023), hledání rozdílů v konektivitě po léčbě antipsychotiky u schizofrenie. (Sreeraj et al., 2023) Nicméně dosud nebyla použita v kontextu srovnávání depresivních pacientů s BP a DP a může odhalit dosud nezachycené odlišující vzorce funkční konektivity mezi těmito skupinami.

### 1.7.1 Principy fc-MVPA

Fc-MVPA vypočítá pro každý voxel N každého participanta M jeho multivariační vzorec funkční konektivity (třírozměrná mapa konektivity daného voxelu) se všemi voxely v mozku, čímž vznikne N x M matice (Nieto-Castanon, 2022a). Následně se pomocí PCA dekompozice u každého participanta redukuje dimenzionalita každé funkční mapy konektivity v každém voxelu za použití obvykle 64 komponentů, které nejlépe zachycují konektivitu pro daný voxel. V dalším kroku se pomocí PCA dekompozice vypočítá X

komponent (eigenpattern vektorů) zachycující variabilitu napříč participanty v mapách konektivity pro daný voxel každého participanta. Počet eigenpattern X se dle konvence stanovuje podle poměru počet participantů : komponent (X) (5:1, 10 : 1, 20:1), přičemž nižší poměr se stanovuje u vyšších souborů (>100) a naopak. Pro každou eigenpattern se pak stanoví hodnota nazývaná eigenpattern skór vyjadřující míru její variability. Výsledkem je u každého participanta X prostorových map sestavených z eigenpattern skórů, tedy X nízkodimenzionálních komponent, vyjadřujících největší mezisubjektovou heterogenitu/variabilitu mezi participanty. Komponenty se použijí v následné statistické inferenci, ve které se výslednice F testu komponent porovnají pomocí T testu srovnávacího skupiny, a stanoví se hladina signifikance pro vytvoření clusterů (cluster forming threshold) a korekce pro mnohočetná srovnávání. Výsledné clustery představují skupiny voxelů, kterých společný vzorec funkční konektivity nejvíce odlišuje skupiny. Specifický vzorec funkční konektivity daného clusteru se vypočítá pomocí post hoc SBC analýzy, kde daný cluster představuje seed. Na obrázku 3. je základní schéma postupu fc-MVPA podle Nieto-Castanon (2022).




**Obrázek 3.** Pro každý seed-voxel výpočítá fc-MVPA mapu funkční konektivity mezi tímto výchozím voxelem a celým mozkem u každého subjektu. Každá mapa funkční konektivity u každého subjektu je následně charakterizována nízkodimenzionálním eigenpattern skórem (tečky v grafu v pravém horním rohu). Tato reprezentace je zvolena tak, aby pro výchozí voxel co nejlépe zachytila variabilitu v mapách funkční konektivity napříč subjekty. Následně se provede multi-variační test na nízkodimenzionálních eigenpattern skóre aby zjistil potenciální mezisub- jektové nebo vnitro-skupinové efekty (rozdíly mezi skupinami ve funkční konektivitě v původním výchozím voxelu). Tento proces se opakuje pro každý voxel v mozku, čímž se identifikují oblasti, které vykazují mezi- nebo vnitro-subjektové rozdíly ve funkční konektivitě.

# 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. Dosavadní nálezy vycházely z průřezových studií s nekonzistentními výsledky, které přímo porovnávaly pacienty s BP a DP ve fázi deprese, nebo z meta-analýz, které tato onemocnění přímo neporovnávaly. Dalším nedostatkem bylo zaměření se na již známé nebo a priori stanovené RSN, a jiné sítě nebo jejich podčásti mimo očekávané RSN mohly být vzhledem k limitu standardních uni- a multi-variačnch metod přehlédnuty. Tyto nedostatky řeší práce prostřednictvím dvou výzkumných studií.

Ve Studii 1 bylo cílem detekovat ty rozdíly mezi depresivními pacienty s BP a DP ve funkční aktivitě, které vychází z průniku výsledků publikovaných studií srovnávajících tyto skupiny pomocí rs-fMRI. Za tímto účelem byla provedena ALE meta-analýza studií srovnávacích depresivní pacienty s BP a DP v modalitách DC, ReHo, (f)ALFF anebo ICA) (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 huby RSN.

Ve Studii 2 bylo cílem posoudit rozdíly ve funkční konektivitě mezi depresivními pacienty s BP a DP na úrovni celého mozku bez a priori stanovených hypotéz. Za tímto účelem byla u klidových funkčních skenů depresivních pacientů s BP a DP měřených rs-fMRI použita nová explorační metoda fc-MVPA, která zachycuje 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 v konektivitě a které nemusí být identifikované jinými metodami.

Získané nálezy byly interpretovány v kontextu soudobých poznatků o funkci identifikovaných oblastí, a zasazeny do kontextu narušení RNS u BP a DP v průběhu deprese. Meta-analýza ani fc-MVPA studie v uvedeném kontextu dosud nebyla provedena. Výsledky obou studií byly publikované v odborných recenzovaných časopisech (Pastrnak et al., 2021, 2024).

## 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 systematických přehledů a meta analýz PROSPERO (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/) s ID projektu CRD4201811443. Studie byla provedena v souladu s pokyny PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) pro systematické přehledy a meta-analýzy (Page et al., 2021).

#### 2.2.1.1 Vyhledávání a výběr studií

Bylo provedeno systematické vyhledávání v databázích PubMed, Web of Science (WOS) a Scopus. Sekundární vyhledávání bylo provedeno v databázi Google Scholar (GS). Vyhledávání byla omezena na období od ledna 2000 do srpna 2020. V databázích bylo provedeno vyhledávání titulů, klíčových slov a abstraktů pomocí termínů: (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). V GS bylo vyhledávání omezeno na prvních 200 článků seřazených podle relevance. Po odstranění duplicit identifikovalo systematické vyhledávání v PubMed, WOS a Scopus 1508 studií, u kterých byly prověřené tituly, klíčová slova a abstrakty a odstranili se neanglické, nerecenzované a nepublikované články. Šedesát dva studií prošlo počátečním screeningem a následně byly prozkoumány jejich seznamy literatury pro další potenciální studie, přičemž nebyly nalezeny žádné nové výsledky. Screening studií v GS neidentifikoval žádné další články. Následně se hodnotili texty zbylých 62 článků podle následujících kritérií pro zařazení do studie: (1) věk účastníků 18+, (2) studie srovnávala pacienty s DP a BP a reportuje koordináty signifikantních rozdílů mezi skupinami uvedené ve standardní anatomickém prostoru MNI nebo Talairach (Chau & McIntosh, 2005), (3) obě skupiny byly depresivní, (4) střední

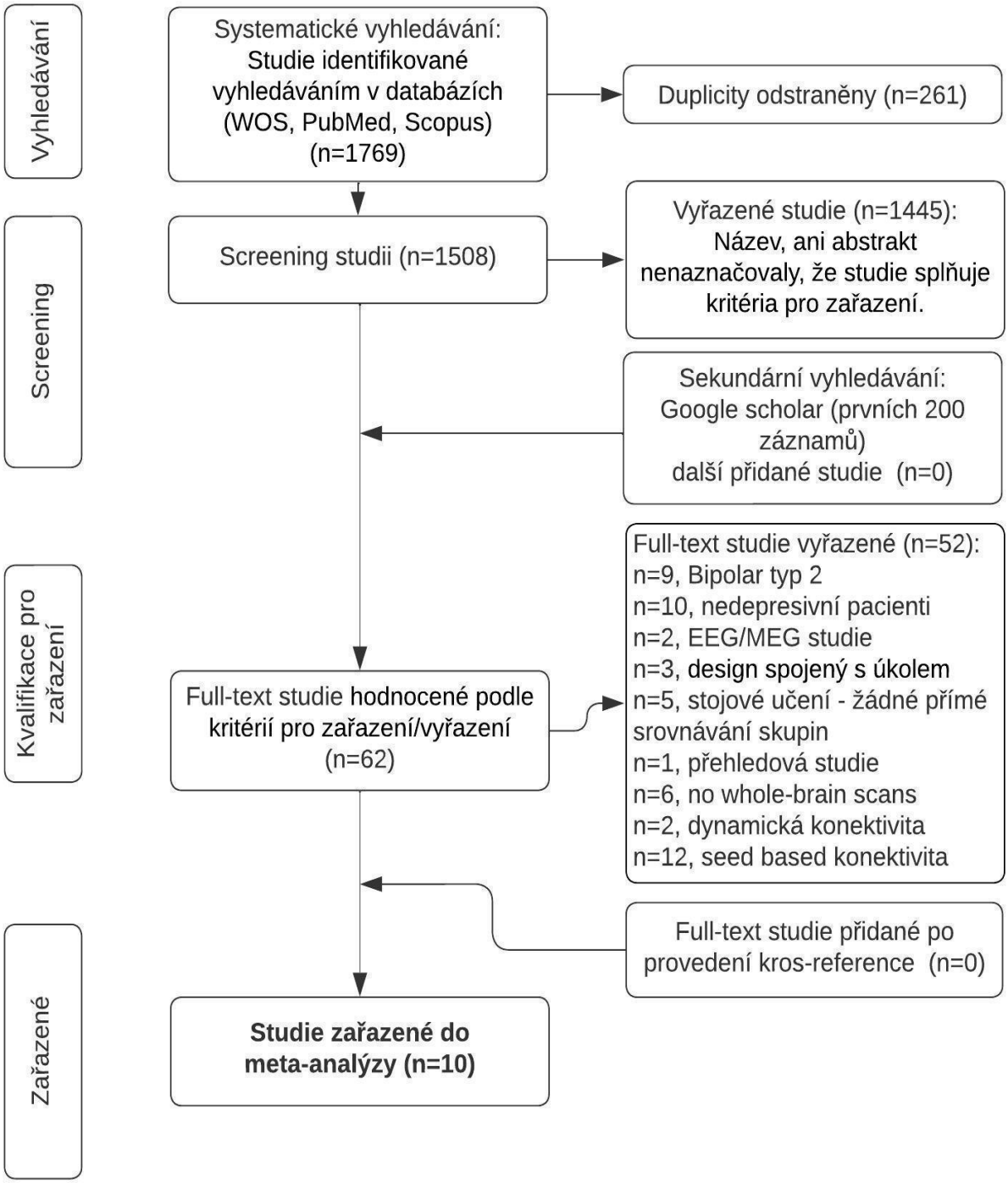
závažnost deprese (MADRS ≥ 20, HAMD ≥ 17) ((Bech et al., 1981; Montgomery & Åsberg, 1979), (5) alespoň deset participantů v každé klinické skupině. Poté byla aplikována kritéria pro vyloučení: (1) psychiatrická nebo neurologická komorbidita, (2) studie zahrnovala pouze účastníky s bipolární poruchou typu II, (3) sezónní deprese, dysthymie, (4) psychóza, (5) byly uvedené pouze aktivační úkolové fMRI experimenty, (6) provedena ICA a použity jenom specifické komponenty, (7) provedena pouze ROI-to-ROI nebo SBC analýza konektivity.

Vylučovací kritéria 6 a 7 vychází z doporučení BrainMap (Laird et al., 2009), podle kterého by měly být vyloučeny studie, které záměrně omezují akvizici a/nebo analýzu MRI snímků na předem vybrané anatomické oblasti (ROI) nebo specifickou komponentu ICA, která je omezená na oblast menší, než objem celého mozeku. Protože algoritmus ALE předpokládá, že aktivita v mozku může nastat v každém voxelu se stejnou pravděpodobností, signifikantní aktivace ve foci z předem vybraných ROI by vedla k nárůstu míry falešně pozitivních výsledků (Eickhoff et al., 2009).

Také studie, které nebyly založeny na BOLD (např. perfuzní studie), byly vyloučeny. Z 62 studií bylo po přečtení celých textů vyloučeno 52 studií. Zbývajících deset rs-fMRI studií použilo metody ALFF (Liu, Ma, et al., 2012) a fALFF (Qiu et al., 2018b; Yu et al., 2017; K. Zhang et al., 2017), ReHo (Jiang et al., 2020; Liang et al., 2013; Liu et al., 2013; P. Liu et al., 2020; Yao et al., 2018) a DC (M. Li et al., 2017) a byly zařazeny. Uvedený proces je shrnut v PRISMA diagramu zobrazeném na Obrázku 4.

#### 2.2.1.2 Hodnocení kvality studií

Kvalita jednotlivých studií byla hodnocena pomocí 10-bodového inventáře použitého v předchozích studiích (Shepherd et al., 2012; Strakowski et al., 2000), který se zaměřoval na kvalitu velikosti souborů, diagnostických postupů, demografických a klinických parametrů, parametrů akvizice fMRI, metod analýzy a kvality uvedených výsledků.




**Obrázek4.** PRISMA diagram zobrazující proces identifikace článků zahrnutých do meta-analýzy.

#### 2.2.1.3 Extrakce dat

Z každého zařazeného článku byly extrahovány MNI koordináty (foci) reportovaných signifikantních meziskupinových rozdílů, korigovaných pro vícečetné srovnání. Žádná studie nepoužila Talairachův anatomický prostor. Koordináty byly přiřazeny do dvou podskupin na základě směru rozdílů, aby se předešlo tomu, že opačné nálezy napříč studiemi by se vzájemně ovlivňovaly v následující analýze. První podskupina zahrnovala nálezy zvýšené DC, ReHo, ALFF a fALFF u BP ve srovnání s DP (BP > DP). Druhá podskupina zahrnovala nálezy v opačném kontrastu (DP > BP). V každé podskupině byla do datasetu foci přiřazena vždy nižší hodnota n z obou souborů (BP nebo DP) z každé studie, které byly následně použity v meta-analytických výpočtech. Skutečné n souborů BP a DP v rámci každé studie byly použity při výpočtech heterogenity demografických a klinických proměnných napříč studiemi. Protože každá studie může vykazovat signifikantní nálezy v jedné nebo obou směrech a použít různé analytické metody, byly nálezy v jednom směru a/nebo analýze označeny dle konvence jako experimenty. Každá studie mohla obsahovat souřadnice z jednoho nebo více experimentů. Foci různých experimentů provedených na stejném souboru, ať už v rámci jedné studie nebo v různých studiích, byla sloučena. To byl případ dvou studií (Liu et al., 2013; Liu, Ma, et al., 2012), které použily různé analytické metody (např. ALFF a ReHo) u stejných souborů DP a BP. Jejich nálezy pro každý směr kontrastu byly sloučeny ve výpočtech ALE meta-analýzy a se soubory bylo v analýzách heterogenity zacházeno jako s jednou studií.

#### 2.2.1.4 Statistická analýza ALE

Pro meta-analýzu byl použit software GingerALE v3.02 (www.brainmap.org). Koordináty byly zaneseny do standardní anatomické masky mozku z GingerALE. Pro každou foci, chápanou v ALE jako Gaussova distribuce reprezentující prostorovou nejistotu spojenou s danou souřadnicí, byla automaticky přiřazená FWHM na základě počtu účastníků na experiment. Byl dodržován předpoklad, že větší velikost souboru v experimentu poskytuje spolehlivější aproximace skutečného efektu, a proto byla modelována menšími Gaussovými distribucemi a naopak. Následně byla pro každý experiment vytvořena MA

mapa sloučením pravděpodobnostních distribucí. Aby se omezil kumulativní efekt prostorově blízkých foci v daném experimentu, byl aplikován neaditivní přístup, který generoval MA mapy tak, že zahrnul pouze tu větší z pravděpodobností mezi překrývajícími se Gaussovými distribucemi. Výsledný ALE skór byl vypočten pro každý voxel sloučením MA map z jednotlivých experimentů. U výsledné ALE mapy byla Prahem pro vytvoření clusterů hladina p<0,0001; minimální 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.

Hlavní ALE meta-analýza byla provedena pro oba kontrasty (BP > DP a DP > BP). Všechny analýzy byly provedeny v MNI anatomickém prostoru. Anatomické názvy byly automaticky přiřazeny pomocí GingerALE. Vizualizace byly vytvořeny pomocí softwaru Mango verze 3.0.4 (http://ric.uthscsa.edu/mango/) a anatomické šablony s vysokým rozlišením s izotropními voxely v MNI anatomickém prostoru, která je součástí GingerALE.

### 2.2.2 Výsledky meta-analýzy

#### 2.2.2.1 Zařazené studie a charakteristiky souborů

Bylo zařazeno deset studií (Jiang et al., 2020; Li et al., 2017; Liang et al., 2013; Liu et al., 2013; CLiu, Ma, et al., 2012; P. Liu et al., 2020; Qiu et al., 2018b; Yao et al., 2018; H. L. Yu et al., 2017; K. Zhang et al., 2017) s devíti vzorky (dvě studie byly provedeny na stejném vzorku (Liu et al., 2013; Liu et al., 2012) 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.

Analýza sloučených dat vážená velikostí jednotlivých vzorků každé studie odhalila trend k nižšímu věku (BP: průměr ± SD - 30,4±10,3 let; DP: 32,5±11,2 let; t= -1,64, p=0,10) a nižšímu podílu žen (BP: 54,1 ± 9,9 %; DP: 61,8 ± 8,8 %; =3,18, p=0,07), ale také nižší závažnosti deprese (HAMD; BP: 23,8±7,9; DP: 25,5±7,2; t= -2,11, p=0,03) u pacientů s BP ve srovnání s pacienty s DP. Dvě studie zahrnovaly účastníky bez medikace, zatímco ve dvou studiích nebyl stav medikace specifikován. Ve zbývajících studiích (n=5; BP=150,

DP=194) bylo užívání antidepresiv srovnatelné (BP 38 %, DP 46 %, p=0,14), ale byla zjištěna vyšší míra antipsychotik (BP 26 %, DP 4 %, p <0,001), lithia (BP 12 %, DP 0 %, p<0,001) a dalších stabilizátorů nálady (BP 32 %, DP 2 %, p<0,001) u pacientů s BP. Všechny zahrnuté studie měly vyšší střední až vysokou kvalitu. Přehled studií je uveden v Tabulka 8.

### 2.2.2.2 Výsledky ALE meta-analýzy

Při kontrastu srovnání BP > DP neidentifikovala ALE meta-analýza žádné významné clustery (Tabulka 9). Pro kontrast srovnání DP > BP identifikovala ALE meta-analýza cluster pokrývající levou insulu a přilehlou oblast překrývající levé claustrum (Tabulka 9, Obrázek 5).

| Studie | Metoda analýzy | N | Věk v letech (SD) | Pohlaví muži/ženy | Závažnost deprese (SD) | Medikace | | | | | Kontrast | Foci | Hlavní výsledek | Kvalita studie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | AD | AP | Li | MS | kov | | | | |
| **Liu et al., 2012 *** | ALFF | 21 BP | 31 (8,46) | 8/13 | HAMD17 22,14 (3,18) | 10 | 8 | 3 | 7 | no | BP>DP | 1 | R anterior insula | 7 |
| | | 21 DP | 33,3 (11,2) | 9/12 | HAMD17 22,52 (3,19) | 15 | 3 | 0 | 1 | no | DP>BP | 2 | L posterior insula, L superior parietal lobule | |
| **Liu et al., 2013 *** | ReHo | 21 BP | 31 (8,4) | 8/13 | HAMD17 22,14 (3,18) | 10 | 8 | 3 | 7 | no | BP>DP | 4 | R dorsal anterior insula, R middle frontal gyrus, R posterior cerebellum, L anterior cerebellum | 7 |
| | | 21 DP | 33,3 (11) | 9/12 | HAMD17 22,52 (3,19) | 15 | 3 | 0 | 1 | no | DP>BP | 3 | R posterior cingulate, R ventral anterior insula, R parahippocampal gyrus | |
| **Liang et al., 2013** | ReHo | 17 BP | 34,5 (9,7) | 9/8 | HAMD17 24,47 (4,9) | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | BP>DP | 1 | Thalamus | 8,5 |
| | | 16 DP | 36 (9,4) | 8/8 | HAMD17 26,2 (4,98) | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | DP>BP | N.S. | N.S. | |

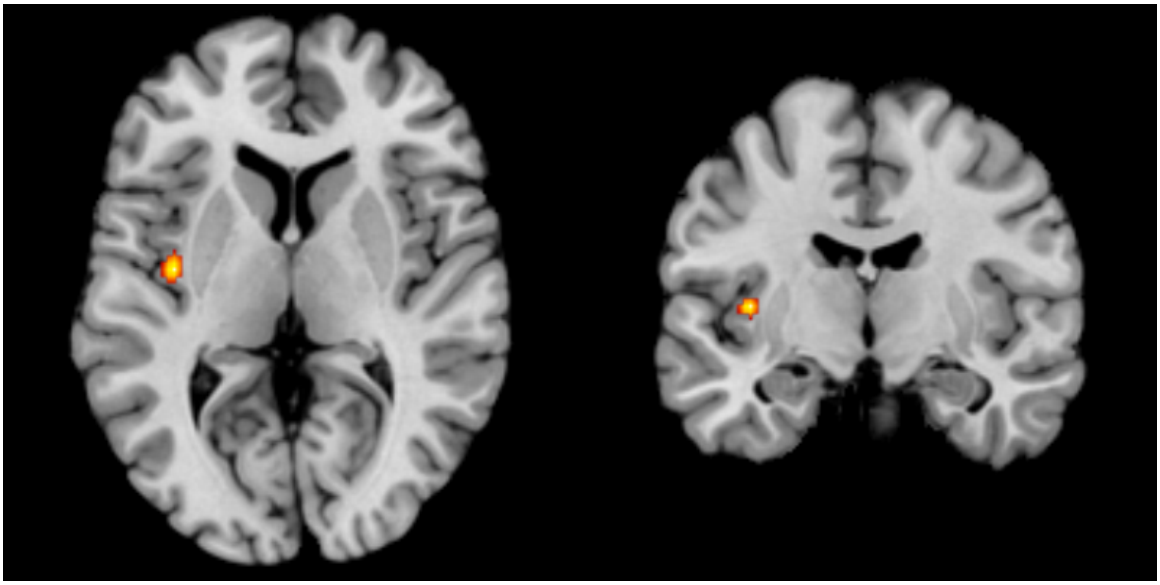
**Tabulka 8**. Studie zahrnuty do meta-analýzy, metody analýzy, demografie, klinická data, medikace, meziskupinové kontrasty, počet foci, hlavní výsledky studií a kvalita studií. Zkratky: AD antidepresiva; ALFF Amplitude of Low Frequency Fluctuations; AP antipsychotika; BP bipolární porucha; DC Degree Centrality; DP depresivní porucha; fALFF Fractional ALFF; HAMD Hamilton Depression Rating Scale - 17 nebo 24 položek; Kov - jestli byla medikace zahrnuta jako kovariáta; Li lithium; MS stabilizátory nálady jiné než lithium; N/A informace nedostupná; N.S. nesignifikantní meziskupinové rozdíly; ReHo Regional Homogeneity; SD standardní odchylka; * stejný soubor

| Studie | Metoda analýzy | N | Věk v letech (SD) | Pohlaví muži/ženy | Závažnost deprese (SD) | Medikace | | | | | Kontrast | Foci | Hlavní výslledek | Kvalita studie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | AD | AP | Li | MS | Kov | | | | |
| **Li et al., 2017** | DC | 22 BP | 28,7 (10,1) | 9/13 | HAMD17 20,8 (3,11) | 11 | 10 | N/A | 10 | yes | BP>DP | 2 | Bilateral precuneus, L cerebellum | 9 |
| | | 22 DP | 27,7 (8,7) | 9/13 | HAMD17 20,8 (2,97) | 5 | 1 | N/A | 0 | yes | DP>BP | 1 | L insula | |
| **Yu et al., 2017** | fALFF | 13 BP | 31,2 (19,5) | 7/6 | HAMD24 32,9 (7,3) | N/A | N/A | N/A | N/A | no | BP>DP | N.S. | N.S. | 5 |
| | | 15 DP | 37,9 (7,1) | 7/8 | HAMD24 34,2 (3,8) | N/A | N/A | N/A | N/A | no | DP>BP | 4 | L middle occipital gyrus, R middle temporal gyrus, L middle frontal gyrus, L medial frontal gyrus | |
| **Zhang et al., 2017** | fALFF | 14 BP | 33,8 (11) | 6/8 | HAMD17 18,54 (5,21) | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | BP>DP | 3 | Bilateral putamen, L superior frontal gyrus | 8 |
| | | 13 DP | 33,5 (9,5) | 6/7 | HAMD17 20,15 (3,24) | 0 | 0 | 0 | 0 | N/A | DP>BP | N.S. | N.S. | |
| **Qiu et al., 2018** | fALFF | 28 BP | 31,8 (12,8) | 14/14 | HAMD24 31 (7,92) | 6 | 12 | 7 | 15 | no | BP>DP | 3 | L precuneus, L medial temporal gyrus, lingual gyrys | 7 |
| | | 47 DP | 38,1 (13,2) | 20/27 | HAMD24 30 (7,45) | 25 | 2 | 0 | 2 | no | DP>BP | N.S. | N.S. | |
| **Yao et al., 2018** | ReHo | 55 BP | 27,2 (7,7) | 22/33 | HAMD17 20,18 (8,66) | 20 | 10 | N/A | 17 | no | BP>DP | 1 | L frontal cluster | 9 |
| | | 76 DP | 26,5 (9,6) | 19/57 | HAMD17 22,43 (7,7) | 32 | 1 | N/A | 0 | no | DP>BP | 1 | L temporal cluster | |
| **Jiang et al., 2020** | ReHo | 24 BP | 28,08 (9,55) | 12/12 | HAMD17 BP 22,04 (9,53) | 9 | 0 | 0 | 1 | yes | BP>DP | 1 | R superior/medial superior frontal gyrus | 8 |
| | | 28 DP | 30 (10,73) | 10/18 | HAMD17 DP 26,21 (8,37) | 11 | 0 | 0 | 0 | yes | DP>BP | 1 | Bilateral precuneus/median cingulate/postcentral gyrus | |
| **Liu et al., 2020** | ReHo | 40 BP | 32,8 (7,44) | 20/20 | HAMD24 25,65 (4,9) | N/A | N/A | N/A | N/A | no | BP>DP | N.S. | N.S. | 7 |
| | | 58 DP | 35,75 (9,9) | 24/34 | HAMD24 27,1 (4,6) | N/A | N/A | N/A | N/A | no | DP>BP | 1 | R superior temporal gyrus | |

**Tabulka 8 - pokračování**. Studie zahrnuty do meta-analýzy, metody analýzy, demografie, klinická data, medikace, meziskupinové kontrasty, počet foci, hlavní výsledky studií a kvalita studií. Zkratky: AD antidepresiva; ALFF Amplitude of Low Frequency Fluctuations; AP antipsychotika; BP bipolární porucha; DC Degree Centrality; DP depresivní porucha; fALFF Fractional ALFF; HAMD Hamilton Depression Rating Scale - 17 nebo 24 položek; Kov - jestli byla medikace zahrnuta jako kovariáta; Li lithium; MS stabilizátory nálady jiné než lithium; N/A informace nedostupná; N.S. nesignifikantní meziskupinové rozdíly; ReHo Regional Homogeneity; SD standardní odchylka; * stejný soubor

| | Oblast v mozku | Cluster - objem (mm3) | Koordináty (MNI) X Y Z | Maximální ALE skór |
|---|---|---|---|---|
| **BP>DP** | N/A | N/A | N/A | 0,0096 |
| **DP>BP** | Left insula, Left Claustrum | 368 | -38,6 -9,6 3,7 | 0,0129 |

**Tabulka 9.** Výsledky meta-analýzy rozdílů klidové aktivity měřené rs-fMRI u pacientů s bipolární a unipolární poruchou v obou směrech kontrastu. Maximální ALE skóre vyjadřuje nejvyšší ALE hodnotu v clusteru. Zkratky: ALE Activation Likelihood Estimation; BP bipolární porucha, DP depresivní porucha; Montreal Neurological Institute (template atlas); N/A informace nedostupná.



**Obrázek 5**: Axiální a koronární zobrazení výsledného ALE clusteru zvýšené aktivity u unipolární deprese ve srovnání s bipolární depresí. Červená/žlutá: signifikantní výsledky meta-analýzy (FWE p<0,05).

### 2.2.3 Diskuze ke Studii 1

Cílem studie bylo zkoumat pomocí ALE meta-analýzy rozdíly mezi depresivními pacienty s BP a DP ve funkční aktivitě, které by odrážely průnik výsledků publikovaných rs-fMRI studií přímo srovnávajících tyto skupiny metodami DC, ReHo, (f)ALFF. 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. V žádné oblasti nebyla nalezena zvýšená aktivita u BP ve srovnání s DP. Hlavní implikací nálezu je, že tyto oblasti vykazují odlišnou klidovou neurální aktivitu, která by mohla představovat kandidátní funkčně zobrazovací marker odlišující obě poruchy.

ALE umožňuje nalézt nenáhodné prostorové konvergence zahrnutých foci napříč studiemi. Zvýšená aktivita v insule (a claustru) tak může odrážet zvýšenou lokální neurální aktivitu, zvýšenou lokální konektivitu, anebo zvýšenou konektivitu s ostatními oblastmi v mozku.

Nález je v souladu s řadou předešlých studií nacházejících zvýšenou aktivitu (Li et al., 2017; Liu, Ma, et al., 2012; Ma et al., 2019; Palmer et al., 2015) a konektivitu (Ambrosi et al., 2017; Avery et al., 2014; Ellard et al., 2018; Pang et al., 2018; Yin et al., 2018b) v insule u DP ve srovnání s BP a zdravými kontrolami. Souhlasí také s pozorováním nižší konektivity insuly s FPN a DMN u depresivních pacientů s BP, u kterých jinak SN vykazuje vnitrosíťovou hyperkonektivitu (Siegel-Ramsay et al., 2022). Navíc, i když strukturální změny nemusí korespondovat se zvýšením či snížením aktivity či konektivity, u BP byl nalezen nižší objem insuly ve srovnání s DP (Bechdolf et al., 2012; I. M. Young et al., 2023) (tabulka 5), u DP tloušťka kůry insuly predikovala nástup onemocnění (Foland-Ross et al., 2015; E. C. Jones et al., 2019) a u BP snížení objemu insuly spolu s předním cingulárním kortexem, s kterým tvoří SN, bylo nalezeno také u příbuzných prvního stupně (Matsubara et al., 2016). Recentní studie také nalezla zvýšenou konektivitu rapheálního jádra s insulou u BP, ve srovnání DP (S. Han et al., 2019). Vzhledem k inhibičnímu efektu převládajících 5HT1 receptorů v insule je výsledek v souladu se zvýšenu aktivitou insuly u DP, a sníženou u BP. Uvedené nálezy korespondují s dosavadními závěry studií, které hovoří o dysregulaci funkce insuly u BP v rámci SN.

Zvýšenou aktivitu a konektivitu insuly u DP lze interpretovat v kontextu soudobých poznatků o funkci insuly a klinických pozorování. 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 (Craig, 2002; Namkung et al., 2017; Uddin, 2015; Uddin et al., 2017). Obvykle se dělí na dvě funkčně rozdílné části (Namkung et al., 2017; Uddin et al., 2017). První část, posteriorní insula, přijímá ascendentní senzorické podněty z míchy a mozkového kmene přes thalamus, a spolu se vstupy z parietálního, okcipitálního a temporálního kortexu integruje

somatosenzorické, vestibulární a motorické informace. Ty přepojuje do druhé části, anteriórní insuly, která je recipročně propojená s předním cingulárním kortexem, se kterým tvoří SN, a s limbickými strukturami, dorsolaterálním prefrontálním kortexem, amygdalou a ventrálním striatem. Anteriorní insula vnáší a integruje autonomní a viscerální podněty do emočních, kognitivních a motivačních procesů (Namkung et al., 2017; Uddin et al., 2017).

Přenos informací z posteriorní do anteriorní insuly a jejich integrace s podněty z limbických struktur je předpokládaným mechanismem pro interocepci, tedy neuronálního mapování tělesných stavů důležitých pro udržování homeostázy (Craig, 2009).To umožňuje vědomé vnímání interoceptivních informací a je tak podkladem subjektivních emočních stavů. (Critchley et al., 2004). Jinými slovy, interoceptivní reprezentace v přední insule vytvářejí vědomí fyzického já jako cítící entity (Damasio, 2003; Harrison et al., 2010).

Interocepce a na ní navázané subjektivní emoční stavy vznikající v insule mají vliv na funkci SN, ve které insula představuje “limbickou senzorickou oblast” propojenou s anteriorním cingulárním kortexem, který tvoří tzv. “limbickou motorickou oblast“ (Medford & Critchley, 2010). 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, depresivní ruminací, a nadměrnému zaujetí tělesnými stavy, včetně psychické bolesti (Fierro et al., 2016; Manoliu et al., 2014; Pang et al., 2018; Perlis et al., 2006; Piguet et al., 2021; Shao et al., 2018; Yang et al., 2021). Tento nález podporují i výzkumy dynamiky funkční konektivity RSN, které zjistily nižší frekvenci přepínání DMN u DP ve srovnání s BP (S. Han et al., 2020). U BP snížená aktivace insuly, její zvýšená konektivita s předním cingulárním kortexem v rámci SN, a snížená konektivita s FPN a DMN může souviset s dysregulací emocí a s narušeným zpracovaním odměny, emocí a interocepce (Pang et al., 2018; Piguet et al., 2021; Siegel-Ramsay et al., 2022; Yang et al., 2021). V souladu s uvedeným vykazují depresivní pacienti s BP často celkovou inhibici, únavu, pomalé myšlení, vnitřní tenzi a dekoncentraci (Fierro et al., 2016; Perlis et al., 2006; Yang et al., 2021). Shrnuto, depresivní pacienti s

DP jsou více zaměření na negativně zkreslený vnitřní svět a tělesné symptomy, a pacienti s BP jsou více inhibování, otupělí, úzkostní a dekoncentrovaní.

Zvýšená aktivita claustra u DP byl neočekávaný nález, jelikož žádná ze studií tuto oblast nenalezla jako odlišující DE u DP od BP. Jedním z vysvětlení je, že claustrum bylo součástí větších signifikantních clusterů v zahrnutých studiích, ale více dominantní a prostorově blízké struktury, jako insula nebo putamen, byly označeny jako signifikantni. Navíc, běžné automatické anatomické atlasy claustrum obvykle nerozlišují (např. běžný AAL v3) (Rolls et al., 2020). Existuje i opačná možnost, že skutečným nálezem byla i zde insula a označení claustra bylo výsledkem nadměrně senzitivního atlasu v GingerALE software. Nalezení claustra mohlo být také výsledkem falešně pozitivní konvergence překrývajících se signifikantních oblastí. Interpretace nálezu claustra je tedy opatrná.

Claustrum je málo prozkoumaná struktura, která se vyznačuje vysokou propojeností s dalšími oblastmi mozku (Krimmel et al., 2019; Mathur, 2014; Milardi et al., 2015; Torgerson et al., 2015). Strukturálně a funkčně je propojeno s kortikálními a subkortikálními oblastmi mozku, které jsou obvykle spojovány s neuropsychiatrickými poruchami, včetně insuly, předního cingulárního kortexu, pre- a postcentrálního gyru, horního temporálního gyru, amygdaly a bazálních ganglií (Krimmel et al., 2019; Milardi et al., 2015; Rodríguez-Vidal et al., 2024; Torgerson et al., 2015). Pravděpodobně představuje funkční hub pro některé RSN, které mohou být u duševních poruch narušené (Korgaonkar et al., 2014). Přesto jsou studie o claustru v kontextu neuropsychiatrických poruch vzácné a jeho ontogenetický původ je stále předmětem diskuse. Z dostupného výzkumu bylo u DP hlášeno snížení objemu (Bernstein et al., 2016), hypoaktivita (Alcaro et al., 2010) a snížená metabolická aktivita claustra (Daban et al., 2008), zatímco u BP bylo hlášeno jeho snížení šedé hmoty (Selvaraj et al., 2012) a zvýšený metabolismus (Mah et al., 2007). V současnosti je claustrum považováno spíše za součást insulárního kortexu než za součást putamenu a bazálních ganglií (Edelstein & Denaro, 2004; Pirone et al., 2012). V tomto světle naše zjištění naznačují, že odlišné abnormality claustra u DP a BP pravděpodobně souvisejí se změněnými funkcemi insuly a zpracováním salience (Smith et al., 2019).

Studie má několik limitací. První část omezení se týká analyzovaných populací. Pacienti s DP a BP se liší v několika charakteristikách, které mohou ovlivnit výsledky, ale je obtížné je kontrolovat jak na úrovni jednotlivých studií, tak v meta-analýze. Agregovaná data ukázala odlišné zastoupení pohlaví a závažnost deprese, přičemž ani věkově srovnatelné skupiny nevylučují vliv rozdílné délky trvání onemocnění, neboť nižší věk při počátku onemocnění je častější u BP. Nicméně, protože skupiny DP a BP byly ve všech zahrnutých studiích srovnatelné z hlediska věku, pohlaví a závažnosti deprese, rozdíl na úrovni celého vzorku pravděpodobně neměl na výsledky ALE výrazný vliv.

Další limitací je vliv odlišné medikace u BP a DP. Dvě studie zahrnovaly nemedikované participanty, další dvě medikaci nespecifikovaly, a v ostatních byla u BP participantů udávaná vyšší míra užívání antipsychotik, lithia a dalších stabilizátorů nálady. Antipsychotika mohou snižovat nebo normalizovat aktivitu insuly (Abbott et al., 2011; Walter et al., 2016; Y. Wang, Tang, et al., 2017), nicméně existují také studie prokazující opačný nebo žádný efekt (H Roder et al., 2013). Navíc dřívější přehled ukázal, že ve fMRI studiích s BP pacienty neměla medikace antipsychotiky na výsledky žádný vliv (Hafeman et al., 2012). I když vliv medikace nelze plně vyloučit, je pravděpodobné, že nižší aktivita insuly u bipolární deprese ve srovnání s unipolární depresí není důsledkem medikace.

Další limitací je celkově nízký počet zahrnutých experimentů a nízký celkový počet zahrnutých participantů. To mohlo zvýšit pravděpodobnost, že výsledky ALE byly ovlivněny experimenty s větší velikostí vzorku (Eickhoff et al., 2016). Největší zahrnutá studie od Yao et al. (2018), která představuje jednu pětinu celého datasetu (N = 131), je jedním ze dvou hlavních přispěvatelů k výsledkům; druhou je studie Liu et al. (2012). Pokud by byla kterákoliv z těchto studií odstraněna z datasetu, meta-analýza by nepřinesla žádné signifikantní výsledky. Je však nutno doplnit, že i ostatní studie přispívají k výsledkům, tyto dvě jsou nicméně hlavními přispěvateli. Výsledek tak lze považovat za signifikantní (nenáhodný), ale nikoliv robustní.

Metoda ALE má také svá omezení. Jedním z nich je, že ALE zohledňuje pouze hlášené foci, což může vést k opomenutí dalších významných oblastí uvnitř hlášených clusterů. Další nevýhodou ALE je, že studie, které nehlásí žádné signifikantní nálezy, nejsou zahrnuty do výpočtu. V obou kontrastních skupinách (BP > DP a DP > BP) byly studie,

které nehlásily žádné signifikantní nálezy v obou směrech (Tabulka 8). To mohlo vést k nadhodnocení výsledků.

Vyloučení SBC nebo ROI-to-ROI studií, které bylo nutné pro splnění požadavků ALE, představuje možnost zkreslení výsledků způsobené nezahrnutím signifikantních výsledků z těchto studií. Na druhé straně, zahrnutí těchto studií a porušení podmínek ALE mohlo vést k nespolehlivým výsledkům.

A konečně, metoda ALE informuje pouze o nenáhodné konvergenci nálezů napříč zahrnutými studiemi. To neumožňuje zcela vyloučit nálezy nevýznamných falešné pozitivních konvergencí (například v bíle hmotě, komorách apod.). Jinými slovy, ALE může označit nevýznamnou oblast pouze proto, že byla obklopena skutečně signifikantními oblastmi.

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

### 2.3.1 Metody

#### 2.3.1.1 Zkoumaný soubor

Do studie bylo zařazeno 146 účastníků (42 pacientů s BP I, 40 pacientů s DP a 64 kontrol). Nábor, zařazení a MRI měření byly provedeny v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech v letech 2016 až 2020 vyškolenými psychiatry a radiology. Zařazení pacienti s DP a BP byli původně účastníci dvou samostatných intervenčních studií se srovnatelnými kritérii zařazení, které byly zaměřeny na léčbu depresivních epizod pomocí neurostimulace (EudraCT No 2015–001639-19 a ISRCTN77188420). MRI měření použité v této studii byly získané (1) po dvoutýdenním vysazení léků (DP, BP) s výjimkou stabilizátorů nálady a antipsychotik u BP, a (2) před zahájením terapeutické intervence. Kontrolní účastníci byli pro tuto studii rekrutováni samostatně prostřednictvím internetové inzerce.

Kritéria zařazení pacientů zahrnovala věk 18–70 let, splnění kritérií DSM-IV (First et al., 2004) pro BP I nebo DP, přítomnost aktuálních DE bez psychózy stanovenou pomocí

Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998), trvání aktuální DE více než 1 měsíc, skóre na Montgomeryho a Åsbergově škále depresivních příznaků (MADRS) ≥ 20 (Montgomery & Åsberg, 1979) a skóre na Youngově škále mánie (YMRS) < 12 u pacientů s BP (R. C. Young et al., 1978), schopnost poskytnout informovaný písemný souhlas a pravorukost. Mezi vylučovací kritéria patřila historie jakékoli diagnózy DSM-IV osy I jiné než BP I nebo DP (s výjimkou úzkostných poruch) v posledním roce; poruchy osobnosti; historie závislosti, kromě nikotinu; těhotenství nebo kojení; závažné somatické poruchy (kardiovaskulární onemocnění, nádory, endokrinní poruchy atd.), které by mohly být spojeny s depresí; kontraindikace pro MRI (kovové zařízení v hlavě, implantovaný kardiostimulátor nebo jiná elektronická stimulační zařízení atd.); a léčba elektrokonvulzivní terapií méně než 3 měsíce před zařazením. Kritéria zařazení a vyloučení pro kontrolní subjekty byla totožná, s doplňkovým vylučujícím kritériem přítomnosti jakékoliv psychiatrické diagnózy, symptomů nebo užívání psychiatrických léků v anamnéze.
Pacienti byli vyvážení věkem a pohlavím. Jeden pacient s BP a jeden kontrolní účastník byli vyloučeni po preprocessingu a kontrole kvality snímků rs-fMRI, což vedlo k celkovému počtu 144 účastníků (41 pacientů s BP I, 40 pacientů s DP a 63 kontrol), kteří byli zahrnuti do analýzy.

#### 2.3.1.2 Měření MRI a rs-fMRI

Všichni účastníci byli měření podle stejného protokolu v 3T MRI skeneru Siemens Prisma. Pro anatomickou referenci byly ve vysokém rozlišení pořízeny 3D T1-vážené snímky (MPRAGE - magnetization prepared by rapid acquisition gradient echo) 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 zahrnující celý mozek byly získány pomocí T2*-vážené 2D multiband echo planar imaging sekvence s multiband faktorem 4 (MB4 EPI) 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). Celková doba skenování v klidu byla 8,2 minuty.

#### 2.3.1.3 Příprava dat a statistická analýza

Preprocessing (příprava dat pro analýzu), denoising (odstranění šumu) a analýza dat byly provedeny pomocí softwaru CONN verze 22.a (Nieto-Castanon & Whitfield-Gabrieli, 2021; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) a SPM verze 12.7771 (Penny et al., 2011). Výpočty demografických a klinických proměnných byly provedeny v IBM SPSS (IBM Corp., 2015).

#### 2.3.1.4 Příprava rs-fMRI dat

Příprava funkčních dat (preprocessing) bylo provedeno podle standardního postupu doporučení autorů CONN (Nieto-Castanon, 2020). Funkční data byla srovnané pomocí SPM metod realign a unwarp (Andersson et al., 2001), při kterém byly všechny skeny koregistrovány na referenční obraz (první sken) pomocí least squares approach a 6-parametrové (rigid body) transformace a byly přepočítány pomocí b-spline interpolace pro korekci pohybu a interakcí způsobených magnetickou susceptibilitou (Friston et al., 1995).Časové posuny mezi jednotlivými řezy byly upraveny pomocí metody SPM slice-timing correction s využitím temporální interpolace pro přepočet časových řad BOLD každého řezu na společný střední čas akvizice (Nieto-Castanon & Whitfield-Gabrieli, 2021; Sladky et al., 2011).Potenciální outlier skeny, definované jako akvizice s prostorovým vychýlením (framewise displacement - FD) větším než 0,5 mm oproti průměru nebo změnami globálního BOLD signálu přesahujícími 3 standardní odchylky, byly identifikovány pomocí ART (Nieto-Castanon & Whitfield-Gabrieli, 2021), přičemž pro každého účastníka byl vypočítán referenční BOLD obraz jako průměr všech skenů s vyloučením outlierů. Funkční a anatomická data byla koregistrována a normalizována do standardního anatomické prostoru MNI, segmentována na šedou hmotu, bílou hmotu a mozkomíšní mok (CSF) a přepočítána na izotropické voxely o velikosti 2 mm pomocí nepřímého normalizačního postupu s využitím algoritmu SPM unified segmentation and normalization a výchozí šablony pro pravděpodobnostní určení tkání IXI-549 (Ashburner, 2007; Nieto-Castanon, 2022b; Nieto-Castanon & Whitfield-Gabrieli, 2021). Nakonec byla funkční data vyhlazena prostorovou Gaussovou konvolucí s FWHM 6 mm.

#### 2.3.1.5 Denoising

Z funkčních dat byl odstraněn šum pomocí standardního postupu (Nieto-Castanon, 2020), který zahrnoval regresi potenciálních rušivých signálů pocházejících z bílé hmoty (5 komponent CompCor) a mozkomíšního moku (5 komponent CompCor), parametry pohybu a jejich derivace prvního řádu (12 faktorů), outlier skeny, efekty skenování a jejich derivace prvního řádu (2 faktory) a lineární trendy (2 faktory) v rámci každého funkčního měření. Následně byl proveden filtr frekvencí (bandpass filtering) časových řad BOLD signálu s propustností frekvencí mezi 0.008 Hz a 0.09Hz. Komponenty šumu CompCor v bílé hmotě a mozkomíšním moku byly vypočítané z průměrného BOLD signálu a největších hlavních komponent ortogonálních k průměru BOLD, parametrům pohybu a outlier skenům v rámci erodovaných segmentačních masek jednotlivých účastníků. Na základě počtu zahrnutých proměnných při odstranění šumu byly stupně volnosti signálu BOLD po odstranění šumu vyhodnoceny jako uspokojivé, pohybující se v rozmezí mezi 35,4 až 77,4 (průměrně 73,7) u všech participantů.

#### 2.3.1.6 Hodnocení kvality měření MRI a rs-fMRI

Kontrola kvality T1 a MB4 EPI měření byla provedena podle standardních postupů (Morfini et al., 2023). Strukturální data nevykazovaly žádné artefakty. Koregistrace T1 snímků se standardní MNI maskou byla provedena s přesností > 80 %. Po vizuální inspekci původních, předzpracovaných a odšuměných funkčních dat jsme vyloučili jednoho účastníka s BP, po zjištění systematického artefaktu v pravé dorzální frontální oblasti, který byl viditelný ve všech 700 skenech, a jedné zdravé kontroly kvůli nízkému počtu získaných funkčních skenů.

#### 2.3.1.7 Primární statistická analýza fc-MVPA a post hoc SBC

fc-MVPA byla provedena v programu CONN podle standardního postupu (Nieto-Castanon, 2022a). Do této části analýzy byli zahrnuti pouze účastníci s BP a DP, jelikož zahrnutí kontrolní skupiny by mohlo posunout výsledky směrem k největším rozdílům

mezi kontrolní skupinou a dvěma klinickými skupinami, které si mohou být navzájem podobnější.

Pomocí fc-MVPA se vypočítalo prvních 8 eigenpatterns charakterizujících hlavní osy heterogenity ve funkční konektivitě napříč subjekty. Z těchto eigenpatterns bylo odvozeno 8 odpovídajících prostorových map sestavených z eigenpattern skórů pro každého jednotlivého participanta. Eigenpatterns a eigenpattern skóry byly vypočteny individuálně pro každý jednotlivý "seed" voxel jako levé a pravé singulární vektory, pomocí singulární dekompozice (singular value decomposition - SVD, na úrovni skupiny) matice hodnot funkční konektivity mezi tímto "seed" voxelem a zbytku mozku (v matici byl jeden řádek pro každý voxel a sloupec pro každého participanta). Jednotlivé hodnoty funkční konektivity v uvedené matici byly vypočítané z bivariačních korelačních koeficientů časových řad BOLD signálů každého páru voxelů, stanoveny pomocí SVD z-skóru normalizovaného BOLD signálu (SVD na úrovni subjektu) s 64 komponentya pro každého participanta.

Skupinová analýza byla provedena pro každý voxel, přičemž jako závislá proměnná byla použita míra konektivity v každém voxelu a jako nezávislé proměnné srovnávané skupiny. Pro testování rozdílů mezi skupinami (kontrast DP > BP) jsme použili F-test (ANCOVA) napříč všemi osmi komponentami fc-MVPA, přičemž jsme porovnávali skóre komponent mezi oběma skupinami pro každý voxel. Následně byla pro výsledky na úrovni voxelů stanovena hladina signifikance $p < 0.001$ pro formování clusterů a na úrovni clusterů hladina p-FWE 0.05 jako korekce pro mnohočetné srovnávání. Věk, pohlaví a pohyb subjektů v MRI (FD - framewise displacement) byly použity jako kovariáty.

Pro odvození konkrétních vzorců funkční konektivity clusterů nalezených ve fc-MVPA byla provedena post hoc SBC analýza, přičemž fc-MVPA clustery byly použity jako výchozí seed oblasti. Míra funkční konektivity byla reprezentována Fisherovými transformovanými bivariačními korelačními koeficienty, vypočítanými pro seed oblasti a každý cílový voxel. Skupinová analýza byla provedena pro každý voxel, přičemž konektivita mezi seed oblastí a voxelem byla závislou proměnnou, skupina (BP, DP) nezávislou proměnnou a věk, pohlaví a FD byly zahrnuty jako kovariáty. Výsledky byly prahovány kombinací hladiny signifikance $p < 0{,}001$ na úrovni voxelů pro formování clusterů a hladiny signifikance p-FWE $< 0{,}05$ jako korekce pro mnohočetná srovnávaní pro velikost clusterů.

Oblasti identifikované ve fc-MVPA a následné SBC byly přiřazeny ke specifickým RSN pomocí anatomických atlasů zahrnutých v programu CONN (Harvard-Oxford kortikální atlas, https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases; Yeo atlas 7 sítí (Thomas Yeo et al., 2011).

#### 2.3.1.8 Sekundární statistická analýza

Sekundární analýza zkoumala, jak se rozdíly ve vzorcích funkční konektivity mezi pacienty s BP a DP identifikované pomocí fc-MVPA a následné SBC odrážejí v abnormální funkci při srovnání s kontrolními participanty. V sérii ROI-to-ROI analýz byly hodnoty funkční konektivity mezi oblastmi identifikovanými ve fc-MVPA a clustery identifikovanými následnou SBC porovnány párově mezi BP, DP a zdravými kontrolami. Míra funkční konektivity byla reprezentována Fisherovými transformovanými bivariačními korelačními koeficienty, odvozenými samostatně pro každou dvojici seed - ROI. Skupiny byly porovnávány párově se zahrnutými kovariátami pro věk, pohlaví a FD. Výsledky byly považovány za významné při $p < 0,05$ a pokud obstály v korekci FDR $< 0,05$ pro mnohočetná srovnání.

### 2.3.2 Výsledky fc-MVPA

#### 2.3.2.1 Participanti

Pacienti s DP a pacienti s BP se nelišili ve věku, pohlaví, FD, délce aktuální epizody (týdny) ani závažnosti deprese (skóre MADRS). Participanti s BP měli nižší věk při nástupu onemocnění, delší celkové trvání onemocnění, více DE, více celkových epizod (DE, mánie) a vyšší závažnost onemocnění (definováno počet epizod/trvání onemocnění) ve srovnání s účastníky s DP. Kontrolní participanti byli významně mladší a měli nižší FD než účastníci s DP a BP. Popis zkoumaných souborů je v Tabulce 10.

| | BP (n=41) | DP (n=40) | CON (n=63) | p hodnota |
|---|---|---|---|---|
| Věk (±SD) | 44,09 (±14) | 47,03 (±12,7) | 33,55 (±9,3) | BP vs DP <,32<br>BP vs CON <,001*<br>DP vs CON <,001* |
| Pohlaví, počet žen (%) | 24 (57%) | 25 (62%) | 41 (64%) | BP vs DP vs CON <0,77 |
| MADRS (Průměr ± SD) | 26,6 (± 4,58) | 27,77 (±2,97) | - | 0,179 |
| YMRS (Průměr ± SD) | 1,56 (± 2,58) | - | - | - |
| Věk onemocnění (Průměr ± SD) | 27,92 (±10,84) | 38,1 (±10,62) | - | 0,001* |
| Délka nemoci (roky) (Průměr ± SD) | 16,16(±9,65) | 8,49 (± 6,87) | - | 0,001* |
| Počet všech episod (Průměr ± SD) | 10,87 (±7,47) | 2,92 (±1,74) | - | 0,001* |
| Počet depresivních epizod (Průměr ± SD) | 7,73(±5,59} | 2,92(±1,74) | - | 0,001* |
| Současná epizoda v týdnech (Průměr ± SD) | 22,42 (±16,93) | 27,95 (±24,1) | - | 0,239 |
| Závažnost onemocnění (definováno jako počet epizod /trvání onemocnění) (Průměr ± SD) | 0,91 (±,84) | 0,57(± ,38) | - | 0,024* |
| Framewise displacement (Průměr ± SD) | 0,21 (±,10) | 0,17(±,09) | 0,13 (± ,05) | BP vs DP<0,091<br>BP vs CON<0,001*<br>DP vs CON<,104 |
| MS (počet) | 35 | 1 | - | - |
| AP (počet) | 30 | 1 | - | - |
| AD (počet) | 25 | 39 | - | - |

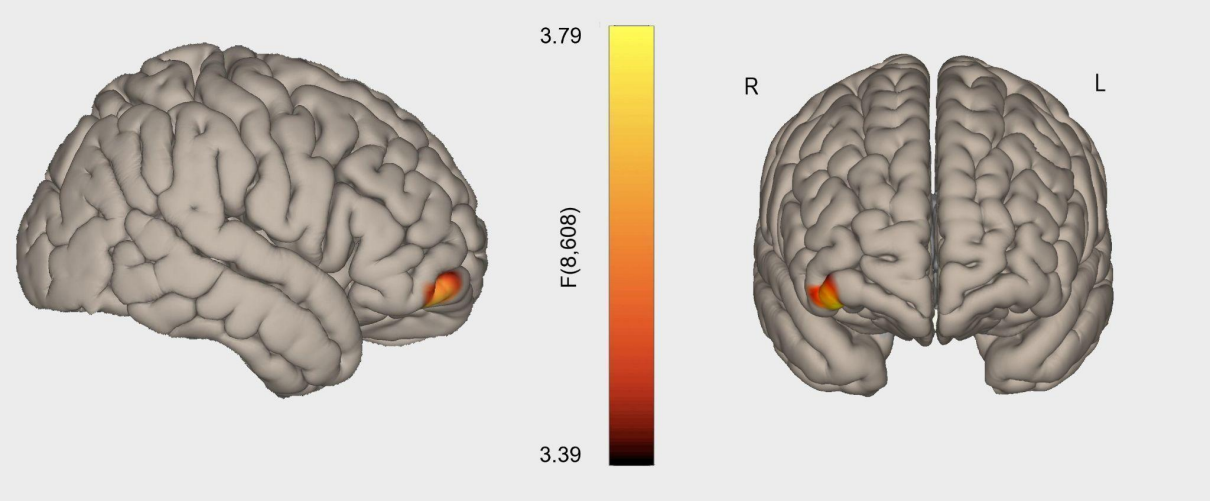
**Tabulka 10.** Demografické a klinické charakteristiky participantů. Zkratky: AD antidepresíva, AP antipsychotika, BP bipolární porucha, CON zdravé kontroly, DP depresivní porucha, MADRS Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, MS stabilizátory nálady, SD standardní odchylka, YMRS Young Mania Rating Scale. * signifikantní výsledky (t-test, Mann- Whitney U test, ANOVA anebo post hoc Tukey's HSD) Poznámka: uvedený stav medikace je před vysazením.

### 2.3.2.2 Primární výsledky Studie 2 - fc-MVPA a SBC

Fc-MVPA nalezla jeden cluster v pravém frontálním pólu se statisticky významně odlišnými vzorci funkční konektivity mezi pacienty s BP a pacienty s DP (Tabulka 11, Obrázek 6).

| Cluster (MNI x,y,z) | Velikost (voxely) | Velikost korigovaná p-FWE | Velikost korigovaná p-FDR | HO a AAL atlas | Brodmannova oblast | Funkční síť |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 40 52 -12 | 31 | 0,01488 | 0,00486 | Frontal pole right | Anterior prefrontal cortex - BA 47 | FPN |

**Tabulka 11.** Výslední cluster z fc-MVPA s použitím DP > BP kontrastu. Zkratky: AAL Automated Anatomic Labelling; BP bipolární porucha, DP depresivní porucha; FPN Frontoparietal Network; HO Harvard-Oxford; Montreal Neurological Institute (template atlas).

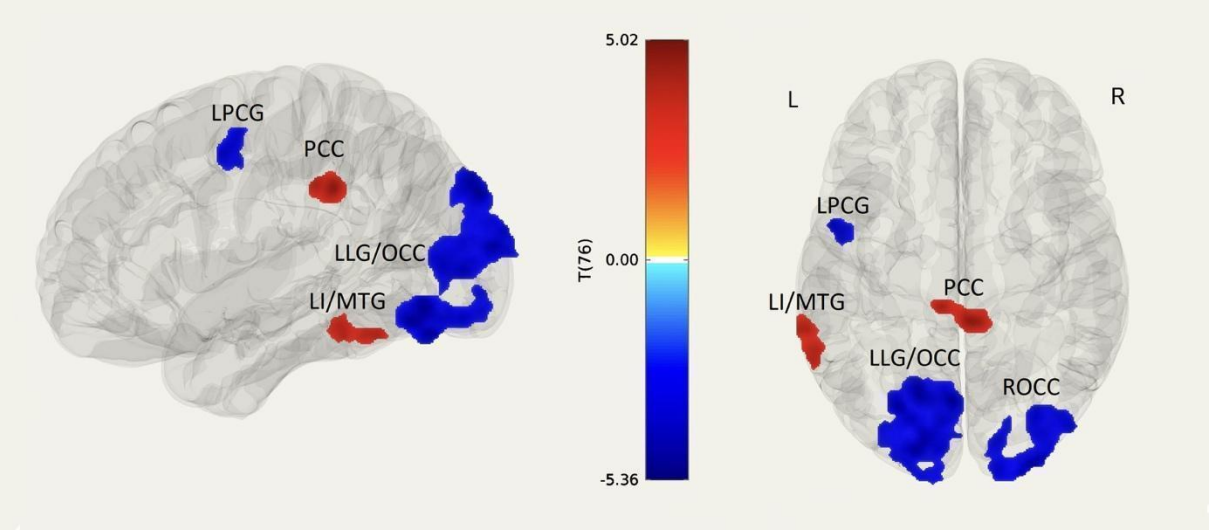



**Obrázek 6**. Laterální a frontální zobrazení výsledného clusteru z fc-MVPA - pravý frontální pól. Korekce: voxel level p<0,001, cluster level p-FWE<0,05.

Post hoc SBC analýza nalezla významně nižší funkční konektivitu mezi pravým frontálním pólem a levým linguálním 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 (Tabulka 12, Obrázek 7).

| Kontrast | Cluster (MNI x,y,z) | Velikost (voxely) | Velikost korigovaná p-FWE | Velikost korigovaná p-FDR | HO and AAL atlas | Brodmannaova oblast | Funkční síť |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BP>DP | **-4 -72 -8** | 1174 | 0,0000 | 0,0000 | L LG/OCC | L Primary/secondary/associative cortex - BA 17, 18, 19 | FPN/DMN/ Visual |
| | **+30 -98 +14** | 505 | 0,0000 | 0,0000 | R OCC | R Primary/secondary/associative cortex - BA 17, 18, 19 | Visual |
| | **-54 +02 +48** | 92 | 0,0420 | 0,0135 | L PCG | L Primary motor/premotor cortex - BA 4, 6 | SMN/FPN |
| DP>BP | **+04 -38 +34** | 170 | 0,0013 | 0,0007 | PCC | Dorsal Posterior Cingulate - BA 31 | DMN |
| | **-68 -42 -20** | 104 | 0,0238 | 0,0095 | L ITG/MTG | L Inferior temporal gyrus/Fusiform gyrus - BA 20, 37, | FPN/DMN |

**Tabulka 12.** SBC analýza - výsledky s použitím pravého frontálního pólu jako seed oblasti. Zkratky: AAL Automated Anatomic Labelling; BP bipolární porucha; DP depresivní porucha; DMN default mode network, FPN frontoparietal network; HO Harvard-Oxford; I/MTG inferior/middle temporal gyrus; L left; LG lingual gyrus; MNI Montreal Neurological Institute (template atlas); OCC occipital cortex; PCG precentral gyrus; PCC posterior cingulate cortex; SMN somatosensory network; Visual visual network.

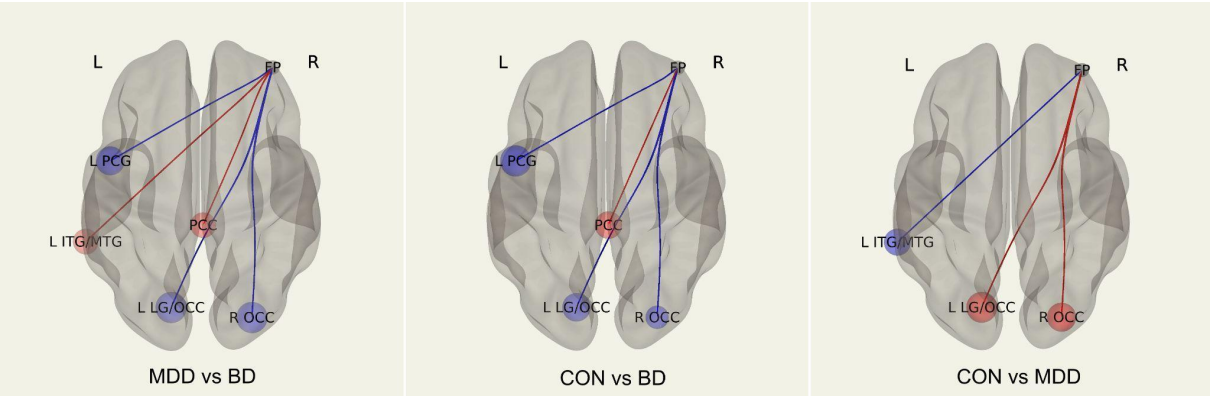



**Obrázek 7**. Výsledné clustery SBC analýzy při použití pravého frontálního pólu jako seed oblasti. Červená barva - vyšší konektivita mezi seed a clusterem u DP>BP. Modrá barva - vyšší konektivita mezi seed a clusterem u BP>DP. Signifikance na úrovni voxelu p<0,001; na úrovni clusteru p-FWE<0,05. Zkratky: 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.

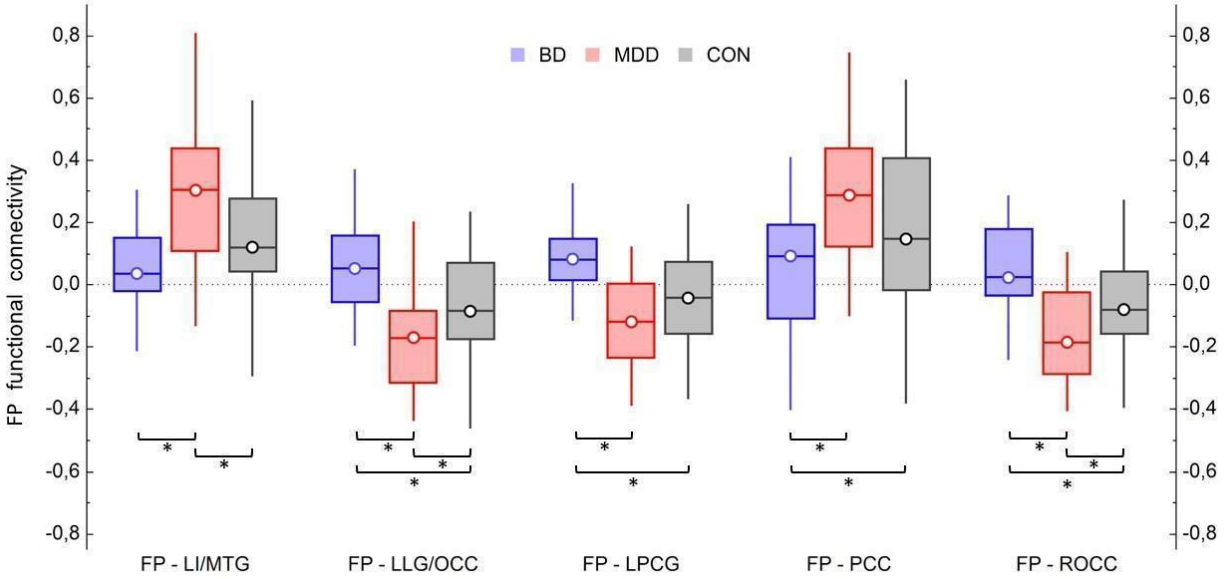
### 2.3.2.3 Sekundární výsledky Studie 2 - ROI-to-ROI

Analýza ROI-to-ROI porovnávala funkční konektivitu mezi pravým frontálním pólem a clustery identifikovanými v SBC analýze mezi pacienty s BP, pacienty s DP a kontrolními subjekty. Výsledky srovnání DP vs BP jsou totožné s výsledky SBC a jsou uvedeny z ilustračních důvodů (Obrázek 8, Obrázek 9).

Ve srovnání s pacienty s BP vykazovali kontrolní participanti zvýšenou funkční konektivitu mezi pravým frontálním pólem a posteriorním cingulárním kortexem (t(99) = 2,88, p-FDR = 0,0081, d = 0,58) a sníženou FC mezi pravým frontálním pólem a levým linguálním gyrem/okcipitálním kortexem (t(99) = -2,97, p-FDR = 0,0093, d = 0,60), pravým okcipitálním kortexem (t(99) = -2,47, p-FDR = 0,0189, d = 0,50) a levým precentrálním gyrem (t(99) = -3,21, p-FDR = 0,009, d = 0,65). Naopak, ve srovnání s pacienty s DP vykazovali kontrolní participanti zvýšenou konektivitu mezi pravým frontálním pólem a levým linguálním gyrem/okcipitálním kortexem (t(98) = 2,67, p-FDR = 0,0448, d = 0,54) a pravým okcipitálním kortexem (t(98) = 2,53, p-FDR = 0,0328, d = 0,51) a sníženou FC mezi pravým frontálním pólem a levým posteriorním dolním/ středním temporálním gyrem (t(98) = -2,37, p-FDR = 0,0325, d = 0,54). Porovnání jsou zobrazeny na Obrázku 8 a Obrázku 9, a korelační matice jsou uvedeny v Tabulce 13.




**Obrázek 8**. 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 MDD 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 9**. Rozdíly v konektivitě frontální pólu mezi BP, DP 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

| Kontrast (RFP seed) | Cílová ROI (MNI x, y, z) | Název cílové ROI | beta | T(76) | p-unc | p-FDR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DP>BP | -4 -72 -8 | LLG/OCC | -0,25 | -7,62 | 0,000000 | 0,000000 |
| | +30 -98 14 | ROCC | -0,21 | -6,61 | 0,000000 | 0,000000 |
| | -54 2 48 | LPCG | -0,19 | -5,99 | 0,000000 | 0,000000 |
| | -68 -42 -20 | LI/MTG | 0,23 | 5,40 | 0,000001 | 0,000001 |
| | +4 -38 34 | PCC | 0,26 | 5,38 | 0,000001 | 0,000001 |

**Tabulka 13.** Korelace mezi pravým frontálním pólem (MNI 40 -52 -12) a cílovou ROI, korigovanou pro věk, pohlaví a FD. Zkratky: BP bipolární porucha; CON zdravé kontroly; DP depresivní porucha; FD framewise displacement; LI/MTG left inferior/middle temporal gyrus; LLG/OCC left lingual gyrus/occipital cortex; MNI Montreal Neurological Institute (template atlas); PCG precentral gyrus; PCC posterior cingulate cortex; RFP right frontal pole; ROCC right occipital cortex; ROI region of interest.

| Kontrast (RFP seed) | Cílová ROI (MNI x, y, z) | Název cílové ROI | beta | T(99) | p-unc | p-FDR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CON>BP | -54 2 48 | LPCG | -0,11 | -3,21 | 0,001802 | 0,0090 |
| | -4 -72 -8 | LLG/OCC | -0,12 | -2,97 | 0,003742 | 0,0093 |
| | +4 -38 34 | PCC | 0,16 | 2,88 | 0,004884 | 0,0081 |
| | +30 -98 14 | ROCC | -0,10 | -2,47 | 0,015146 | 0,0189 |
| | -68 -42 -20 | LI/MTG | 0,08 | 1,82 | 0,072357 | 0,0723 |
| Kontrast (RFP seed) | Cílová ROI (MNI x, y, z) | Název cílové ROI | beta | T(98) | p-unc | p-FDR |
| CON>DP | -4 -72 -8 | LLG/OCC | 0,11 | 2,67 | 0,008975 | 0,0448 |
| | +30 -98 14 | ROCC | 0,11 | 2,53 | 0,013154 | 0,0328 |
| | -68 -42 -20 | LI/MTG | -0,13 | -2,37 | 0,019550 | 0,0325 |
| | -54 2 48 | LPCG | 0,06 | 1,63 | 0,107121 | 0,1339 |
| | +4 -38 34 | PCC | -0,07 | -1,20 | 0,234687 | 0,2346 |

**Tabulka 13 - pokračování.** Korelace mezi pravým frontálním pólem (MNI 40 -52 -12) a cílovou ROI, korigovanou pro věk, pohlaví a FD. Zkratky: BP bipolární porucha; CON zdravé kontroly; DP depresivní porucha; FD framewise displacement; LI/MTG left inferior/middle temporal gyrus; LLG/OCC left lingual gyrus/occipital cortex; MNI Montreal Neurological Institute (template atlas); PCG precentral gyrus; PCC posterior cingulate cortex; RFP right frontal pole; ROCC right occipital cortex; ROI region of interest.

### 2.3.3 Diskuze ke Studii 2

Hlavním cílem studie 2 bylo porovnat funkční konektivitu v rámci konektomu mozku u aktuálně depresivních pacientů s DP a BP pomocí multivariační metody fc-MVPA bez a priori definovaných oblastí zájmů či specifických hypotéz. Metoda zjistila, že funkční konektivita pravého frontálního pólu s levým temporálním gyrem, levým precentrálním gyrem, levým lingválním gyrem, okcipitálním kortexem a posteriorním cingulárním kortexem signifikantně odlišovala obě skupiny. Funkční konektivita pravého frontálního pólu by tak mohla představovat kandidátní klidový funkční neurozobrazovací vzorec či marker rozlišující BP a DP.

Část frontálního pólu identifikovaná v této studii (ventrální/laterální frontální pól) je asociovaná se zpracováním záměrů a plánů a bývá zapojená při vyhodnocování informací o podnětech, hodnotách a emocích (Orr et al., 2015). Zhlediska exekutivních funkcí bývá spojována se schopností přerušení a přesměrování činností k novým zdrojům odměn (Mansouri et al., 2015). Integruje také afektivní podněty z anteriorního cingulárního kortexu, které přepracovává v kognitivních reprezentacích (Lapate et al., 2022). Oblast je funkčně propojena s FPN (Moayedi et al., 2015), nicméně v různých studiích bývá považována za součást FPN i DMN (Buckner et al., 2008). Laterální frontální pól je tedy vysoce funkčně propojený hub na pomezí různých RSN podílející se na jejich regulaci. Dosavadní výzkum této funkčně bohaté oblasti v souvislosti s poruchami nálady je vzácný, nicméně naznačuje možné rozdíly mezi DP a BP: ve frontálním pólu bylo nalezeno vyšší zastoupení DA tranasportérů u DP oproti BP (Sekiguchi et al., 2023), snížená konektivita s rapheálním jádrem u DP (Anand et al., 2019), abnormity v génové expresi u BP (Medina et al., 2023), zvýšená aktivita během ruminace u DP (Katayama et al., 2019), zvýšená funkční konektivita v souvislosti s lézemi indukujícími manické příznaky (Cotovio et al., 2020), snížená konektivita s insulou u rezistentní DP (Fettes et al., 2018), a rozdílná konektivita mezi rezistentní DP a BP (Rai et al., 2022). Odlišné vzorce funkční konektivity frontálního pólu budou interpretovány nejdříve v rámci individuálních funkčních propojení a následně v kontextu konektivity v RSN.

Studie nalezla sníženou konektivitu mezi frontálním pólem a zadním cingulárním kortexem u pacientů s BP ve srovnání s DP pacienty a kontrolami. Zadní cingulární kortex jako posteriorní část DMN je spojován se sebereflektujícím myšlenkami, představivostí, epizodickou pamětí a v depresi zejména ruminacemi (Claeys et al., 2022; Davey et al., 2016; Leech & Sharp, 2014; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Zatímco anatomická propojenost s frontálním pólem je nejasná, funkční propojení bylo prokázáno (Leech et al., 2011; Parvizi et al., 2006). Méně známou funkcí frontálního pólu je regulace zaměření pozornosti (interní vs. externí), kdy se jeho aktivita mění se stavem nabuzení, a interakce s dalšími sítěmi tak může souviset s procesem sebeuvědomování (Gusnard & Raichle, 2001; Leech et al., 2011; Vogt & Laureys, 2005). Klinickým korelátem zachycené snížené konektivity frontálního pólu s posteriorním cingulárním kortexem by mohla být narušená

anebo snížená schopnost vyvažovat pozornost mezi externími a interními stavy u pacientů s BP. I když mezi DP a zdravými kontrolami nebyl rozdíl v konektivitě signifikantní, byl zachycen trend zvýšené konektivity u DP (Obrázek 9), což by mohlo mít dle recentní studie odraz ve zvýšeném zaobírání se sebou a depresivními ruminacemi (Katayama et al., 2019).

Dále byla nalezena zvýšená konektivita mezi frontálním pólem a levým inferiorním/středním temporálním gyrem u DP ve srovnání s BP a zdravými kontrolami. Tato oblast je s frontálním pólem propojena anatomicky i funkčně (Lin et al., 2020). Inferiorní temporální gyrus je spojován s vizuálním rozpoznáním objektů, rozhodováním a kontrolou impulsů a v literatuře bývá řazen k FPN (Herath et al., 2001; Ishai et al., 1999; J. Li & Kong, 2017). Střední temporální gyrus je spojován s epizodickou pamětí, automatickou regulací emocí a multimodální senzorickou integrací, a je považován za součást DMN (Christian et al., 2014; M. L. Phillips et al., 2008; Xu et al., 2019). Zvýšená konektivita mezi frontálním pólem a levým inferiorním/středním temporální gyrem může u pacientů s DP korespondovat s udržováním ruminací, ve smyslu vzpomínek a představ s odpovídajícím negativním afektem (Mısır et al., 2023; Zhu et al., 2022). Snížená konektivita u pacientů s BP ve srovnání s DP a s trendem ke snížení ve srovnání se zdravými kontrolami může naznačovat narušení koncentrace, iritabilitu a narušenou automatickou regulaci emocí (Lima et al., 2018; H.-X. Zhou et al., 2020).

Následující tři clustery vykazovaly negativní, tedy antikorelovanou konektivitu s frontálním pólem u pacientů s DP a kontrol, a mírnou pozitivní konektivitu u pacientů s BP (Obrázek 9). Antikorelace v rs-fMRI se interpretuje jako neefektivní synchronizace funkčně propojených oblastí (Chen et al., 2011), resp. jako výsledek synchronizace neuronální aktivity s heterogenní hemodynamickou odpovědí (průtok vs. objem krve (Goelman et al., 2014). Zde ji interpretujeme jako snížení propojení mezi funkčně propojenými oblastmi.

Mírná, ale signifikantně zvýšená konektivita mezi frontální pólem a precentrálním gyrem, součásti motorické sítě, byla nalezena u pacientů s BP. Identifikovaná část precentrálního gyru je zapojená do motorického plánování, které lze inhibovat a je oddělené od samotné

aktivity (Abe & Hanakawa, 2009; Cantisani et al., 2016). Frontální pól zprostředkovává předvídatelné sekvence událostí a je tak zapojen do plánování a regulace záměrných motorických aktů (Babiloni et al., 2008; Krueger et al., 2007). Zvýšená konektivita u BP může být kompenzační aktivitou související s psychomotorickým narušením, zejména při plánování pohybu (Cantisani et al., 2016); subtilními ("měkkými") neurologickými příznaky (Negash et al., 2004); a typickými příznaky u BP, jako je psychomotorická agitace, napětí a neschopnost uvolnění. Protože frontální pól a precentrální gyrus jsou součástí FPN, jejich zvýšená funkční konektivita by mohla odpovídat předchozím zjištěním o zvýšené konektivitě v rámci této sítě jako kompenzačnímu mechanismu zaměřenému na regulaci funkcí jiných narušených sítí (Harmer et al., 2002; Palejwala et al., 2021; Siegel-Ramsay et al., 2022). U DP a kontrol naznačuje srovnatelná snížená konektivita/antikorelace motorické sítě s frontálním pólem normální stav propojení.

Pacienti s BP měli zvýšenou konektivitu mezi frontálním pólem a levým lingválním/okcipitálním kortexem a pravým okcipitálním kortexem. Oblasti jsou součástí vizuální sítě a fronto-okcipitální sítě s funkčním i strukturálním propojením s prefrontálním kortexem (Moayedi et al., 2015; Orr et al., 2015; Palejwala et al., 2021). Zatímco obě jsou funkčně spojovány se zpracováním vizuálních informací, lingvální gyrus je asociován také s vizuální pozorností (Ishai et al., 1999), zpracováním tváří/empatií (Nomi et al., 2008), vizuální pamětí a emocemi (L. Zhang et al., 2016), včetně kontroly negativních emocí spojených s bolestivými událostmi (S.-N. Wu et al., 2020). Jelikož dle dosavadních výzkumů pacienti s BP vykazují v depresi zvýšení konektivity v rámci SN spojované s emoční dysregulací a roztržitostí, přičemž frontální pól má především regulatorní funkci, může mít jeho zvýšená konektivita s lingválním gyrem a okcipitálním kortexem kompenzatorní funkci (SIegel-Ramsay et al., 2022). Dalším vysvětlením může být sklon pacientů s BP k zaměření se na negativní podněty z okolí (Qiu et al., 2018a; Yeap et al., 2009). Snížená konektivita u pacientů s DP ve srovnání s pacienty s BP a kontrolami může naznačovat deficity vizuální pozornosti, sníženou responzivitu na vnější podněty a neschopnost odpoutat se od zaměření se na sebe (Siegel-Ramsay et al., 2022).

Mezi srovnávanými skupinami v rámci sekundárních analýz se objevily dva odlišné vzorce distribuce funkční konektivity pravého frontálního pólu (Obrázek 9):

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

Tento širší pohled 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 naznačovat větší zaměřením se na sebe, přetrvávající depresivní ruminace a obtíže s odpoutáním se od vnitřních stavů (Katayama et al., 2019). Naopak pacienti s BP vykazovali zvýšenou konektivitu mezi frontálním pólem (FPN) a motorickou a vizuální sítí. Tento vzorec může být spojen s přetrvávajícími psychomotorickými symptomy (Cantisani et al., 2016; Negash et al., 2004) a kompenzačními mechanismy proti distraktibilitě (Sigegel-Ramsey et al., 2022).

Studie nereplikovala nejčastější zjištění při srovnáních BP a DP, konkrétně rozdíly v konektivitě SN (Siegel-Ramsay et al., 2022). Příčinou může být fakt, že fc-MVPA počítala konektivitu na úrovni celého konektomu, nehodnotila tedy selektivně SN, její podčásti ani jiné oblasti stanovené a priori, a ve zkoumaném souboru mohly být nejvyšší rozdíly mezi skupinami právě v konektivitě frontálního pólu. Jiný důvod může spočívat ve srovnávaných klinických skupinách, konkrétně s vyšším zastoupením pacientů s DP rezistentní na léčbu. Všech 40 pacientů s DP mělo alespoň jeden neúspěšný léčebný pokus s adekvátní dávkou a délkou (první stupeň rezistence na léčbu podle a Thase a Rushe (1997)), 20 pacientů mělo dva neúspěšné pokusy (nejčastější definice rezistentní DP), případně 32, pokud by za druhou adekvátní léčbu počítali intervenci s neurostimulací (Gaynes et al., 2018). Přestože je rezistentní deprese méně studovaným podtypem DP, rozdíly ve funkční konektivitě mezi pacienty s rezistentní depresí a nerezistentní DP byly prokázány, byť převážně v DMN (Runia et al., 2022), a odlišné zastoupení pacientů s rezistentní DP tak může být jedním z vysvětlení pro heterogenní nálezy v některých RSN v předchozích studiích. Jedna linie výzkumů naznačuje, že rezistentní deprese je na

pomezí BP a DP a z pohledu bipolární diatézy může být dokonce bližší k BP než DP (Perugi et al., 2019; Sharma et al., 2005). Pouze jedna předchozí studie porovnávala aktuálně depresivní pacienty s rezistencí na léčbu s euthymními pacienty s BP a euthymními pacienty s DP; a není bez zajímavosti, že tato studie také nalezla rozdíly v konektivitě frontálního pólu mezi pacienty s BP a rezistentní depresí (Rai et al., 2022). Jelikož lze minimálně u poloviny pacientů s DP v našem souboru označit jejich depresi za rezistentní, negativní nález v SN by mohl být vysvětlen významným překryvem či podobností v konektivitě SN u pacientů s BP a pacientů s rezistentní depresí. Zvýšená konektivita uvnitř SN, která byla v předchozích studiích typickým nálezem u BP, je spojována s emoční dysregulací a narušeným zpracováním emocí, odměny, a interocepce potřebných pro přiměřenou regulaci/přepínání mezi DMN a FPN. V tomto ohledu mohou být projevy BP a rezistentní deprese podobné a nálezy mohou odpovídat symptomům jako jsou dysregulace emoční kontroly, vnitřní napětí a úzkost, pocity inhibice, tíhy, tělesné únavy a pomalejší myšlení (Fierro et al., 2016; Perlis et al., 2006; Yang et al., 2021).

Studie nicméně nebyla a priori navržena k hodnocení rezistence a interpretace je tak spekulativní. Kromě toho existuje několik kritérií pro léčebnou rezistenci, přičemž plný konsenzus dosud nebyl dosažen (Howes et al., 2022) .

Studie má několik limitací, které mohly ovlivnit výsledky. První je velikost zkoumaných souborů, které jsou spíše malé pro vyvozování silnějších závěrů. Klinické skupiny se lišily v některých charakteristikách, které jsou nicméně obtížně kontrolovatelné. Zatímco byly skupiny dobře vyvážené věkem, pohlavím a závažností deprese, participanti s BP měli nižší věk nástupu onemocnění, více epizod, delší trvání a závažnost nemoci a také vykazovali větší pohyb v MRI. Navíc kontrolní skupina měla vyšší počet participantů a signifikantně nižší věk a pohyb v MRI.

Další limitací představuje proces zařazování pacientů do klinických skupin. Jelikož data rs-fMRI pocházela od subjektů, kteří se účastnili dvou samostatných randomizovaných klinických studií (RCT), výběrová kritéria nebyla definována prospektivně. Obě RCT nicméně použily téměř identické zařazovací/vylučovací kritéria, což poskytlo dobrou srovnatelnost účastníků a robustnost výsledků. Zatímco dobrá srovnatelnost zvýšila

interní validitu, přinesla také potenciální omezení externí validity: použití identických kritérií může omezit zobecnění výsledků na širší klinickou populaci, protože vybraní účastníci nemusí plně reprezentovat rozmanitost pozorovanou v reálných podmínkách. Navíc retrospektivní definice klinických skupin mohla vést k výběrovému zkreslení, což mohlo ovlivnit použitelnost výsledků na širší klinické a komunitní soubory. Tyto úvahy jsou zásadní pro interpretaci výsledků a navrhování budoucích studií, aby bylo zajištěno reprezentativnější složení souboru.
Další limitací je možný vliv různé medikace před zařazením do studie. Navíc, zatímco obě skupiny podstoupily u antidepresivní léčby shodnou vymývací periodu před skenováním, účastníci v BP skupině užívali z etických a klinických důvodů stabilizátory nálady i během studie, a tedy i MRI vyšetření.

## 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 použily 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 studií přímo srovnávajících aktivitu depresivních pacientů s BP a DP. Do meta-analýzy byly zařazeny pouze studie neomezující analýzu na konkrétní oblasti mozku a které zahrnovaly pouze studie přímo srovnávající depresivní a nepsychotické pacienty s BP I a DP. Striktní výběr vedl k poklesu zařazených studií, ale také zvýšení interní validity výsledků. Jelikož byla zvolena přísná statistická kritéria, je pravděpodobné že se jedná o nenáhodnou konvergenci studií a nález může být potenciálním markerem odlišující obě poruchy.
Studie 1 identifikovala vyšší klidovou aktivitu v levé insule (a claustru) u DP ve srovnání s BP. I když je nezbytné nález dále ověřit, je v souladu s předešlými výzkumy nacházejícími zvýšenou aktivitu insuly i její konektivity s DMN u DP ve srovnání s BP, a současně s nálezy snížené konektivity insuly s FPN a DMN u BP proti DP.

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. V kontextu výzkumů RSN její zvýšená aktivita 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.

Zvýšená aktivita insuly u DP může být důsledkem dysregulace monoaminových systémů souvisejících s aberanntní konektivitou u RSN. U DP byla zachycena nižší konektivita rapheálních jáder s insulou ve srovnání s BP (Anand et al., 2019; S. Han et al., 2019). V insule převládající inhibiční 5HT1 receptory tak mohou být méně agonizovány (Ju et al., 2020), což může odpovídat její zvýšené aktivitě, a následně zvýšené konektivitě s DMN. Další recentní studie zjistily, že spíše DMN reguluje 5HT– a DA-nergní jádra, než opačně (de la Cruz et al., 2021), přičemž u DP byla zjištěna snížená konektivita s těmito jádry (Y. Zhang et al., 2023). Může se tedy jednat o aberentní cyklus snížené inhibice insuly, její zvýšené konektivity s DMN a následné zvýšené vnitrosíťové konektivitě v DMN, která zpětně nedostatečně reguluje 5HT– a DA-nergní jádra. Tento cyklus konektivity by bylo vhodné ověřit pomocí kauzálních modelů, např. dle studie de la Cruz et al. (2020), u depresivních pacientů s DP i BP, u kterých byla nacházena spíše nižší aktivita insuly a její vyšší konektivita s 5HT-nergními jádry (Han et al., 2019).

Studie 2 je první aplikací nové metody fc-MVPA zaměřené na zkoumání vzorců funkční konektivity odlišující pacienty s BP a DP v depresi. Hlavní předností metody je hodnocení funkční konektivity na úrovni celého konektomu, s důrazem na nacházení největších meziskupinových rozdílů. Při srovnávání skupin může identifikovat nové, dosud opomíjené oblasti a jejich mapy funkční konektivity, které nicméně, vzhledem k její explorační povaze, vyžadují prověření v následujících výzkumech.

Studie 2 nalezla mezi skupinami odlišné vzorce funkční konektivity mezi pravým frontálním pólem a levým temporálním gyrem, levým precentrálním gyrem, levým lingválním gyrem, okcipitálním kortexem a posteriorním cingulárním kortexem. Studie naopak nereplikovala nejčastěji reportované rozdíly v SN mezi DP a BP, přičemž vysvětlením může být specifikum výpočetních postupů fc-MVPA, 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 pacienti s DP ve srovnání s pacienty s BP a zdravými jedinci mají zvýšenou konektivitu mezi frontálním pólem a DMN, v předešlých studiích spojované s vyšší mírou depresivních symptomů a ruminacemi. Dle druhého vzorce mají zase pacienti s BP zvýšenou konektivitu mezi frontálním pólem a motorickou a vizuální sítí, což by mohlo na základě předešlých výzkumů vysvětlovat psychomotorické symptomy a kompenzační hyperkonektivitu FPN proti distraktibilitě BP. Konektivitu frontálního pólu je vhodné porovnat v navazující SBC studii na nezávislém souboru depresivních pacientů s BP a DP. I když frontální pól má pravděpodobně regulatorní funkci, v dalším kroku by mělo následovat ověření směrovosti propojení mezi touto oblastí a nalezenými oblastmi kauzálními modely efektivní konektivity (Deshpande et al., 2009; Friston, 2011). Jelikož předešlé studie našli v pravém frontálním pólu zvýšení DA transportérů u DP ve srovnání BP (Sekiguchi et al., 2023), a zároveň její niží konektivitu s 5HT-nergními jádry u DP (Anand et al., 2019), v kontextu hypodopaminergní teorie bipolární deprese je vhodné porovnat konektivitu frontálního pólu s mezolimibickými strukturami, a jádry ventrálního tegmenta a mozkového kmene mezi oběma poruchami.

Po ověření nálezů pomocí rozsáhlejších studií jsou aktivita/konektivita insuly a konektivita frontálního pólu vhodnými kandidáty jako parametry pro klasifikační studie využívající strojové učení (Bondi et al., 2023). Rozdíly srovnávacích neurozobrazovacích studií obvykle nedosáhnou velikost efektu d > 1.5 potřebnou ke stanovení biomarkeru (Castellanos et al., 2013), přičemž metody strojového učení pomocí multivariačních postupů tento problém obvykle překonávají (Haller et al., 2014). Zatímco konektivita insuly byla za podobným účelem na malém vzorku BP a DP pacientů testovaná (H. Yu et al., 2020), vzorce konektivity frontálního pólu jsou s d v rozpětí 1.1 - 1.5 v naší studii 2 v případě ověření metody a nálezu obzvlášť vhodnými kandidáty pro klasifikační studie.

Mezi studiemi není přímý průnik nálezů. Možným důvodem je metodologická rozdílnost: ALE meta-analýza zahrnuje již publikované explorační studie hledající rozdíly v lokální aktivitě či synchronizaci, zatímco fc-MVPA zkoumá rozdíly ve vzorcích funkční konektivity pro každý voxel na úrovni celého konektomu. Dalším důvodem může být nízký počet participantů a rozdílnost souboru zařazených participantů ve fc-MVPA a souborů participantů zahrnutých do meta-analýzy. A konečně, nálezy mohou odrážet odlišné aspekty dysregulace klidových sítí u obou poruch.

# 3 Závěr

Disertační práce předkládá výsledky dvou studií, které odlišnými postupy sledovaly společný cíl identikovat rozdíly v klidové funkční aktivitě a konektivitě měřené rs-fMRI mezi depresivními pacienty s bipolární a depresivní poruchou. 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. Tento nález převážně koresponduje s dosavadním výzkumem a lze jej i přes nezbytnost ověření dalšími studiemi zařadit mezi možné kandidáty na neurozobrazovací vzorec odlišující obě poruchy. Originální studie na vlastním souboru pacientů s BP a DP naopak identifikovala jako nejvíce diskrimunující obě poruchy konektivitu pravého fronálního pólu s řadou oblastí, což je nález v dosavadních studích reportovaný jen u specifických subpopulací pacientů (rezistentní DP vs BP) nebo u jiných duševních onemocněních (např. schizofrenie) (Snelleksz et al., 2022; Y. Zhou et al., 2015). Pro zhodnocení přínosu našich výsledků a jejich zasazení do širšího kontextu funkčně neurozobrazovacícho výzkumu rozdílů deprese u DP a BP je nezbytný navazující výzkum, který lze vztáhnout ke třem okruhům: nálezům uvedených studií, použitým metodám, a designu rs-fMRI studií:

**Nálezy studií:** Pro zhodnocení diskriminačního/diagnistického potenciálu našich nálezů (rozdíl v aktivitě/konektivitě insuly a konektivitě frontálního pólu) jsou nezbytné další, rozsáhlejší, nejlépe multicentrické studie s jednotnou metodikou náboru subjektů i analytických postupů nebo sumární analýza zdrojových dat měření z existujících a probíhajících studií. Ani tento přístup nemusí nicméně nabídnout jednoduchý parametr aktivity či konektivity dosahující dostatečné velikosti efektu ($d>1,5$) potřebné ke stanovení biomarkeru (Castellanos et al., 2013). Tento problém by ovšem mohly, při dostatečném rozsahu dat získaných uvedenými postupy, překonat metody strojového učení pomocí multivariačních postupů s následným ověřením na nezávislých zaslepených souborech k určení přesnosti, senzitivity a specificity pro stanovení správné diagnózy (BP vs DP).
S ohledem k dosavadním nálezům v konektivitě mezi insulou, DMN a rapheálními jádry u DP by bylo rovněž vhodné ověřit její směrovost pomocí kauzálních modelů u depresivních pacientů s DP i BP.

V kontextu hypodopaminergní teorie bipolární deprese je také vhodné mezi poruchami porovnat konektivitu, včetně její směrovosti, frontálního pólu s mezolimibickými 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 (Lankappa, 2019; J. J. Taylor et al., 2021; 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).

**Metodologické aspekty:** Budoucí meta-analýzy by měly být provedeny na větším počtu zahrnutých experimentů a s větším počtem participantů. Meta-analýza v této práci zahrnovala studie do srpna 2020, v mezidobí byly publikovány další studie, které v současnosti evidujeme za účelem provedení navazující meta-analýzy. Rovněž je žádoucí provést srovnávací mega-analýzu na původních datech, která dosud chybí. U fc-MVPA je zapotřebí dalších studií na větších souborech s prospektivně definovanými výzkumnými skupinami. Účelem je potvrzení nálezu, spolehlivosti fc-MVPA a také možnost identifikovat další odlišující vzorce funkční konektivity, které mohly být přehlédnuty z důvodu počtu či specifičnosti participantů ve Studii 2.

**Design rs-fMRI studií:** Rozmanitost nálezů neurozobrazovacích studií může souviset vedle použití rozdílných metod také s klinickou heterogenitou participantů (Hafeman et al., 2012; Kavroulakis et al., 2021; Runia et al., 2022) . Preciznost nálezů rs-fMRI studií by se zvýšila jemnější fenotypizací participantů zařazených do srovnávacích studií do kohort podle podle charakteristik jako jsou věk v době vyšetření, věk nástupu onemocnění, počet epizod, medikace, rezistence na léčbu, či přítomnost psychózy. Nejvýraznějším posunem při hledání rozlišujících biomarkerů depresivních epizod by byly prospektivní studie s kohortami pacientů s naměřeným rs-fMRI během první depresivní epizody sledované po dostatečně dlouhou dobu (>10 let), přičemž funkční data by se hodnotila zpětně podle rekurence DE či konverze do BP (výskyt manické epizody v následném sledování).

# 4 Souhrn

Práce se zaměřila na neurobiologické rozdíly mezi pacienty s DP a BP v depresi zachycené v rs-fMRI. Obě poruchy jsou v depresivní fázi obtížně rozlišitelné a vyžadují odlišnou léčbu. První část disertace shrnuje klinické, epidemiologické a hlavní neurobiologické rozdíly mezi poruchami, s důrazem na klidovou fMRI. Druhá navazující experimentální část práce představila výsledky dvou rs-fMRI studií srovnávající pacienty s BP a DP v depresivní epizodě pomocí dvou rozdílných přístupů: meta-analýzy studií metodou ALE zahrnující studie srovnávající skupiny pacientů s BP a DP v depresivní epizodě; a rs-fMRI studii srovnávající pacienty s BP a DP v depresivní epizodě a kontrolní participanty s využitím explorační fc-MVPA. ALE meta-analýza nalezla vyšší funkční aktivitu v levé insule a claustru u pacientů s DP ve srovnání s BP, která může odrážet zvýšený vstup negativních emocí a interoceptivních podnětů do salience vedoucí k negativním kognitivním zkreslením, depresivním ruminacím a zaobírání se tělesnými vjemy. Fc-MVPA studie nalezla odlišné vzorce funkční konektivity v pravém frontálním pólů u pacientů s BP a DP v depresi. Pacienti s BP vykazovali zvýšenou konektivitu mezi frontálním pólem a motorickou a vizuální sítí, které mohou odrážet psychomotorické symptomy a zvýšenou frontoparietální konektivitu plnící kompenzační funkci proti distraktabilitě. Pacienti s DP měli vyšší konektivitu mezi frontálním pólem a DMN, která může odrážet přetrvávají zaměření se na vnitřní procesy a depresivní ruminaci. Nálezy jsou částečně souladu s předchozími zjištěními o narušení RSN u těchto poruch, a aktivita insuly i konektivita frontálního pólu jsou 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. Both disorders are difficult to distinguish in their depressive phases and require different treatments. The first part of the dissertation summarizes clinical, epidemiological, and major neurobiological differences between the disorders, with a focus on rs-fMRI. The second, experimental part of the dissertation presents the results of two rs-fMRI studies comparing patients with BD and MDD in depressive episodes using two distinct approaches: An ALE meta-analysis of studies comparing groups of patients with BD and MDD during depressive episodes; and an rs-fMRI study comparing depressed patients with BD, MDD, and healthy controls using exploratory fc-MVPA. The ALE meta-analysis found higher functional activity in the left insula and claustrum in MDD patients, interpreted as increased input of negative emotions and interoceptive stimuli into the salience network. This may correspond with clinically observed negative cognitive bias, depressive rumination, and focus on bodily sensations. The fc-MVPA study identified distinct patterns of functional connectivity in the right frontal pole in BD and MDD patients during depressive episodes. BD patients showed increased connectivity between the frontal pole and motor and visual networks, which are associated with psychomotor symptoms and heightened compensatory frontoparietal FC to counter distractibility. In contrast, MDD patients exhibited higher connectivity between the frontal pole and the DMN, corresponding to sustained self-focus and depressive rumination. The findings are partially in line with studies reporting impaired function of RSN in MDD and BD, and both the activity in insula and the frontal pole functional connectivity are promising candidates for further research into neurobiological differences between the disorders.

# 6 Literatura


1. Abbott, C., Juarez, M., White, T., Gollub, R. L., Pearlson, G. D., Bustillo, J., Lauriello, J., Ho, B., Bockholt, H. J., & Clark, V. P. (2011). Antipsychotic dose and diminished neural modulation: a multi-site fMRI study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *35*(2), 473–482.
2. Abe, M., & Hanakawa, T. (2009). Functional coupling underlying motor and cognitive functions of the dorsal premotor cortex. *Behavioural Brain Research*, *198*(1), 13–23. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.10.046
3. Alcaro, A., Panksepp, J., Witczak, J., Hayes, D. J., & Northoff, G. (2010). Is subcortical–cortical midline activity in depression mediated by glutamate and GABA? A cross-species translational approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(4), 592–605.
4. Ambrosi, E., Arciniegas, D. B., Madan, A., Curtis, K. N., Patriquin, M. A., Jorge, R. E., Spalletta, G., Fowler, J. C., Frueh, B. C., & Salas, R. (2017). Insula and amygdala resting-state functional connectivity differentiate bipolar from unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *136*(1), 129–139. https://doi.org/10.1111/acps.12724
5. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Roč. 5, Číslo 5). American psychiatric association Washington, DC.
6. Anand, A., Jones, S. E., Lowe, M., Karne, H., & Koirala, P. (2019). Resting state functional connectivity of dorsal raphe nucleus and ventral tegmental area in medication-free young adults with major depression. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 765.
7. Andersson, J. L. R., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., & Friston, K. (2001). Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage*, *13*(5), 903–919.
8. Angelescu, I., Brugger, S. P., Borgan, F., Kaar, S. J., & Howes, O. D. (2021). The magnitude and variability of brain structural alterations in bipolar disorder: a double meta-analysis of 5534 patients and 6651 healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, *291*, 171–176.
9. Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, *38*(1), 95–113.
10. Ashok, A. H., Marques, T. R., Jauhar, S., Nour, M. M., Goodwin, G. M., Young, A. H., & Howes, O. D. (2017). The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Molecular psychiatry*, *22*(5), 666–679.

11. Avery, J. A., Drevets, W. C., Moseman, S. E., Bodurka, J., Barcalow, J. C., & Simmons, W. K. (2014). Major depressive disorder is associated with abnormal interoceptive activity and functional connectivity in the insula. *Biological psychiatry*, *76*(3), 258–266.
12. Babiloni, C., Vecchio, F., Bares, M., Brazdil, M., Nestrasil, I., Eusebi, F., Maria Rossini, P., & Rektor, I. (2008). Functional coupling between anterior prefrontal cortex (BA10) and hand muscle contraction during intentional and imitative motor acts. *NeuroImage*, *39*(3), 1314–1323. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.043
13. Baca-Garcia, E., Perez-Rodriguez, M. M., Basurte-Villamor, I., López-Castromán, J., Fernandez del Moral, A. L., Jimenez-Arriero, M. A., Gronzalez de Rivera, J. L., Saiz-Ruiz, J., Leiva-Murillo, J. M., De Prado-Cumplido, M., Santiago-Mozos, R., Artés-Rodríguez, A., Oquendo, M. A., & De Leon, J. (2007). Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice: a prospective cohort study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *115*(6), 473–480. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00984.x
14. Badner, J. A., Koller, D., Foroud, T., Edenberg, H., Nurnberger, J. I., Zandi, P. P., Willour, V. L., McMahon, F. J., Potash, J. B., & Hamshere, M. (2012). Genome-wide linkage analysis of 972 bipolar pedigrees using single-nucleotide polymorphisms. *Molecular psychiatry*, *17*(8), 818–826.
15. Bahji, A., Ermacora, D., Stephenson, C., Hawken, E. R., & Vazquez, G. (2020). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of affective disorders*, *269*, 154–184.
16. Bach, M., Laun, F. B., Leemans, A., Tax, C. M. W., Biessels, G. J., Stieltjes, B., & Maier-Hein, K. H. (2014). Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *Neuroimage*, *100*, 358–369.
17. Baldessarini, R. J., Faedda, G. L., Offidani, E., Vázquez, G. H., Marangoni, C., Serra, G., & Tondo, L. (2013). Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review. *Journal of Affective Disorders*, *148*(1), 129–135. https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.033
18. Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vázquez, G. H., Undurraga, J., Bolzani, L., Yildiz, A., Khalsa, H.-M. K., Lai, M., Lepri, B., & Lolich, M. (2012). Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry*, *11*(1), 40–46.
19. Bearden, C. E., Thompson, P. M., Dalwani, M., Hayashi, K. M., Lee, A. D., Nicoletti, M., Trakhtenbroit, M., Glahn, D. C., Brambilla, P., & Sassi, R. B. (2007). Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biological psychiatry*, *62*(1), 7–16.

20. Bech, P., Allerup, P., Gram, L. F., Reisby, N., Rosenberg, R., Jacobsen, O., & Nagy, A. (1981). The Hamilton Depression Scale: evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *63*(3), 290–299.
21. Bechdolf, A., Wood, S. J., Nelson, B., Velakoulis, D., Yücel, M., Takahashi, T., Yung, A. R., Berk, M., Wong, M. T., & Pantelis, C. (2012). Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *201*(1), 34–39.
22. Belleau, E. L., Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2019). The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. *Biological psychiatry*, *85*(6), 443–453.
23. Benedetti, F., Yeh, P.-H., Bellani, M., Radaelli, D., Nicoletti, M. A., Poletti, S., Falini, A., Dallaspezia, S., Colombo, C., & Scotti, G. (2011). Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. *Biological psychiatry*, *69*(4), 309–317.
24. Bernstein, H.-G., Ortmann, A., Dobrowolny, H., Steiner, J., Brisch, R., Gos, T., & Bogerts, B. (2016). Bilaterally reduced claustral volumes in schizophrenia and major depressive disorder: a morphometric postmortem study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *266*, 25–33.
25. Berrios, G. E., & Hauser, R. (1988). The early development of Kraepelin's ideas on classification: a conceptual history. *Psychological medicine*, *18*(4), 813–821.
26. Biazus, T. B., Beraldi, G. H., Tokeshi, L., Rotenberg, L. de S., Dragioti, E., Carvalho, A. F., Solmi, M., & Lafer, B. (2023). All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, *28*(6), 2508–2524.
27. Biswal, B. B. (2012). Resting state fMRI: a personal history. *Neuroimage*, *62*(2), 938–944.
28. Bolton, S., Warner, J., Harriss, E., Geddes, J., & Saunders, K. E. A. (2021). Bipolar disorder: trimodal age-at-onset distribution. *Bipolar disorders*, *23*(4), 341–356.
29. Bondi, E., Maggioni, E., Brambilla, P., & Delvecchio, G. (2023). A systematic review on the potential use of machine learning to classify major depressive disorder from healthy controls using resting state fMRI measures. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *144*, 104972.
30. Border, R., Johnson, E. C., Evans, L. M., Smolen, A., Berley, N., Sullivan, P. F., & Keller, M. C. (2019). No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. *American Journal of Psychiatry*, *176*(5), 376–387.

31. Brady Jr, R. O., Tandon, N., Masters, G. A., Margolis, A., Cohen, B. M., Keshavan, M., & Öngür, D. (2017). Differential brain network activity across mood states in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, *207*, 367–376.
32. Breen, G., Webb, B. T., Butler, A. W., Van Den Oord, E. J. C. G., Tozzi, F., Craddock, N., Gill, M., Korszun, A., Maier, W., & Middleton, L. (2011). A genome-wide significant linkage for severe depression on chromosome 3: the depression network study. *American Journal of Psychiatry*, *168*(8), 840–847.
33. Brown, M., Worrell, C., & Pariante, C. M. (2021). Inflammation and early life stress: An updated review of childhood trauma and inflammatory markers in adulthood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *211*, 173291.
34. Brugue, E., & Vieta, E. (2007). Atypical antipsychotics in bipolar depression: neurobiological basis and clinical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(1), 275–282.
35. Brunoni, A. R., Supasitthumrong, T., Teixeira, A. L., Vieira, E. L. M., Gattaz, W. F., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Lafer, B., Berk, M., & Carvalho, A. F. (2020). Differences in the immune-inflammatory profiles of unipolar and bipolar depression. *Journal of affective disorders*, *262*, 8–15.
36. Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The Brain's Default Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*(1), 1–38. https://doi.org/10.1196/annals.1440.011
37. Bürger, C., Redlich, R., Grotegerd, D., Meinert, S., Dohm, K., Schneider, I., Zaremba, D., Förster, K., Alferink, J., & Bölte, J. (2017). Differential abnormal pattern of anterior cingulate gyrus activation in unipolar and bipolar depression: an fMRI and pattern classification approach. *Neuropsychopharmacology*, *42*(7), 1399–1408.
38. Button, K. S., Ioannidis, J. P. A., Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S. J., & Munafò, M. R. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature reviews neuroscience*, *14*(5), 365–376.
39. Byun, J.-I., Cha, K. S., Kim, M., Lee, W.-J., Lee, H. S., Sunwoo, J.-S., Shin, J.-W., Kim, T.-J., Moon, J., & Lee, S.-T. (2021). Altered insular functional connectivity in isolated REM sleep behavior disorder: A data-driven functional MRI study. *Sleep Medicine*, *79*, 88–93.
40. Calesella, F., Colombo, F., Bravi, B., Fortaner-Uyà, L., Monopoli, C., Poletti, S., Tassi, E., Maggioni, E., Brambilla, P., & Colombo, C. (2024). A machine learning pipeline for efficient differentiation between bipolar and major depressive disorder based on multimodal structural neuroimaging. *Neuroscience Applied*, *3*, 103931.

41. Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human brain mapping*, *14*(3), 140–151.
42. Cantisani, A., Stegmayer, K., Bracht, T., Federspiel, A., Wiest, R., Horn, H., Müller, T. J., Schneider, C., Höfle, O., Strik, W., & Walther, S. (2016). Distinct resting-state perfusion patterns underlie psychomotor retardation in unipolar vs. bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *134*(4), 329–338. https://doi.org/10.1111/acps.12625
43. Castellanos, F. X., Di Martino, A., Craddock, R. C., Mehta, A. D., & Milham, M. P. (2013). Clinical applications of the functional connectome. *Neuroimage*, *80*, 527–540.
44. Catani, M., & Ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, *128*(10), 2224–2239.
45. Claeys, E. H. I., Mantingh, T., Morrens, M., Yalin, N., & Stokes, P. R. A. (2022). Resting-state fMRI in depressive and (hypo)manic mood states in bipolar disorders: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *113*, 110465. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110465
46. Correa, R., Akiskal, H., Gilmer, W., Nierenberg, A. A., Trivedi, M., & Zisook, S. (2010). Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *Journal of affective disorders*, *127*(1–3), 10–18.
47. Cotovio, G., Talmasov, D., Barahona-Corrêa, J. B., Hsu, J., Senova, S., Ribeiro, R., Soussand, L., Velosa, A., e Silva, V. C., & Rost, N. (2020). Mapping mania symptoms based on focal brain damage. *The Journal of clinical investigation*, *130*(10), 5209–5222.
48. Cousins, D. A., Butts, K., & Young, A. H. (2009). The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *11*(8), 787–806.
49. Craddock, N. (2007). Genetics of bipolar disorder. In *Bipolar Disorders* (s. 247–264). CRC Press.
50. Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature reviews neuroscience*, *3*(8), 655–666.
51. Craig, A. D. (2009). How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nature reviews neuroscience*, *10*(1), 59–70.
52. Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature neuroscience*, *7*(2), 189–195.

53. Daban, C., Martinez-Aran, A., Cruz, N., & Vieta, E. (2008). Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *Journal of affective disorders*, *110*(1–2), 1–15.
54. Damasio, A. (2003). Feelings of emotion and the self. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1001*(1), 253–261.
55. Dantzer, R. (2018). Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiological reviews*, *98*(1), 477–504.
56. Davey, C. G., Pujol, J., & Harrison, B. J. (2016). Mapping the self in the brain's default mode network. *NeuroImage*, *132*, 390–397. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.022
57. De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews neuroscience*, *6*(6), 463–475.
58. 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.
59. de Quevedo, J. L., Carvalho, A. F., & Vieta, E. (2020). *Neurobiology of bipolar disorder: road to novel therapeutics*. Academic Press.
60. de Quevedo, J. L., Carvalho, A. F., & Zarate, C. A. (2019). *Neurobiology of depression: road to novel therapeutics*. Academic Press.
61. Decker, H. S. (2007). How kraepelinian was Kraepelin? How kraepelinian are the neo-Kraepelinians?—from Emil Kraepelin to DSM-III. *History of Psychiatry*, *18*(3), 337–360.
62. Dedovic, K., & Ngiam, J. (2015). The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1181–1189.
63. Delvecchio, G., Fossati, P., Boyer, P., Brambilla, P., Falkai, P., Gruber, O., Hietala, J., Lawrie, S. M., Martinot, J.-L., & McIntosh, A. M. (2012). Common and distinct neural correlates of emotional processing in bipolar disorder and major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *European Neuropsychopharmacology*, *22*(2), 100–113.
64. Deng, F., Wang, Y., Huang, H., Niu, M., Zhong, S., Zhao, L., Qi, Z., Wu, X., Sun, Y., & Niu, C. (2018). Abnormal segments of right uncinate fasciculus and left anterior thalamic radiation in major and bipolar depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *81*, 340–349.
65. 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.
66. Dhaliwal, J. S., Spurling, B. C., & Molla, M. (2019). *Duloxetine*.

67. Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., Henry, C., Raust, A., Cochet, B., Mathieu, F., Gard, S., MBailara, K., Zanouy, L., Kahn, J. P., Cohen, R. F., Wajsbrot-Elgrabli, O., Leboyer, M., Scott, J., & Bellivier, F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*(2), 136–144. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x
68. Drexhage, R. C., Hoogenboezem, T. H., Versnel, M. A., Berghout, A., Nolen, W. A., & Drexhage, H. A. (2011). The activation of monocyte and T cell networks in patients with bipolar disorder. *Brain, behavior, and immunity*, *25*(6), 1206–1213.
69. Drobinin, V., Slaney, C., Garnham, J., Propper, L., Uher, R., Alda, M., & Hajek, T. (2019). Larger right inferior frontal gyrus volume and surface area in participants at genetic risk for bipolar disorders. *Psychological medicine*, *49*(8), 1308–1315.
70. Duman, R. S., Deyama, S., & Fogaça, M. V. (2021). Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *European Journal of Neuroscience*, *53*(1), 126–139.
71. Dziurkowska, E., & Wesolowski, M. (2021). Cortisol as a biomarker of mental disorder severity. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(21), 5204.
72. Edelstein, L. R., & Denaro, F. J. (2004). The claustrum: a historical review of its anatomy, physiology, cytochemistry and functional significance. *Pathology*, *104*(368415345567).
73. Eggerstorfer, B., Kim, J.-H., Cumming, P., Lanzenberger, R., & Gryglewski, G. (2022). Meta-analysis of molecular imaging of translocator protein in major depression. *Frontiers in molecular neuroscience*, *15*, 981442.
74. Eghigian, G. (2017). *The Routledge history of madness and mental health*. Routledge New York.
75. Egimendia, A., Minassian, A., Diedenhofen, M., Wiedermann, D., Ramos-Cabrer, P., & Hoehn, M. (2019). Aging reduces the functional brain networks strength—a resting state fMRI study of healthy mouse brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*, 277.
76. Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage*, *59*(3), 2349–2361.
77. Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Grefkes, C., Wang, L. E., Zilles, K., & Fox, P. T. (2009). Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: A random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Human brain mapping*, *30*(9), 2907–2926.

78. Eickhoff, S. B., Nichols, T. E., Laird, A. R., Hoffstaedter, F., Amunts, K., Fox, P. T., Bzdok, D., & Eickhoff, C. R. (2016). Behavior, sensitivity, and power of activation likelihood estimation characterized by massive empirical simulation. *Neuroimage*, *137*, 70–85.
79. Eklund, A., Nichols, T. E., & Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the national academy of sciences*, *113*(28), 7900–7905.
80. Elbejjani, M., Fuhrer, R., Abrahamowicz, M., Mazoyer, B., Crivello, F., Tzourio, C., & Dufouil, C. (2015). Depression, depressive symptoms, and rate of hippocampal atrophy in a longitudinal cohort of older men and women. *Psychological medicine*, *45*(9), 1931–1944.
81. Ellard, K. K., Zimmerman, J. P., Kaur, N., Van Dijk, K. R. A., Roffman, J. L., Nierenberg, A. A., Dougherty, D. D., Deckersbach, T., & Camprodon, J. A. (2018). Functional Connectivity Between Anterior Insula and Key Nodes of Frontoparietal Executive Control and Salience Networks Distinguish Bipolar Depression From Unipolar Depression and Healthy Control Subjects. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *3*(5), 473–484. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.01.013
82. Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *1993 IEEE conference record nuclear science symposium and medical imaging conference*, 1813–1817.
83. Fateh, A. A., Long, Z., Duan, X., Cui, Q., Pang, Y., Farooq, M. U., Nan, X., Chen, Y., Sheng, W., Tang, Q., & Chen, H. (2019). Hippocampal functional connectivity-based discrimination between bipolar and major depressive disorders. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *284*, 53–60. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2019.01.004
84. Favre, P., Pauling, M., Stout, J., Hozer, F., Sarrazin, S., Abé, C., Alda, M., Alloza, C., Alonso-Lana, S., & Andreassen, O. A. (2019). Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: evidence from mega- and meta-analyses across 3033 individuals. *Neuropsychopharmacology*, *44*(13), 2285–2293.
85. Ferrari, F., & Villa, R. F. (2017). The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Molecular neurobiology*, *54*(7), 4847–4865.
86. Ferreira, M. A. R., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L., Fan, J., Kirov, G., Perlis, R. H., & Green, E. K. (2008). Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature genetics*, *40*(9), 1056–1058.

87. 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.
88. Fierro, M., Bustos, A., & Molina, C. (2016). Differences in subjective experience between unipolar and bipolar depression. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, *45*(3), 162–169.
89. First, M. B., France, A., & Pincus, H. A. (2004). *DSM-IV-TR guidebook.* American Psychiatric Publishing, Inc.
90. Flint, J. (2023). The genetic basis of major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, *28*(6), 2254–2265.
91. Flint, J., & Kendler, K. S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*, *81*(3), 484–503.
92. Foland-Ross, L. C., Sacchet, M. D., Prasad, G., Gilbert, B., Thompson, P. M., & Gotlib, I. H. (2015). Cortical thickness predicts the first onset of major depression in adolescence. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *46*, 125–131.
93. Foltz, W. D., & Jaffray, D. A. (2012). Principles of magnetic resonance imaging. *Radiation research*, *177*(4), 331–348.
94. Foroud, T. (1997). Introduction to genetic linkage analysis. *Cancer investigation*, *15*(6), 548–552.
95. Förster, K., Horstmann, R. H., Dannlowski, U., Houenou, J., & Kanske, P. (2023). Progressive grey matter alterations in bipolar disorder across the life span–a systematic review. *Bipolar Disorders*, *25*(6), 443–456.
96. Forte, A., Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vázquez, G. H., Pompili, M., & Girardi, P. (2015). Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, *178*, 71–78. https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011
97. Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(9), 700–711. https://doi.org/10.1038/nrn2201
98. Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, *1*(1), 13–36.
99. Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J., Heather, J. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995). Spatial registration and normalization of images. *Human brain mapping*, *3*(3), 165–189.
100. Frodl, T., Jäger, M., Smajstrlova, I., Born, C., Bottlender, R., Palladino, T., Reiser, M., Möller, H.-J., & Meisenzahl, E. M. (2008). Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year

prospective magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *33*(5), 423–430.

101. García-Bueno, B., Caso, J. R., & Leza, J. C. (2008). Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(6), 1136–1151.
102. Gaynes, B. N., Asher, G., Gartlehner, G., Hoffman, V., Green, J., Boland, E., Lux, L., Weber, R. P., Randolph, C., & Bann, C. (2018). *Definition of treatment-resistant depression in the Medicare population*.
103. G. B. D. 2019 M. D. (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.
104. Gelernter, J., & Crowe, R. R. (1997). Candidate genes and psychiatric genetics: Tomorrow never knows. In *Psychiatric Annals* (Roč. 27, Číslo 4, s. 262–267). SLACK Incorporated Thorofare, NJ.
105. 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.
106. 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. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00076-7
107. Glover, G. H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery Clinics*, *22*(2), 133–139.
108. Goelman, G., Gordon, N., & Bonne, O. (2014). Maximizing Negative Correlations in Resting-State Functional Connectivity MRI by Time-Lag. *PLoS ONE*, *9*(11), e111554. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111554
109. Goldstein-Piekarski, A. N., Staveland, B. R., Ball, T. M., Yesavage, J., Korgaonkar, M. S., & Williams, L. M. (2018). Intrinsic functional connectivity predicts remission on antidepressants: a randomized controlled trial to identify clinically applicable imaging biomarkers. *Translational Psychiatry*, *8*(1), 57. https://doi.org/10.1038/s41398-018-0100-3
110. Gong, J., Wang, J., Chen, P., Qi, Z., Luo, Z., Wang, J., Huang, L., & Wang, Y. (2021). Large-scale network abnormality in bipolar disorder: a multimodal meta-analysis of resting-state functional and structural magnetic resonance imaging studies. *Journal of Affective Disorders*, *292*, 9–20.
111. Gong, J., Wang, J., Qiu, S., Chen, P., Luo, Z., Wang, J., Huang, L., & Wang, Y. (2020). Common and distinct patterns of intrinsic brain activity alterations in major depression and bipolar disorder: voxel-based meta-analysis. *Translational psychiatry*, *10*(1), 353.

112. Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., Reiss, A. L., & Schatzberg, A. F. (2007). Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biological Psychiatry*, *62*(5), 429–437. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.020
113. Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the national academy of sciences*, *100*(1), 253–258.
114. Grotegerd, D., Suslow, T., Bauer, J., Ohrmann, P., Arolt, V., Stuhrmann, A., Heindel, W., Kugel, H., & Dannlowski, U. (2013). Discriminating unipolar and bipolar depression by means of fMRI and pattern classification: a pilot study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *263*, 119–131.
115. Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(10), 685–694. https://doi.org/10.1038/35094500
116. H Roder, C., Dieleman, S., M van der Veen, F., & Linden, D. (2013). Systematic review of the influence of antipsychotics on the blood oxygenation level-dependent signal of functional magnetic resonance imaging. *Current medicinal chemistry*, *20*(3), 448–461.
117. Hafeman, D. M., Chang, K. D., Garrett, A. S., Sanders, E. M., & Phillips, M. L. (2012). Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar disorders*, *14*(4), 375–410.
118. 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.
119. Hajek, T., Cullis, J., Novak, T., Kopecek, M., Blagdon, R., Propper, L., Stopkova, P., Duffy, A., Hoschl, C., & Uher, R. (2013). Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. *Biological psychiatry*, *73*(2), 144–152.
120. Haller, S., Lovblad, K.-O., Giannakopoulos, P., & Van De Ville, D. (2014). Multivariate pattern recognition for diagnosis and prognosis in clinical neuroimaging: state of the art, current challenges and future trends. *Brain topography*, *27*, 329–337.
121. 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.

122. Han, S., Cui, Q., Wang, X., Li, L., Li, D., He, Z., Guo, X., Fan, Y., Guo, J., Sheng, W., Lu, F., & Chen, H. (2020). Resting state functional network switching rate is differently altered in bipolar disorder and major depressive disorder. *Human Brain Mapping*, *41*(12), 3295–3304. https://doi.org/10.1002/hbm.25017
123. Han, S., He, Z., Duan, X., Tang, Q., Chen, Y., Yang, Y., Pang, Y., Nan, X., Cui, Q., & Chen, H. (2019). Dysfunctional connectivity between raphe nucleus and subcortical regions presented opposite differences in bipolar disorder and major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *92*, 76–82.
124. 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.
125. Hara, T., Owada, Y., & Takata, A. (2023). Genetics of bipolar disorder: insights into its complex architecture and biology from common and rare variants. *Journal of Human Genetics*, *68*(3), 183–191.
126. Harmer, C. J., Clark, L., Grayson, L., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia*, *40*(9), 1586–1590. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00019-2
127. Harrison, N. A., Gray, M. A., Gianaros, P. J., & Critchley, H. D. (2010). The embodiment of emotional feelings in the brain. *Journal of Neuroscience*, *30*(38), 12878–12884.
128. He, H., Yu, Q., Du, Y., Vergara, V., Victor, T. A., Drevets, W. C., Savitz, J. B., Jiang, T., Sui, J., & Calhoun, V. D. (2016). Resting-state functional network connectivity in prefrontal regions differs between unmedicated patients with bipolar and major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, *190*, 483–493. https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.042
129. Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Seemann, M., Bengel, D., Balling, U., Riederer, P., & Lesch, K.-P. (1995). Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *Journal of Neural Transmission/General Section JNT*, *102*, 247–254.
130. Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of neurochemistry*, *66*(6), 2621–2624.
131. Herane-Vives, A., Arnone, D., De Angel, V., Papadopoulos, A., Wise, T., Alameda, L., Chua, K.-C., Young, A. H., & Cleare, A. J. (2020). Cortisol levels in unmedicated patients with unipolar and bipolar major depression using hair and saliva specimens. *International Journal of Bipolar Disorders*, *8*, 1–9.

132. Herath, P., Kinomura, S., & Roland, P. E. (2001). Visual recognition: Evidence for two distinctive mechanisms from a PET study. *Human Brain Mapping*, *12*(2), 110–119. https://doi.org/10.1002/1097-0193(200102)12:2<110::AID-HBM1008>3.0.CO;2-0
133. Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C. R. K., Versace, A., Bilderbeck, A. C., Uhlmann, A., & Mwangi, B. (2018). Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, *23*(4), 932–942.
134. Hilland, E., Landrø, N. I., Harmer, C. J., Maglanoc, L. A., & Jonassen, R. (2018). Within-network connectivity in the salience network after attention bias modification training in residual depression: report from a preregistered clinical trial. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*, 508.
135. Hirschfeld, R. M. A. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *Journal of clinical psychiatry*, *61*(6), 4–6.
136. Hirschfeld, R. M. A., Lewis, L., & Vornik, L. A. (2003). Perceptions and Impact of Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(2), 161–174. https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0209
137. Howes, O. D., Thase, M. E., & Pillinger, T. (2022). Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Molecular Psychiatry*, *27*(1), 58–72. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3
138. Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, *71*(2), 171–186.
139. Charney, A. W., Mullins, N., Park, Y. J., & Xu, J. (2020). On the diagnostic and neurobiological origins of bipolar disorder. *Translational psychiatry*, *10*(1), 118.
140. Chau, W., & McIntosh, A. R. (2005). The Talairach coordinate of a point in the MNI space: how to interpret it. *Neuroimage*, *25*(2), 408–416.
141. Chen, G., Chen, G., Xie, C., & Li, S.-J. (2011). Negative Functional Connectivity and Its Dependence on the Shortest Path Length of Positive Network in the Resting-State Human Brain. *Brain Connectivity*, *1*(3), 195–206. https://doi.org/10.1089/brain.2011.0025
142. Chen, G., Chen, P., Gong, J., Jia, Y., Zhong, S., Chen, F., Wang, J., Luo, Z., Qi, Z., Huang, L., & Wang, Y. (2022). Shared and specific patterns of dynamic functional connectivity variability of striato-cortical circuitry in unmedicated bipolar and major depressive disorders. *Psychological Medicine*, *52*(4), 747–756. https://doi.org/10.1017/S0033291720002378
143. Christian, K. M., Song, H., & Ming, G. (2014). Functions and Dysfunctions of Adult Hippocampal Neurogenesis. *Annual Review of Neuroscience*, *37*(1), 243–262. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014134

144. IBM Corp. (2015). *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0* (23). IBM Corp.
145. Ishai, A., Ungerleider, L. G., Martin, A., Schouten, J. L., & Haxby, J. V. (1999). Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(16), 9379–9384. https://doi.org/10.1073/pnas.96.16.9379
146. Javaheripour, N., Li, M., Chand, T., Krug, A., Kircher, T., Dannlowski, U., Nenadić, I., Hamilton, J. P., Sacchet, M. D., & Gotlib, I. H. (2021). Altered resting-state functional connectome in major depressive disorder: a mega-analysis from the PsyMRI consortium. *Translational psychiatry*, *11*(1), 511.
147. Jiang, X., Fu, S., Yin, Z., Kang, J., Wang, X., Zhou, Y., Wei, S., Wu, F., Kong, L., Wang, F., & Tang, Y. (2020). Common and distinct neural activities in frontoparietal network in first-episode bipolar disorder and major depressive disorder: Preliminary findings from a follow-up resting state fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, *260*, 653–659. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.063
148. Jones, D. K., Knösche, T. R., & Turner, R. (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage*, *73*, 239–254.
149. Jones, E. C., Liebel, S. W., Hallowell, E. S., & Sweet, L. H. (2019). Insula thickness asymmetry relates to risk of major depressive disorder in middle-aged to older adults. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *283*, 113–117.
150. Ju, A., Fernandez-Arroyo, B., Wu, Y., Jacky, D., & Beyeler, A. (2020). Expression of serotonin 1A and 2A receptors in molecular-and projection-defined neurons of the mouse insular cortex. *Molecular brain*, *13*, 1–13.
151. Juruena, M. F. (2014). Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy & Behavior*, *38*, 148–159.
152. Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015a). Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA psychiatry*, *72*(6), 603–611.
153. Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015b). Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA psychiatry*, *72*(6), 603–611.
154. Kalcev, G., Preti, A., Scano, A., Orrù, G., & Carta, M. G. (2021). Insight into susceptibility genes associated with bipolar disorder: A systematic review. *European review for medical and pharmacological sciences*, *25*(18), 5701–5724.
155. Karavallil Achuthan, S., Stavrinos, D., Holm, H. B., Anteraper, S. A., & Kana, R. K. (2023). Alterations of functional connectivity in autism and attention-

deficit/hyperactivity disorder revealed by multi-voxel pattern analysis. *Brain Connectivity*, *13*(9), 528–540.

156. Katayama, N., Nakagawa, A., Umeda, S., Terasawa, Y., Kurata, C., Tabuchi, H., Kikuchi, T., & Mimura, M. (2019). Frontopolar cortex activation associated with pessimistic future-thinking in adults with major depressive disorder. *NeuroImage: Clinical*, *23*, 101877.
157. Kavroulakis, E., Simos, N. J., Maris, T. G., Zaganas, I., Panagiotakis, S., & Papadaki, E. (2021). Evidence of age-related hemodynamic and functional connectivity impairment: a resting state fMRI study. *Frontiers in Neurology*, *12*, 633500.
158. Kendall, K. M., Van Assche, E., Andlauer, T. F. M., Choi, K. W., Luykx, J. J., Schulte, E. C., & Lu, Y. (2021). The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*, *51*(13), 2217–2230.
159. Kendell, R. E. (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *American Journal of Psychiatry*, *137*(12), 1630–1631.
160. Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., & Pedersen, N. L. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry*, *163*(1), 109–114.
161. Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annual Review of Public Health*, *34*(1), 119–138. https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409
162. Kim, H. E., Kim, J.-J., Seok, J.-H., Park, J. Y., & Oh, J. (2024). Resting-state functional connectivity and cognitive performance in aging adults with cognitive decline: A data-driven multivariate pattern analysis. *Comprehensive Psychiatry*, *129*, 152445.
163. Korgaonkar, M. S., Fornito, A., Williams, L. M., & Grieve, S. M. (2014). Abnormal structural networks characterize major depressive disorder: a connectome analysis. *Biological psychiatry*, *76*(7), 567–574.
164. Kriegeskorte, N., Goebel, R., & Bandettini, P. (2006). Information-based functional brain mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(10), 3863–3868. https://doi.org/10.1073/pnas.0600244103
165. Krimmel, S. R., White, M. G., Panicker, M. H., Barrett, F. S., Mathur, B. N., & Seminowicz, D. A. (2019). Resting state functional connectivity and cognitive task-related activation of the human claustrum. *Neuroimage*, *196*, 59–67.
166. Krueger, F., Moll, J., Zahn, R., Heinecke, A., & Grafman, J. (2007). Event Frequency Modulates the Processing of Daily Life Activities in Human Medial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, *17*(10), 2346–2353. https://doi.org/10.1093/cercor/bhl143

167. Kunugi, H., Hori, H., Adachi, N., & Numakawa, T. (2010). Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *64*(5), 447–459.
168. Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Kurth, F., Fox, P. M., Uecker, A. M., Turner, J. A., Robinson, J. L., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (2009). ALE meta-analysis workflows via the brainmap database: progress towards a probabilistic functional brain atlas. *Frontiers in neuroinformatics*, *3*, 598.
169. Lan, M. J., Rubin-Falcone, H., Sublette, M. E., Oquendo, M. A., Stewart, J. W., Hellerstein, D. J., McGrath, P. J., Zanderigo, F., & Mann, J. J. (2020). Deficits of white matter axial diffusivity in bipolar disorder relative to major depressive disorder: no relationship to cerebral perfusion or body mass index. *Bipolar Disorders*, *22*(3), 296–302.
170. Lankappa, S. (2019). *Baseline effective connectivity predicts response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression*.
171. Lapate, R. C., Ballard, I. C., Heckner, M. K., & D'Esposito, M. (2022). Emotional Context Sculpts Action Goal Representations in the Lateral Frontal Pole. *The Journal of Neuroscience*, *42*(8), 1529–1541. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1522-21.2021
172. Leech, R., Kamourieh, S., Beckmann, C. F., & Sharp, D. J. (2011). Fractionating the Default Mode Network: Distinct Contributions of the Ventral and Dorsal Posterior Cingulate Cortex to Cognitive Control. *The Journal of Neuroscience*, *31*(9), 3217–3224. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5626-10.2011
173. Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, *137*(1), 12–32. https://doi.org/10.1093/brain/awt162
174. Leonpacher, A. K., Liebers, D., Pirooznia, M., Jancic, D., MacKinnon, D. F., Mondimore, F. M., Schweizer, B., Potash, J. B., Zandi, P. P., & Goes, F. S. (2015). Distinguishing bipolar from unipolar depression: the importance of clinical symptoms and illness features. *Psychological medicine*, *45*(11), 2437–2446.
175. Levey, D. F., Stein, M. B., Wendt, F. R., Pathak, G. A., Zhou, H., Aslan, M., Quaden, R., Harrington, K. M., Nuñez, Y. Z., & Overstreet, C. (2021). Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in> 1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nature neuroscience*, *24*(7), 954–963.
176. Levinson, D. F., Evgrafov, O. V, Knowles, J. A., Potash, J. B., Weissman, M. M., Scheftner, W. A., DePaulo Jr MD J Raymond, Crowe, R. R., Murphy-Eberenz, K., & Marta, D. H. (2007). Genetics of recurrent early-onset major

depression (GenRED): significant linkage on chromosome 15q25-q26 after fine mapping with single nucleotide polymorphism markers. *American Journal of Psychiatry*, *164*(2), 259–264.

177. Li, J., & Kong, X.-Z. (2017). Morphological connectivity correlates with trait impulsivity in healthy adults. *PeerJ*, *5*, e3533. https://doi.org/10.7717/peerj.3533
178. Li, M., Das, T., Deng, W., Wang, Q., Li, Y., Zhao, L., Ma, X., Wang, Y., Yu, H., Li, X., Meng, Y., Palaniyappan, L., & Li, T. (2017). Clinical utility of a short resting-state MRI scan in differentiating bipolar from unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *136*(3), 288–299. https://doi.org/10.1111/acps.12752
179. Liang, M.-J., Zhou, Q., Yang, K.-R., Yang, X.-L., Fang, J., Chen, W.-L., & Huang, Z. (2013). Identify changes of brain regional homogeneity in bipolar disorder and unipolar depression using resting-state FMRI. *PloS one*, *8*(12), e79999.
180. Lima, I. M. M., Peckham, A. D., & Johnson, S. L. (2018). Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clinical psychology review*, *59*, 126–136.
181. Lin, Y.-H., Young, I. M., Conner, A. K., Glenn, C. A., Chakraborty, A. R., Nix, C. E., Bai, M. Y., Dhanaraj, V., Fonseka, R. D., Hormovas, J., Tanglay, O., Briggs, R. G., & Sughrue, M. E. (2020). Anatomy and White Matter Connections of the Inferior Temporal Gyrus. *World Neurosurgery*, *143*, e656–e666. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.08.058
182. Liu, C.-H., Li, F., Li, S.-F., Wang, Y.-J., Tie, C.-L., Wu, H.-Y., Zhou, Z., Zhang, D., Dong, J., Yang, Z., & Wang, C.-Y. (2012). Abnormal baseline brain activity in bipolar depression: A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *203*(2–3), 175–179. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2012.02.007
183. Liu, C.-H., Ma, X., Wu, X., Li, F., Zhang, Y., Zhou, F.-C., Wang, Y.-J., Tie, C.-L., Zhou, Z., & Zhang, D. (2012). Resting-state abnormal baseline brain activity in unipolar and bipolar depression. *Neuroscience Letters*, *516*(2), 202–206.
184. Liu, C.-H., Ma, X., Wu, X., Zhang, Y., Zhou, F.-C., Li, F., Tie, C.-L., Dong, J., Wang, Y.-J., & Yang, Z. (2013). Regional homogeneity of resting-state brain abnormalities in bipolar and unipolar depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *41*, 52–59.
185. Liu, P., Li, Q., Zhang, A., Liu, Z., Sun, N., Yang, C., Wang, Y., & Zhang, K. (2020). Similar and different regional homogeneity changes between bipolar disorder and unipolar depression: a resting-state fMRI study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1087–1093.

186. Liu, Y., Wu, X., Zhang, J., Guo, X., Long, Z., & Yao, L. (2015). Altered effective connectivity model in the default mode network between bipolar and unipolar depression based on resting-state fMRI. *Journal of Affective Disorders*, *182*, 8–17. https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.009
187. Logothetis, N. K. (2003). The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *Journal of Neuroscience*, *23*(10), 3963–3971.
188. Lv, H., Wang, Z., Tong, E., Williams, L. M., Zaharchuk, G., Zeineh, M., Goldstein-Piekarski, A. N., Ball, T. M., Liao, C., & Wintermark, M. (2018). Resting-state functional MRI: everything that nonexperts have always wanted to know. *American Journal of Neuroradiology*, *39*(8), 1390–1399.
189. Ma, X., Liu, J., Liu, T., Ma, L., Wang, W., Shi, S., Wang, Y., Gong, Q., & Wang, M. (2019). Altered resting-state functional activity in medication-naive patients with first-episode major depression disorder vs. healthy control: a quantitative meta-analysis. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *13*, 89.
190. Maalouf, F. T., Klein, C., Clark, L., Sahakian, B. J., LaBarbara, E. J., Versace, A., Hassel, S., Almeida, J. R. C., & Phillips, M. L. (2010). Impaired sustained attention and executive dysfunction: Bipolar disorder versus depression-specific markers of affective disorders. *Neuropsychologia*, *48*(6), 1862–1868. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.015
191. Maffioletti, E., Minelli, A., Tardito, D., & Gennarelli, M. (2020). Blues in the brain and beyond: molecular bases of major depressive disorder and relative pharmacological and non-pharmacological treatments. *Genes*, *11*(9), 1089.
192. Mah, L., Zarate Jr, C. A., Singh, J., Duan, Y.-F., Luckenbaugh, D. A., Manji, H. K., & Drevets, W. C. (2007). Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in bipolar II depression. *Biological psychiatry*, *61*(6), 765–775.
193. Machado, M. O., Veronese, N., Sanches, M., Stubbs, B., Koyanagi, A., Thompson, T., Tzoulaki, I., Solmi, M., Vancampfort, D., & Schuch, F. B. (2018). The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC medicine*, *16*, 1–13.
194. Malhi, G. S., Tanious, M., Das, P., Coulston, C. M., & Berk, M. (2013). Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder: Current understanding. *CNS drugs*, *27*, 135–153.
195. Manoliu, A., Meng, C., Brandl, F., Doll, A., Tahmasian, M., Scherr, M., Schwerthöffer, D., Zimmer, C., Förstl, H., & Bäuml, J. (2014). Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 930.
196. Mansouri, F. A., Buckley, M. J., Mahboubi, M., & Tanaka, K. (2015). Behavioral consequences of selective damage to frontal pole and posterior

cingulate cortices. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(29). https://doi.org/10.1073/pnas.1422629112

197. Marchand, W. R., Lee, J. N., Johnson, S., Gale, P., & Thatcher, J. (2013). Differences in functional connectivity in major depression versus bipolar II depression. *Journal of Affective Disorders*, *150*(2), 527–532. https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.028
198. Markopoulou, K., Fischer, S., Papadopoulos, A., Poon, L., Rane, L. J., Fekadu, A., & Cleare, A. J. (2021). Comparison of hypothalamo-pituitary-adrenal function in treatment resistant unipolar and bipolar depression. *Translational psychiatry*, *11*(1), 244.
199. Mathur, B. N. (2014). *The claustrum in review. Front. Syst. Neurosci. 1–11*.
200. Matsubara, T., Matsuo, K., Harada, K., Nakano, M., Nakashima, M., Watanuki, T., Egashira, K., Furukawa, M., Matsunaga, N., & Watanabe, Y. (2016). Distinct and shared endophenotypes of neural substrates in bipolar and major depressive disorders. *PLoS One*, *11*(12), e0168493.
201. Matsuo, K., Harada, K., Fujita, Y., Okamoto, Y., Ota, M., Narita, H., Mwangi, B., Gutierrez, C. A., Okada, G., & Takamura, M. (2019). Distinctive neuroanatomical substrates for depression in bipolar disorder versus major depressive disorder. *Cerebral Cortex*, *29*(1), 202–214.
202. Matsuoka, K., Yasuno, F., Kishimoto, T., Yamamoto, A., Kiuchi, K., Kosaka, J., Nagatsuka, K., Iida, H., & Kudo, T. (2016). Microstructural differences in the corpus callosum in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *77*(1), 1915.
203. McGorry, P., & Van Os, J. (2013). Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *The Lancet*, *381*(9863), 343–345.
204. McIntosh, A. M., Sullivan, P. F., & Lewis, C. M. (2019). Uncovering the genetic architecture of major depression. *Neuron*, *102*(1), 91–103.
205. McQueen, M. B., Devlin, B., Faraone, S. V, Nimgaonkar, V. L., Sklar, P., Smoller, J. W., Abou Jamra, R., Albus, M., Bacanu, S.-A., & Baron, M. (2005). Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q. *The American Journal of Human Genetics*, *77*(4), 582–595.
206. Medford, N., & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain structure and function*, *214*, 535–549.
207. Medina, A. M., Hagenauer, M. H., Krolewski, D. M., Hughes, E., Forrester, L. C. T., Walsh, D. M., Waselus, M., Richardson, E., Turner, C. A., & Sequeira, P. A. (2023). Neurotransmission-related gene expression in the frontal pole is altered in subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Translational Psychiatry*, *13*(1), 118.

208. Menon, B. (2019). Towards a new model of understanding–The triple network, psychopathology and the structure of the mind. *Medical hypotheses*, *133*, 109385.
209. Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in cognitive sciences*, *15*(10), 483–506.
210. Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, *214*(5–6), 655–667. https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0
211. Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M. A., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*, *64*(5), 543–552.
212. Messaoud, A., Mensi, R., Douki, W., Neffati, F., Najjar, M. F., Gobbi, G., Valtorta, F., Gaha, L., & Comai, S. (2019). Reduced peripheral availability of tryptophan and increased activation of the kynurenine pathway and cortisol correlate with major depression and suicide. *The World Journal of Biological Psychiatry*.
213. Milardi, D., Bramanti, P., Milazzo, C., Finocchio, G., Arrigo, A., Santoro, G., Trimarchi, F., Quartarone, A., Anastasi, G., & Gaeta, M. (2015). Cortical and subcortical connections of the human claustrum revealed in vivo by constrained spherical deconvolution tractography. *Cerebral Cortex*, *25*(2), 406–414.
214. 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.
215. Mısır, E., Alıcı, Y. H., & Kocak, O. M. (2023). Functional connectivity in rumination: a systematic review of magnetic resonance imaging studies. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *45*(9), 928–955.
216. Moayedi, M., Salomons, T. V., Dunlop, K. A. M., Downar, J., & Davis, K. D. (2015). Connectivity-based parcellation of the human frontal polar cortex. *Brain Structure and Function*, *220*(5), 2603–2616. https://doi.org/10.1007/s00429-014-0809-6
217. Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*, *134*(4), 382–389. https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382
218. Morfini, F., Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castañón, A. (2023). Functional connectivity MRI quality control procedures in CONN. *Frontiers in Neuroscience*, *17*. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1092125
219. Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, *51*(5), 527–539.

220. Müller, V. I., Cieslik, E. C., Laird, A. R., Fox, P. T., Radua, J., Mataix-Cols, D., Tench, C. R., Yarkoni, T., Nichols, T. E., & Turkeltaub, P. E. (2018). Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *84*, 151–161.
221. Mullins, N., Forstner, A. J., O'Connell, K. S., Coombes, B., Coleman, J. R. I., Qiao, Z., Als, T. D., Bigdeli, T. B., Børte, S., & Bryois, J. (2021). Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nature genetics*, *53*(6), 817–829.
222. Najjar, S., Pearlman, D. M., Alper, K., Najjar, A., & Devinsky, O. (2013). Neuroinflammation and psychiatric illness. *Journal of neuroinflammation*, *10*, 1–24.
223. 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.
224. Nan, X., Li, W., & Wang, L. (2024). Functional magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder in resting state: a coordinates-based meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 111869.
225. Negash, A., Kebede, D., Alem, A., Melaku, Z., Deyessa, N., Shibire, T., Fekadu, A., Fekadu, D., Jacobsson, L., & Kullgren, G. (2004). Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, *80*(2–3), 221–230. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00116-2
226. Nieto-Castanon, A. (2020). *Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN*. Hilbert Press. https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2207.6598
227. 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
228. Nieto-Castanon, A. (2022b). Preparing fMRI data for statistical analysis. *arXiv preprint arXiv:2210.13564*.
229. Nieto-Castanon, A., & Whitfield-Gabrieli, S. (2021). *CONN functional connectivity toolbox: release 21*. Hilbert Press. https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2161.7292
230. Niu, M., Wang, Y., Jia, Y., Wang, J., Zhong, S., Lin, J., Sun, Y., Zhao, L., Liu, X., Huang, L., & Huang, R. (2017). Common and Specific Abnormalities in Cortical Thickness in Patients with Major Depressive and Bipolar Disorders. *EBioMedicine*, *16*, 162–171. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.010
231. Nomi, J. S., Scherfeld, D., Friederichs, S., Schäfer, R., Franz, M., Wittsack, H.-J., Azari, N. P., Missimer, J., & Seitz, R. J. (2008). On the neural networks of

empathy: A principal component analysis of an fMRI study. *Behavioral and Brain Functions*, *4*(1), 41. https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-41
232. Northoff, G. (2016). How do resting state changes in depression translate into psychopathological symptoms? From 'spatiotemporal correspondence'to 'spatiotemporal psychopathology'. *Current opinion in psychiatry*, *29*(1), 18–24.
233. O'Connor, E. E., & Zeffiro, T. A. (2019). Why is clinical fMRI in a resting state? *Frontiers in neurology*, *10*, 420.
234. Ogawa, S., Menon, R. S., Tank, D. W., Kim, S. G., Merkle, H., Ellermann, J. M., & Ugurbil, K. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical journal*, *64*(3), 803–812.
235. Okada, N., Fukunaga, M., Miura, K., Nemoto, K., Matsumoto, J., Hashimoto, N., Kiyota, M., Morita, K., Koshiyama, D., & Ohi, K. (2023). Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders: a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification. *Molecular Psychiatry*, *28*(12), 5206–5216.
236. Oltedal, L., Narr, K. L., Abbott, C., Anand, A., Argyelan, M., Bartsch, H., Dannlowski, U., Dols, A., van Eijndhoven, P., & Emsell, L. (2018). Volume of the human hippocampus and clinical response following electroconvulsive therapy. *Biological psychiatry*, *84*(8), 574–581.
237. 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
238. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., & Brennan, S. E. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *bmj*, *372*.
239. Palejwala, A. H., Dadario, N. B., Young, I. M., O'Connor, K., Briggs, R. G., Conner, A. K., O'Donoghue, D. L., & Sughrue, M. E. (2021). Anatomy and White Matter Connections of the Lingual Gyrus and Cuneus. *World Neurosurgery*, *151*, e426–e437. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.04.050
240. Palmer, S. M., Crewther, S. G., Carey, L. M., & Team, S. P. (2015). A meta-analysis of changes in brain activity in clinical depression. *Frontiers in human neuroscience*, *8*, 1045.
241. Pang, Y., Chen, H., Wang, Y., Long, Z., He, Z., Zhang, H., Liao, W., Cui, Q., & Chen, H. (2018). Transdiagnostic and diagnosis-specific dynamic functional connectivity anchored in the right anterior insula in major depressive disorder and bipolar depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *85*, 7–15.

242. Parvizi, J., Van Hoesen, G. W., Buckwalter, J., & Damasio, A. (2006). Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(5), 1563–1568. https://doi.org/10.1073/pnas.0507729103
243. 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.
244. 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.
245. Penny, W. D., Friston, K. J., Ashburner, J. T., Kiebel, S. J., & Nichols, T. E. (2011). *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*. Elsevier.
246. 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
247. Perlis, R. H., Delbello, M. P., Miyahara, S., Wisniewski, S. R., Sachs, G. S., & Nierenberg, A. A. (2005). Revisiting depressive-prone bipolar disorder: polarity of initial mood episode and disease course among bipolar I systematic treatment enhancement program for bipolar disorder participants. *Biological psychiatry*, *58*(7), 549–553.
248. Perugi, G., Pacchiarotti, I., Mainardi, C., Verdolini, N., Menculini, G., Barbuti, M., Angst, J., Azorin, J.-M., Bowden, C. L., Mosolov, S., Young, A. H., & Vieta, E. (2019). Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis. *European Neuropsychopharmacology*, *29*(7), 825–834. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.001
249. Phillips, J. L., Batten, L. A., Tremblay, P., Aldosary, F., & Blier, P. (2015). A prospective, longitudinal study of the effect of remission on cortical thickness and hippocampal volume in patients with treatment-resistant depression. *International Journal of neuropsychopharmacology*, *18*(8), pyv037.
250. Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, *13*(9), 833–857. https://doi.org/10.1038/mp.2008.65
251. Piguet, C., Karahanoğlu, F. I., Saccaro, L. F., Van De Ville, D., & Vuilleumier, P. (2021). Mood disorders disrupt the functional dynamics, not spatial organization of brain resting state networks. *NeuroImage: Clinical*, *32*, 102833.

252. Pilc, A., & Nowak, G. (2005). GABAergic hypotheses of anxiety and depression: focus on GABA-B receptors. *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)*, *41*(11), 755–766.
253. Pirone, A., Cozzi, B., Edelstein, L., Peruffo, A., Lenzi, C., Quilici, F., Antonini, R., & Castagna, M. (2012). *Topography of Gng2-and NetrinG2-expression suggests an insular origin of the human claustrum*.
254. Plewes, D. B., & Kucharczyk, W. (2012). Physics of MRI: a primer. *Journal of magnetic resonance imaging*, *35*(5), 1038–1054.
255. Poletti, S., Mazza, M. G., & Benedetti, F. (2024). Inflammatory mediators in major depression and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, *14*(1), 247.
256. Post, R. M., Leverich, G. S., Kupka, R. W., Keck, P. E., McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Luckenbaugh, D. A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., & Nolen, W. A. (2010). Early-Onset Bipolar Disorder and Treatment Delay Are Risk Factors for Poor Outcome in Adulthood. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(07), 864–872. https://doi.org/10.4088/JCP.08m04994yel
257. Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., Vogel, A. C., Laumann, T. O., Miezin, F. M., & Schlaggar, B. L. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, *72*(4), 665–678.
258. Qiu, M., Zhang, H., Mellor, D., Shi, J., Wu, C., Huang, Y., Zhang, J., Shen, T., & Peng, D. (2018a). Aberrant Neural Activity in Patients With Bipolar Depressive Disorder Distinguishing to the Unipolar Depressive Disorder: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Frontiers in Psychiatry*, *9*. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00238
259. Qiu, M., Zhang, H., Mellor, D., Shi, J., Wu, C., Huang, Y., Zhang, J., Shen, T., & Peng, D. (2018b). Aberrant neural activity in patients with bipolar depressive disorder distinguishing to the unipolar depressive disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Frontiers in psychiatry*, *9*, 238.
260. Racagni, G., & Popoli, M. (2010). The pharmacological properties of antidepressants. *International clinical psychopharmacology*, *25*(3), 117–131.
261. 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
262. Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual review of neuroscience*, *38*(1), 433–447.
263. Rakofsky, J. J., Lucido, M. J., & Dunlop, B. W. (2022). Lithium in the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, *308*, 268–280.

264. Rasic, D., Hajek, T., Alda, M., & Uher, R. (2014). Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophrenia bulletin*, *40*(1), 28–38.
265. Redlich, R., Almeida, J. R., Grotegerd, D., Opel, N., Kugel, H., Heindel, W., Arolt, V., Phillips, M. L., & Dannlowski, U. (2014). Brain morphometric biomarkers distinguishing unipolar and bipolar depression: a voxel-based morphometry–pattern classification approach. *JAMA psychiatry*, *71*(11), 1222–1230.
266. Redlich, R., Dohm, K., Grotegerd, D., Opel, N., Zwitserlood, P., Heindel, W., Arolt, V., Kugel, H., & Dannlowski, U. (2015). Reward processing in unipolar and bipolar depression: a functional MRI study. *Neuropsychopharmacology*, *40*(11), 2623–2631.
267. Repple, J., Meinert, S., Grotegerd, D., Kugel, H., Redlich, R., Dohm, K., Zaremba, D., Opel, N., Buerger, C., & Förster, K. (2017). A voxel-based diffusion tensor imaging study in unipolar and bipolar depression. *Bipolar disorders*, *19*(1), 23–31.
268. Rive, M. M., Mocking, R. J. T., Koeter, M. W. J., van Wingen, G., de Wit, S. J., van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Ruhé, H. G., & Schene, A. H. (2015). State-dependent differences in emotion regulation between unmedicated bipolar disorder and major depressive disorder. *JAMA psychiatry*, *72*(7), 687–696.
269. Rizzo, L. B., Swardfager, W., Maurya, P. K., Graiff, M. Z., Pedrini, M., Asevedo, E., Cassinelli, A. C., Bauer, M. E., Cordeiro, Q., & Scott, J. (2018). An immunological age index in bipolar disorder: A confirmatory factor analysis of putative immunosenescence markers and associations with clinical characteristics. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *27*(4), e1614.
270. Rodríguez-Vidal, L., Alcauter, S., & Barrios, F. A. (2024). The functional connectivity of the human claustrum, according to the Human Connectome Project database. *Plos one*, *19*(4), e0298349.
271. Rolls, E. T., Huang, C.-C., Lin, C.-P., Feng, J., & Joliot, M. (2020). Automated anatomical labelling atlas 3. *Neuroimage*, *206*, 116189.
272. Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B., & McIntyre, R. S. (2014). Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *53*, 23–34.
273. Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, *8*(9), 251–269.

274. Runia, N., Yücel, D. E., Lok, A., de Jong, K., Denys, D. A. J. P., van Wingen, G. A., & Bergfeld, I. O. (2022). The neurobiology of treatment-resistant depression: A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *132*, 433–448. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.008
275. Salimi-Khorshidi, G., Smith, S. M., Keltner, J. R., Wager, T. D., & Nichols, T. E. (2009). Meta-analysis of neuroimaging data: a comparison of image-based and coordinate-based pooling of studies. *Neuroimage*, *45*(3), 810–823.
276. Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, *62*(1), 63–77.
277. Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., & Arancio, O. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *science*, *301*(5634), 805–809.
278. Satterthwaite, T. D., Kable, J. W., Vandekar, L., Katchmar, N., Bassett, D. S., Baldassano, C. F., Ruparel, K., Elliott, M. A., Sheline, Y. I., Gur, R. C., Gur, R. E., Davatzikos, C., Leibenluft, E., Thase, M. E., & Wolf, D. H. (2015). Common and Dissociable Dysfunction of the Reward System in Bipolar and Unipolar Depression. *Neuropsychopharmacology*, *40*(9), 2258–2268. https://doi.org/10.1038/npp.2015.75
279. Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience*, *27*(9), 2349–2356. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
280. Sekiguchi, H., Pavey, G., & Dean, B. (2023). Altered levels of dopamine transporter in the frontal pole and the striatum in mood disorders: A postmortem study. *Journal of Affective Disorders*, *320*, 313–318.
281. Selvaraj, S., Arnone, D., Job, D., Stanfield, A., Farrow, T. F. D., Nugent, A. C., Scherk, H., Gruber, O., Chen, X., & Sachdev, P. S. (2012). Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar disorders*, *14*(2), 135–145.
282. Shadrina, M., Bondarenko, E. A., & Slominsky, P. A. (2018). Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in psychiatry*, *9*, 334.
283. Shao, J., Meng, C., Tahmasian, M., Brandl, F., Yang, Q., Luo, G., Luo, C., Yao, D., Gao, L., & Riedl, V. (2018). Common and distinct changes of default mode and salience network in schizophrenia and major depression. *Brain imaging and behavior*, *12*, 1708–1719.

284. Sharma, V., Khan, M., & Smith, A. (2005). A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *Journal of Affective Disorders*, *84*(2–3), 251–257. https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.01.015
285. Sheehan, D. V, Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57. http://europepmc.org/abstract/MED/9881538
286. Shepherd, A. M., Matheson, S. L., Laurens, K. R., Carr, V. J., & Green, M. J. (2012). Systematic meta-analysis of insula volume in schizophrenia. *Biological psychiatry*, *72*(9), 775–784.
287. Shi, J., Geng, J., Yan, R., Liu, X., Chen, Y., Zhu, R., Wang, X., Shao, J., Bi, K., & Xiao, M. (2018). Differentiation of transformed bipolar disorder from unipolar depression by resting-state functional connectivity within reward circuit. *Frontiers in psychology*, *9*, 2586.
288. Schloesser, R. J., Huang, J., Klein, P. S., & Manji, H. K. (2008). Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, *33*(1), 110–133.
289. Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., van Erp, T. G. M., Bos, D., & Ikram, M. A. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, *22*(6), 900–909.
290. Schmaal, L., Pozzi, E., C. Ho, T., Van Velzen, L. S., Veer, I. M., Opel, N., Van Someren, E. J. W., Han, L. K. M., Aftanas, L., & Aleman, A. (2020). ENIGMA MDD: seven years of global neuroimaging studies of major depression through worldwide data sharing. *Translational psychiatry*, *10*(1), 172.
291. Schol-Gelok, S., Janssens, A. C. J. W., Tiemeier, H., Liu, F., Lopez-Leon, S., Zorkoltseva, I. V, Axenovich, T. I., van Swieten, J. C., Uitterlinden, A. G., & Hofman, A. (2010). A genome-wide screen for depression in two independent Dutch populations. *Biological psychiatry*, *68*(2), 187–196.
292. Schulze, T. G., Detera-Wadleigh, S. D., Akula, N., Gupta, A., Kassem, L., Steele, J., Pearl, J., Strohmaier, J., Breuer, R., & Schwarz, M. (2009). Two variants in Ankyrin 3 (ANK3) are independent genetic risk factors for bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, *14*(5), 487–491.
293. Schumer, M. C., Chase, H. W., Rozovsky, R., Eickhoff, S. B., & Phillips, M. L. (2023). Prefrontal, parietal, and limbic condition-dependent differences in bipolar disorder: a large-scale meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Molecular psychiatry*, *28*(7), 2826–2838.

294. Siegel-Ramsay, J. E., Bertocci, M. A., Wu, B., Phillips, M. L., Strakowski, S. M., & Almeida, J. R. C. (2022). Distinguishing between depression in bipolar disorder and unipolar depression using magnetic resonance imaging: a systematic review. *Bipolar Disorders*, *24*(5), 474–498. https://doi.org/10.1111/bdi.13176
295. Sigitova, E., Fišar, Z., Hroudová, J., Cikánková, T., & Raboch, J. (2017). Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *71*(2), 77–103.
296. Simon, M. S., Schiweck, C., Arteaga-Henríquez, G., Poletti, S., Haarman, B. C. M., Dik, W. A., Schwarz, M., Vrieze, E., Mikova, O., & Joergens, S. (2021). Monocyte mitochondrial dysfunction, inflammaging, and inflammatory pyroptosis in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *111*, 110391.
297. Sklar, P., Gabriel, S. B., McInnis, M. G., Bennett, P., Lim, Y. M., Tsan, G., Schaffner, S., Kirov, G., Jones, I., & Owen, M. (2002). Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Molecular psychiatry*, *7*(6), 579–593.
298. Sklar, P., Ripke, S., Scott, L., Andreassen, O., Cichon, S., & Craddock, N. (2012). Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature genetics*, *44*(9), 1072.
299. Sladky, R., Friston, K. J., Tröstl, J., Cunnington, R., Moser, E., & Windischberger, C. (2011). Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *Neuroimage*, *58*(2), 588–594.
300. 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*.
301. Smitha, K., Akhil Raja, K., Arun, K., Rajesh, P., Thomas, B., Kapilamoorthy, T., & Kesavadas, C. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *The Neuroradiology Journal*, *30*(4), 305–317. https://doi.org/10.1177/1971400917697342
302. Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *123*(1), 48–58.
303. Snelleksz, M., Rossell, S. L., Gibbons, A., Nithianantharajah, J., & Dean, B. (2022). Evidence that the frontal pole has a significant role in the pathophysiology of schizophrenia. *Psychiatry Research*, *317*, 114850.
304. Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., Salazar de Pablo, G., Il Shin, J., Kirkbride, J. B., Jones, P., & Kim, J. H. (2022). Age at onset of

mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular psychiatry*, *27*(1), 281–295.

305. Sreeraj, V. S., Shivakumar, V., Bhalerao, G. V, Kalmady, S. V, Narayanaswamy, J. C., & Venkatasubramanian, G. (2023). Resting-state functional connectivity correlates of antipsychotic treatment in unmedicated schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*, *82*, 103459.
306. Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J. R. I., & Gaspar, H. A. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature genetics*, *51*(5), 793–803.
307. Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J. W., Patel, V., & Silove, D. (2014). The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. *International journal of epidemiology*, *43*(2), 476–493.
308. Stensland, M. D., Schultz, J. F., & Frytak, J. R. (2008). Diagnosis of Unipolar Depression Following Initial Identification of Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(5), 749–758. https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0508
309. Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*, *73*(2), 114–126.
310. Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Adler, C., Cecil, K. M., & Sax, K. W. (2000). Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *2*(3), 148–164.
311. Suktas, A., Ekalaksananan, T., Aromseree, S., Bumrungthai, S., Songserm, N., & Pientong, C. (2024). Genetic polymorphism involved in major depressive disorder: a systemic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, *24*(1), 1–12.
312. Takamiya, A., Kishimoto, T., Hirano, J., Nishikata, S., Sawada, K., Kurokawa, S., Yamagata, B., Kikuchi, T., & Mimura, M. (2021). Neuronal network mechanisms associated with depressive symptom improvement following electroconvulsive therapy. *Psychological Medicine*, *51*(16), 2856–2863.
313. Tardito, D., Perez, J., Tiraboschi, E., Musazzi, L., Racagni, G., & Popoli, M. (2006). Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressants: a critical overview. *Pharmacological reviews*, *58*(1), 115–134.
314. Taylor, C., Fricker, A. D., Devi, L. A., & Gomes, I. (2005). Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cellular signalling*, *17*(5), 549–557.
315. Taylor, J. J., Kurt, H. G., & Anand, A. (2021). Resting state functional connectivity biomarkers of treatment response in mood disorders: A review. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 565136.

316. Taylor, S. (2018). Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: A comprehensive meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *177*(2), 199–210.
317. Terao, T. (2021). Neglected but not negligible aspects of antidepressants and their availability in bipolar depression. *Brain and Behavior*, *11*(8), e2308.
318. Thase, M. E., & Rush, A. J. (1997). When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry*, *58*(13), 23–29.
319. Thomas Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(3), 1125–1165. https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011
320. Tondo, L., Visioli, C., Preti, A., & Baldessarini, R. J. (2014). Bipolar disorders following initial depression: modeling predictive clinical factors. *Journal of Affective Disorders*, *167*, 44–49.
321. Torgerson, C. M., Irimia, A., Goh, S. Y. M., & Van Horn, J. D. (2015). The DTI connectivity of the human claustrum. *Human brain mapping*, *36*(3), 827–838.
322. Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., & Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage*, *16*(3), 765–780.
323. Turkeltaub, P. E., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Fox, M., Wiener, M., & Fox, P. (2012). Minimizing within-experiment and within-group effects in activation likelihood estimation meta-analyses. *Human brain mapping*, *33*(1), 1–13.
324. Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature reviews neuroscience*, *16*(1), 55–61.
325. Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and function of the human insula. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *34*(4), 300–306.
326. Uddin, L. Q., Yeo, B. T., & Spreng, R. N. (2019). Towards a universal taxonomy of macro-scale functional human brain networks. *Brain topography*, *32*(6), 926–942.
327. Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., De Vries, J., Okada, Y., Martin, A. R., Martin, H. C., Lappalainen, T., & Posthuma, D. (2021). Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*, *1*(1), 59.
328. Vai, B., Parenti, L., Bollettini, I., Cara, C., Verga, C., Melloni, E., Mazza, E., Poletti, S., Colombo, C., & Benedetti, F. (2020). Predicting differential diagnosis between bipolar and unipolar depression with multiple kernel learning on multimodal structural neuroimaging. *European Neuropsychopharmacology*, *34*, 28–38.

329. van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *20*(8), 519–534. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
330. Van Velzen, L. S., Kelly, S., Isaev, D., Aleman, A., Aftanas, L. I., Bauer, J., Baune, B. T., Brak, I. V, Carballedo, A., & Connolly, C. G. (2020). White matter disturbances in major depressive disorder: a coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD working group. *Molecular psychiatry*, *25*(7), 1511–1525.
331. Vogt, B. A., & Laureys, S. (2005). *Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness* (s. 205–217). https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50015-3
332. Vöhringer, P. A., & Perlis, R. H. (2016). Discriminating between bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatric Clinics*, *39*(1), 1–10.
333. W. H. O. (2004). *International Statistical Classification of Diseases and related health problems: Alphabetical index* (Roč. 3). World Health Organization.

334. Wagner, G., de la Cruz, F., Köhler, S., & Bär, K.-J. (2017). Treatment associated changes of functional connectivity of midbrain/brainstem nuclei in major depressive disorder. *Scientific reports*, *7*(1), 8675.
335. Walter, A., Suenderhauf, C., Smieskova, R., Lenz, C., Harrisberger, F., Schmidt, A., Vogel, T., Lang, U. E., Riecher-Rössler, A., & Eckert, A. (2016). Altered insular function during aberrant salience processing in relation to the severity of psychotic symptoms. *Frontiers in Psychiatry*, *7*, 189.
336. Wang, J., Wang, Y., Wu, X., Huang, H., Jia, Y., Zhong, S., Wu, X., Zhao, L., He, Y., Huang, L., & Huang, R. (2020). Shared and specific functional connectivity alterations in unmedicated bipolar and major depressive disorders based on the triple-network model. *Brain Imaging and Behavior*, *14*(1), 186–199. https://doi.org/10.1007/s11682-018-9978-x
337. Wang, Y., Tang, W., Fan, X., Zhang, J., Geng, D., Jiang, K., Zhu, D., Song, Z., Xiao, Z., & Liu, D. (2017). Resting-state functional connectivity changes within the default mode network and the salience network after antipsychotic treatment in early-phase schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 397–406.
338. Wang, Y., Wang, J., Jia, Y., Zhong, S., Niu, M., Sun, Y., Qi, Z., Zhao, L., Huang, L., & Huang, R. (2017). Shared and Specific Intrinsic Functional Connectivity Patterns in Unmedicated Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Scientific Reports*, *7*(1), 3570. https://doi.org/10.1038/s41598-017-03777-8

339. Wei, Y., Feng, J., Ma, J., Chen, D., & Chen, J. (2022). Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, *309*, 221–228.
340. Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, *2*(3), 125–141. https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073
341. Whitwell, J. L. (2009). Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *Journal of Neuroscience*, *29*(31), 9661–9664.
342. Williams, L. M. (2016). Precision psychiatry: a neural circuit taxonomy for depression and anxiety. *The Lancet Psychiatry*, *3*(5), 472–480.
343. 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.
344. 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.
345. 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*.
346. Wu, S.-N., Zhang, M.-Y., Shu, H.-Y., Liang, R.-B., Ge, Q.-M., Pan, Y.-C., Zhang, L.-J., Li, Q.-Y., & Shao, Y. (2020). Changes in Functional Connectivity of Specific Cerebral Regions in Patients with Toothache: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Disease Markers*, *2020*, 1–9. https://doi.org/10.1155/2020/6683161
347. Xu, J., Lyu, H., Li, T., Xu, Z., Fu, X., Jia, F., Wang, J., & Hu, Q. (2019). Delineating functional segregations of the human middle temporal gyrus with resting-state functional connectivity and coactivation patterns. *Human Brain Mapping*, *40*(18), 5159–5171. https://doi.org/10.1002/hbm.24763
348. Yan, C.-G., Chen, X., Li, L., Castellanos, F. X., Bai, T.-J., Bo, Q.-J., Cao, J., Chen, G.-M., Chen, N.-X., & Chen, W. (2019). Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(18), 9078–9083.
349. Yang, T., Frangou, S., Lam, R. W., Huang, J., Su, Y., Zhao, G., Mao, R., Zhu, N., Zhou, R., & Lin, X. (2021). Probing the clinical and brain structural boundaries of bipolar and major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 48.

350. Yao, X., Yin, Z., Liu, F., Wei, S., Zhou, Y., Jiang, X., Wei, Y., Xu, K., Wang, F., & Tang, Y. (2018). Shared and distinct regional homogeneity changes in bipolar and unipolar depression. *Neuroscience letters*, *673*, 28–32.
351. Yatham, L. N., Goldstein, J. M., Vieta, E., Bowden, C. L., Grunze, H., Post, R. M., Suppes, T., & Calabrese, J. R. (2005). Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(Suppl 5), 40–48.
352. Yeap, S., Kelly, S. P., Reilly, R. B., Thakore, J. H., & Foxe, J. J. (2009). Visual sensory processing deficits in patients with bipolar disorder revealed through high-density electrical mapping. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *34*(6), 459–464.
353. Yin, Z., Chang, M., Wei, S., Jiang, X., Zhou, Y., Cui, L., Lv, J., Wang, F., & Tang, Y. (2018a). Decreased Functional Connectivity in Insular Subregions in Depressive Episodes of Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, *12*. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00842
354. Yin, Z., Chang, M., Wei, S., Jiang, X., Zhou, Y., Cui, L., Lv, J., Wang, F., & Tang, Y. (2018b). Decreased functional connectivity in insular subregions in depressive episodes of bipolar disorder and major depressive disorder. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 842.
355. Young, I. M., Dadario, N. B., Tanglay, O., Chen, E., Cook, B., Taylor, H. M., Crawford, L., Yeung, J. T., Nicholas, P. J., & Doyen, S. (2023). Connectivity model of the anatomic substrates and network abnormalities in major depressive disorder: a coordinate meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Journal of Affective Disorders Reports*, *11*, 100478.
356. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, *133*(5), 429–435. https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429
357. Yu, H. L., Liu, W. B., Wang, T., Huang, P. Y., Jie, L. Y., Sun, J. Z., Wang, C., Qian, W., Xuan, M., & Gu, Q. Q. (2017). Difference in resting-state fractional amplitude of low-frequency fluctuation between bipolar depression and unipolar depression patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *21*(7), 1541–1550.
358. Yu, H., Li, M.-L., Li, Y.-F., Li, X.-J., Meng, Y., Liang, S., Li, Z., Guo, W., Wang, Q., Deng, W., Ma, X., Coid, J., & Li, D. T. (2020). Anterior cingulate cortex, insula and amygdala seed-based whole brain resting-state functional connectivity differentiates bipolar from unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, *274*, 38–47. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.005
359. Zang, Y.-F., Zuo, X.-N., Milham, M., & Hallett, M. (2015). Toward a meta-analytic synthesis of the resting-state fMRI literature for clinical populations. *BioMed research international*, *2015*.

360. Zeng, C., Xue, Z., Ross, B., Zhang, M., Liu, Z., Wu, G., Ouyang, X., Li, D., & Pu, W. (2020). Salience-thalamic circuit uncouples in major depressive disorder, but not in bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, *269*, 43–50. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.007
361. Zhang, K., Liu, Z., Cao, X., Yang, C., Xu, Y., Xu, T., Xu, C., & Yang, Z. (2017). Amplitude of low-frequency fluctuations in first-episode, drug-naïve depressive patients: a 5-year retrospective study. *PLoS One*, *12*(4), e0174564.
362. Zhang, L., Qiao, L., Chen, Q., Yang, W., Xu, M., Yao, X., Qiu, J., & Yang, D. (2016). Gray Matter Volume of the Lingual Gyrus Mediates the Relationship between Inhibition Function and Divergent Thinking. *Frontiers in Psychology*, *7*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01532
363. Zhang, S., Liu, L., Zhang, L., Ma, L., Wu, H., He, X., Cao, M., & Li, R. (2023). Evaluating the treatment outcomes of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 1070535.
364. Zhang, X., Li, X., Tong, J., Li, N., & Zhang, F. (2022). C-reactive protein in bipolar disorder and unipolar depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *210*(7), 510–514.
365. Zhang, Y., Huang, C.-C., Zhao, J., Liu, Y., Xia, M., Wang, X., Wei, D., Chen, Y., Liu, B., & Zheng, Y. (2023). Resting-state functional connectivity of the raphe nuclei in major depressive Disorder: A Multi-site study. *NeuroImage: Clinical*, *37*, 103359.
366. Zhong, Y., Wang, C., Gao, W., Xiao, Q., Lu, D., Jiao, Q., Su, L., & Lu, G. (2019). Aberrant Resting-State Functional Connectivity in the Default Mode Network in Pediatric Bipolar Disorder Patients with and without Psychotic Symptoms. *Neuroscience Bulletin*, *35*(4), 581–590. https://doi.org/10.1007/s12264-018-0315-6
367. Zhou, H.-X., Chen, X., Shen, Y.-Q., Li, L., Chen, N.-X., Zhu, Z.-C., Castellanos, F. X., & Yan, C.-G. (2020). Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. *Neuroimage*, *206*, 116287.
368. Zhou, Y., Ma, X., Wang, D., Qin, W., Zhu, J., Zhuo, C., & Yu, C. (2015). The selective impairment of resting-state functional connectivity of the lateral subregion of the frontal pole in schizophrenia. *PLoS One*, *10*(3), e0119176.
369. Zhu, Z., Wang, Y., Lau, W. K. W., Wei, X., Liu, Y., Huang, R., & Zhang, R. (2022). Hyperconnectivity between the posterior cingulate and middle frontal and temporal gyrus in depression: Based on functional connectivity meta-analyses. *Brain Imaging and Behavior*, *16*(4), 1538–1551.

# 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

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**

Paštrnák, M., Simkova, E., & Novak, T. (2019). P. 605 A meta analysis of spatial differences of spontaneous brain activity between bipolar and unipolar depression-preliminary results. *European Neuropsychopharmacology*, *29*, S413-S414. **IF 4.6**

Vechetova, G., Pastrnak, M., Sevcikova, M., Bartoskova, M., & Preiss, M. (2019). Cognitive functions in depression-current perspectives. *Ceskoslovenska psychologie 63*(5), 562-575. **IF 0.5**

**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. *Ceskoslovenska 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**

**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.

# 8 Přílohy – originály uplatňovaných studií