

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Dizertační práce

Praha, 2024

MUDr. Adam Chlapečka

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Dizertační práce

Vliv časných životních rizikových faktorů na strukturu a funkci mozku

Vztah mezi socioekonomickou situací v dětství, vzděláním rodičů a vzděláním jedince a příznaky deprese, úzkosti a kognitivními schopnostmi a role funkční konektivity mozkových sítí

The influence of early life
risk factors on brain structure and function

Association of childhood socioeconomic status, education of the individual and of their parents with symptoms of depression, anxiety and cognitive abilities and role of functional connectivity of brain networks

Školitelka:

doc. MUDr. Pavla Brennan Kearns, PhD. (roz. Čermáková)

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.

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

V Praze, 30.04.2024

MUDr. Adam Chlapečka

Identifikační záznam:

CHLAPEČKA, Adam. *Vliv časných životních rizikových faktorů na strukturu a funkci mozku. [The influence of early life risk factors on brain structure and function].* Praha, 2024. 73 strany. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, doc. MUDr. Pavla Brennan Kearns, PhD. (roz. Čermáková)

Klíčová slova: *socioekonomická situace – vzdělání – zdraví mozku – úzkost– deprese – kognitivní schopnosti*

Key words: *socioeconomic status – education – brain health – anxiety – depression – cognitive abilities*

Obsah

1. Poděkování	6
2. Předmluva	8
3. Abstrakt v českém jazyce	10
3b. Abstract in English	10
4. Seznam publikovaných studií	13
5. Úvod	14
5.1. <i>Duševní zdraví a koncept zdraví mozku</i>	14
5.2. <i>Charakteristiky zhoršení zdraví mozku</i>	15
5.3. <i>Rizikové faktory v raném věku</i>	17
5.4. <i>Změny na úrovni mozkových sítí</i>	20
6. Cíle a hypotézy	22
7. Metodika	23
6.1. <i>Zdroj dat a charakteristika souboru</i>	23
6.2. <i>Definice sledovaných parametrů</i>	27
6.3. <i>Statistická analýza</i>	32
8. Výsledky	36
8.1. <i>Výsledky Studie I: Vztah mezi socioekonomickou deprivací, kognitivními schopnostmi a rysy úzkosti</i>	36
8.2. <i>Výsledky Studie II: Vztah mezi vzděláním rodičů a kognitivními schopnostmi jedince</i>	39
8.3. <i>Výsledky Studie III: Vztah mezi vzděláním jedince a příznaky deprese</i>	41
8.4. <i>Výsledky Studie IV: Vztah mezi vzděláním jedince a příznaky úzkosti</i>	44
9. Diskuse	48
9.1. <i>Diskuse výsledků Studie I: Vztah mezi socioekonomickou deprivací, kognitivními schopnostmi a rysy úzkosti</i>	48
9.2. <i>Diskuse výsledků Studie II: Vztah mezi vzděláním rodičů a kognitivními schopnostmi jedince</i>	50
9.3. <i>Diskuse výsledků Studie III a IV: Vztah mezi vzděláním jedince a příznaky deprese a úzkosti</i>	53
10. Závěr a zhodnocení cílů a hypotéz práce	56
11. Silné a slabé stránky	58
12. Souhrn v českém jazyce	61
12b. Summary in English	62
13. Seznam použitých zkratk	63
14. Reference	64

1. Poděkování

V první řadě bych na tomto místě rád poděkoval své školitelce doc. Pavle Brennan Kearns (roz. Čermákové) za její výjimečné vedení, mentorství a podporu během mého postgraduálního studia na Karlově univerzitě. Její hluboké odborné znalosti, rozumná zpětná vazba a neustálé povzbuzování nejen formovaly moje studium, ale také významně přispěly k mému osobnímu a profesnímu růstu. Také bych rád vyjádřil poděkování prof. Robin-Carhart Harrisovi, dr. Leorovi Rosemanovi a Hannesovi Kettnerovi z Department of Brain Sciences, Imperial College of London, kde jsem měl tu čest působit během své zahraniční stáže ve Velké Británii. Díky nim jsem prohloubil své znalosti v metodice prediktivního modelování a analýze dat z funkční magnetické rezonance. Rád bych také poděkoval svým kolegům a spoluautorům, především Katrin Wolfové, Barboře Fryčové, Zsófi Csajbók a Anně Kågström za spolupráci a přínosnou zpětnou vazbu. V neposlední řadě bych rád poděkoval své rodině a přátelům za jejich podporu a porozumění během mého studia.

Poděkování patří také všem institucím, které mě během postgraduálního studia finančně podporovaly. V prvním řadě se jedná o finanční cenu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy s názvem Donatio Facultatis Medicae Tertiae. Naše práce byla také podpořena Grantovou agenturou Univerzity Karlovy, grant GAUK: 416122, výzkumným programem PRIMUS (22/MED/012) vedeným na Univerzitě Karlově a finančním darem uděleným Hlávkovou nadací, který podpořil moji zahraniční stáž ve Velké Británii.

Rovněž bych rád poděkoval všem grantovým agenturám a institucím, které umožnily sběr dat pro epidemiologické studie použité v této práci. Tato práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR (grant NU20J-04-00022), Evropskou unií (Marie Curie Intra-European Fellowship for Career Development, FP7-PEOPLE-IEF-2013, grant č.6485124) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR (MŠMT ČR) (grant CEITEC 2020, LQ1601, LM2018121, LO1611). Rovněž děkuji instituci Laboratoř multimodálního a funkčního zobrazování, CEITEC, Masarykova univerzita podporovanou projekty Czech-BioImaging (LM2015062, LM2018129 financované MŠMT ČR) za podporu při získávání vědeckých dat prezentovaných v této práci. Tato práce využívá také data z Průzkumu zdraví, stárnutí a důchodu v Evropě (*Survey on Health, Ageing and Retirement in Europe, SHARE*), z vln SHARE 1, 2, 3, 4, 5, 6 a 7 (DOIs: 10.6103/SHARE.w1.700, 10.6103/SHARE.w2.700, 10.6103/SHARE.w3.800, 10.6103/SHARE.w4.700, 10.6103/SHARE.w5.700,

10.6103/SHARE.w6.700, 10.6103/SHARE.w7.700), viz Börsch-Supan et al. (2013) pro metodické podrobnosti (Börsch-Supan, Brandt et al. 2013). Sběr dat SHARE byl financován Evropskou komisí, prostřednictvím DG RTD přes FP5 (QLK6-CT-2001-00360), FP6 (SHARE-I3: RII-CT-2006-062193, COMPARE: CIT5-CT-2005-028857, SHARELIFE: CIT4-CT-2006-028812), FP7 (SHARE-PREP: GA N°211909, SHARE-LEAP: GA N°227822, SHARE M4: GA N°261982) a Horizon 2020 (SHARE-DEV3: GA N°676536, SERISS: GA N°654221) a DG pro zaměstnanost, sociální věci a sociální začleňování. Za další financování děkujeme Ministerstvu školství a výzkumu v Německu, Společnosti Maxe Plancka pro rozvoj vědy, Národnímu institutu pro stárnutí v USA (U01_AG09740-13S2, P01_AG005842, P01_AG08291, P30_AG12815, R21_AG025169, Y1-AG-4553-01, IAG_BSR06-11, OGHA_04-064, HHSN271201300071C) a různým dalším národním zdrojům financování (viz www.share-project.org). Přístup k datům SHARE je poskytován zdarma pro vědecké využití po celém světě po registraci prostřednictvím Centra výzkumných dat SHARE. Další informace naleznete na internetových stránkách www.share-eric.eu.

2. Předmluva

Ve 21. století se zdraví mozku, jehož součástí je duševní a kognitivní zdraví, stává stále významnější oblastí zájmu společnosti. Technologický pokrok a rychle se měnící sociální a digitální prostředí přinesly nové výzvy a příležitosti v oblasti porozumění a léčby duševních a kognitivních poruch. Ve snaze pochopit příčiny a rizika pro rozvoj těchto poruch se ukazuje, že vzdělání a socioekonomické faktory se komplexně prolínají s našim duševním zdravím a kognitivními schopnostmi. Naše práce studuje tyto souvislosti a poodhaluje, jak se přitom mění samotná funkce naší mysli. Na základě výsledků ze čtyř publikovaných vědeckých studií tato práce zkoumá, jak naše životní zkušenosti z dětství a dospívání zanechávají stopy ve změnách mozkových sítí, které se mohou i za několik desítek let projevit změnami kognitivních a duševních funkcí.

Studium rizikových faktorů a patofyziologických mechanismů kognitivních a duševních poruch je zásadní ve snaze o snížení zátěže společnosti, kterou tato onemocnění způsobují z několika důvodů. Pomocí identifikace a komplexního porozumění rizikových faktorů je možné vytvářet specifické preventivní strategie. Příkladem může být aplikace poznatků o tom, že určité prostředí nebo zkušenosti z dětství zvyšují riziko duševních poruch v pozdějším životě, což umožňuje zavádění ochranných opatření v oblasti vzdělávání a sociální péče v dětství. Hlubší porozumění patofyziologickým mechanismům, které jsou základem duševních a kognitivních poruch, vede k vývoji nových a účinnějších terapií. Podobně jako výzkum neurotransmiterových systémů, který vedl k objevu různých typů antidepresiv, může pochopení změn na úrovni mozkových sítí otevřít cestu k úplně novým a cíleným terapeutickým metodám. V neposlední řadě nám studium biologické podstaty kognitivních a duševních poruch umožňuje snížit stigmatizaci, která je ve společnosti bohužel stále přítomna. Pochopení biologického podkladu těchto onemocnění může pomoci společnosti začít je vnímat jako legitimní zdravotní problémy. Tato změna paradigmatu je zásadní pro zlepšení dostupnosti a kvality péče o duševní zdraví i pro informovanost veřejnosti o tvorbě politiky veřejného zdraví.

Tato dizertační práce je koncipovaná jako komentář ke čtyřem publikovaným studiím. Na tuto problematiku nahlížím perspektivou oboru epidemiologie a preventivní medicíny a svůj výzkum opírám o dvě kohorty. V první a druhé studii čerpám data z českého ramene Evropské longitudinální studie těhotenství a dětství, která zahrnuje účastníky sledované od roku jejich

narození v roce 1991 nebo 1992. Část této kohorty se zúčastnila vyšetření mozku pomocí magnetické rezonance a sběru dat o duševním zdraví ve svých 23/24 letech a poté znovu o 5 let později v rámci projektu podpořeného od Agentury pro zdravotnický výzkum (hlavní řešitelka doc. Pavla Brennan Kearns). V první a druhé studii tedy analyzují nově nasbíraná data o duševním zdraví a konektivité mozku mladých lidí ve třetí dekádě jejich života, propojená s informacemi pocházejícími z doby jejich narození. Analýzy ve třetí a čtvrté studii jsou založeny na již nasbíraných, veřejně dostupných datech celoevropské studie Průzkumu zdraví, stárnutí a důchodu v Evropě, které se účastní desítky tisíc starších lidí. Díky tomuto velkému vzorku a značnému bohatství dat, které by nebylo v našich silách nově nasbírat, jsem měl možnost studovat i slabší asociace, které by se v menších kohortách neobjevily, ale mohou mít značný význam na populační úrovni.

Věřím, že tento směr výzkumu je přínosný nejenom z hlediska získávání nových znalostí pro oblasti epidemiologie, preventivní medicíny a neurověd, ale může poskytnout hodnotné informace i pro klinické pracovníky a tvůrce politik v oblasti veřejného zdraví. Nabádá nás k zamyšlení se nad širšími důsledky zkušeností z dětství a dospívání pro duševní a kognitivní zdraví a zdůrazňuje význam podpůrného a obohacujícího prostředí během tohoto významného období lidského života.

3. Abstrakt v českém jazyce

Úvod: Kognitivní schopnosti a duševní zdraví mohou být ovlivněny prostředím, ve kterém jedinec vyrůstal, a vlastním dosaženým vzděláním. Cílem této práce je objasnit vztah mezi časnými rizikovými faktory (socioekonomická deprivace v dětství, nižší vzdělání jedince a rodičů) a parametry zhoršení zdraví mozku (snížení kognitivních schopností, rysy a příznaky úzkosti, příznaky deprese) a zkoumat roli funkční konektivity mezi mozkovými sítěmi v tomto vztahu.

Metodika: Vypracovali jsme čtyři monotematicky zaměřené studie s použitím dat z českého ramena Evropské longitudinální studie těhotenství a dětství (zdroj dat pro Studii I a II) a z Průzkumu zdraví, stárnutí a důchodu v Evropě (zdroj dat pro Studii III a IV). Ve Studii I a II jsme pomocí lineární regrese analyzovali vztah mezi socioekonomickou deprivací v dětství, kognitivními schopnostmi v adolescenci a rysy úzkosti v dospělosti (Studie I) a vztah mezi vzděláním rodičů a kognitivními schopnostmi jejich dětí ve věku 8 let a 28/29 let (Studie II). V neurozobrazovací části Studie I a II jsme vyhodnotili, zda tento vztah souvisí se silou funkční konektivity mezi laterálním prefrontálním kortexem (Studie I) a mezi uzly salientní sítě (Studie II) a ostatními voxely mozku. Ve Studii III a IV jsme pomocí logistické regrese analyzovali asociaci mezi vzděláním jedince a přítomností příznaků deprese (Studie III) a úzkosti (Studie IV). Analýzu jsme následně adjustovali na další sociodemografické a zdravotní charakteristiky a vyhodnotili, zda existuje horní hranice pro pozorovaný efekt. Dále jsme zkoumali, zda se souvislost mezi vzděláním jedince a příznaky deprese nebo úzkosti liší v jednotlivých evropských regionech.

Výsledky: Ve Studii I byla socioekonomická deprivace v dětství asociována s nižšími kognitivními schopnostmi v adolescenci, které predikovaly vyšší rysy úzkosti v mladé dospělosti. Vyšší síla funkční konektivity mezi pravým laterálním prefrontálním kortexem a oblastmi v levém precentrálním, postcentrálním a horním frontálním gyru zprostředkovala vztah mezi nižšími kognitivními schopnostmi a vyššími rysy úzkosti. Ve Studii II nižší vzdělání matky korelovalo s nižším verbálním, výkonostním a celkovým inteligenčním kvocientem (IQ) jedinců v 8 letech a výkonostním IQ ve 28/29 letech. Vztah mezi nižším vzděláním matky a nižším výkonostním IQ ve věku 28/29 let byl asociován s vyšší silou funkční konektivity mezi pravým rostrálním prefrontálním kortexem a oblastmi v okcipitálním kortexu. Ve Studii III a IV bylo vyšší dosažené vzdělání nezávisle na ostatních sociodemografických a zdravotních charakteristikách asociováno s nižší pravděpodobností příznaků deprese (Studie III) a úzkosti (Studie IV) do prvního stupně terciárního vzdělání, přičemž další stupeň dosaženého vzdělání již nebyl spojený s dodatečným protektivním účinkem. Tento efekt nadměrného vzdělání byl výraznější u depresivních příznaků v porovnání s příznaky úzkosti. Nejsilnější protektivní efekt vzdělání proti příznakům deprese i úzkosti byl pozorován v regionu střední a východní Evropy a nejslabší v severní Evropě.

Diskuse: Socioekonomické prostředí v raném věku a vzdělání jedince i jeho rodičů se odráží v integritě zdraví mozku a variabilitě funkční konektivity mozkových sítí jedince. Preventivní opatření a včasné intervence zaměřené na zlepšení kvality a dostupnosti vzdělání a posílení struktur sociální podpory může významně přispět ke kognitivnímu a duševnímu zdraví jedince.

3b. Abstract in English

Introduction: Cognitive abilities and mental health can be influenced by the environment, in which individuals grew up, as well as their educational attainment. The aim of this dissertation is to elucidate the relationship between early-life risk factors (childhood socioeconomic deprivation, lower individual's and parental educational attainment) and parameters of lower brain health integrity (lower cognitive ability, trait and symptoms of anxiety, symptoms of depression) and the role of functional connectivity between brain networks in this relationship.

Methods: We performed four monothematic studies using data from the Czech arm of the European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (data source for Studies I and II) and from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (data source for Studies III and IV). In Studies I and II, we used linear regression to analyze the relationship between socioeconomic deprivation in childhood, cognitive ability in adolescence, and trait anxiety in adulthood (Study I) and the relationship between parental education and their children's cognitive ability at ages 8 and 28/29 (Study II). In the neuroimaging part of Studies I and II, we evaluated whether this relationship is associated with the strength of functional connectivity between the lateral prefrontal cortex (Study I) and the nodes of the salience network (Study II) to other voxels of the brain. In Studies III and IV, we used logistic regression to assess the association between one's educational attainment and the presence of depressive symptoms (Study III) and anxiety symptoms (Study IV). We then adjusted the analysis for other sociodemographic and health-related characteristics and assessed whether there was an upper threshold for the observed effect. We also examined whether the association between one's educational attainment and depressive or anxiety symptoms varied across European regions.

Results: In Study I, socioeconomic deprivation in childhood was associated with lower cognitive ability in adolescence, and lower cognitive ability predicted higher trait anxiety in young adulthood. Higher functional connectivity between the right lateral prefrontal cortex and regions in the left precentral gyrus, postcentral gyrus, and superior frontal gyrus mediated the relationship between lower cognitive ability and higher trait anxiety. In Study II, lower maternal education was associated with lower verbal, performance, and full scale IQ of individuals at age 8 and performance IQ at age 28/29. The relationship between lower maternal education and lower performance IQ at age 28/29 was associated with higher functional connectivity between the right rostral prefrontal cortex and regions in the occipital cortex. In Studies III and IV, higher educational attainment was, independent of other sociodemographic and health-related characteristics, associated with lower odds of depressive (Study III) and anxiety (Study IV) symptoms up to the first level of tertiary education, with further levels of education not providing any additional protective effect. This effect of overeducation was more pronounced for depressive symptoms compared to anxiety symptoms. The strongest protective effect of educational attainment was observed in the region of Central and Eastern Europe and the weakest in Northern Europe.

Discussion: Socioeconomic environment in childhood and the education of the individual and their parents are reflected in the integrity of brain health and the variability in the functional connectivity of an individual's brain networks. Preventive measures and early interventions aimed at improving the quality and

accessibility of education and strengthening social support can contribute significantly to individual's cognitive and mental health.

4. Seznam publikovaných studií

Studie I. Cermakova P, Chlapecka A, Andrýsková L, Brázdil M, Marečková K. Socioeconomic and cognitive roots of trait anxiety in young adults. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2022 Aug 1;17(8):703-711. doi: 10.1093/scan/nsab135. PMID: 34915569; PMCID: PMC9340106.

Studie II. Cermakova P, Chlapecka A, Csajbók Z, Andrýsková L, Brázdil M, Marečková K. Parental education, cognition and functional connectivity of the salience network. *Sci Rep*. 2023 Feb 16;13(1):2761. doi: 10.1038/s41598-023-29508-w. PMID: 36797291; PMCID: PMC9935859.

Studie III. Chlapecka A, Kagstrom A, Cermakova P. Educational attainment inequalities in depressive symptoms in more than 100,000 individuals in Europe. *Eur Psychiatry*. 2020 Nov 16;63(1): e97. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.100. PMID: 33190666; PMCID: PMC7737177.

Studie IV. Chlapecka A, Wolfová K, Fryčová B, Cermakova P. Educational attainment and anxiety in middle-aged and older Europeans. *Sci Rep*. 2023 Aug 16;13(1):13314. doi: 10.1038/s41598-023-40196-4. PMID: 37587157; PMCID: PMC10432412.

5. Úvod

5.1. Duševní zdraví a koncept zdraví mozku

Podle Světové zdravotnické organizace je duševní zdraví definováno jako "stav pohody, v němž jedinec naplňuje svůj vlastní potenciál, zvládá běžný životní stres, může pracovat produktivně a plodně a je schopen přispívat k prospěchu své komunity"(WHO, 2014). Duševní zdraví je zásadní pro naši individuální i kolektivní schopnost myslet, vyjadřovat emoce a empatii, komunikovat mezi sebou, vydělávat si na živobytí a užívat si život. Duševní zdraví může narušit celá řada onemocnění, která způsobují významné poruchy v oblasti kognice, emoční regulace nebo chování jedince (WHO, 2020). V roce 2019 měl každý osmý člověk na světě nějaké duševní onemocnění, což činí celkem 970 milionů lidí, přičemž nejčastějšími byly úzkostné a depresivní poruchy (GBD Results, 2022). Během pandemie COVID-19 došlo globálně k nárůstu výskytu duševních onemocnění (Pfefferbaum & North, 2020). V České republice se prevalence běžných duševních nemocí během pandemie zvýšila dvakrát až třikrát (Winkler et al., 2020).

V poslední době se v literatuře stále častěji diskutuje o nově vznikajícím konceptu „zdraví mozku“ (CDC, 2009; Wang et al., 2020; WHO, 2022). Zdraví mozku nám umožňuje být součástí světa kolem nás, mít z něj užitek a být pro něj užitečný (Alchalabi & Prather, 2021). Definice tohoto širokého pojmu však zatím nebyla sjednocena. Světová zdravotnická organizace nyní definuje zdraví mozku jako „schopnost fungovat v kognitivních, smyslových, sociálně-emocionálních, behaviorálních a motorických oblastech, které umožňují jedinci plně využít svůj potenciál v průběhu života“ (WHO, 2022). Americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí zavedlo konkrétnější definici jako "schopnost vykonávat všechny mentálně kognitivní procesy, včetně schopnosti učit se a posuzovat, používat jazyk a pamatovat si" (CDC, 2009). Práce Wang a kol. uvádí definici zdraví mozku jako "zachování optimální integrity mozku, duševních a kognitivních funkcí a nepřítomnost zjevných neurologických poruch" (Wang et al., 2020). Tato definice je dostatečně široká, aby zahrnovala integritu duševních i kognitivních funkcí, které jsou nepochybně nezbytné pro zachování životní nezávislosti a schopnosti jedince zapojit se do každodenního života.

Zhoršení zdraví mozku začíná neurovývojovými a neurologickými onemocněními v dětství, jež zahrnují především poruchy intelektuálního vývoje a autistického spektra, a následně pokračuje po celý život jedince, včetně neurodegenerativních onemocnění nebo úzkosti a

deprese. Celosvětová zátěž způsobená stavy vyplývajícími ze zhoršení zdraví mozku je nápadně vysoká a nerovnoměrně rozložená, přičemž přibližně 70 % zátěže připadá na země s nízkými a středními příjmy (WHO, 2021). Tato onemocnění mají na svědomí nejvyšší počet ztracených let života v důsledku zdravotního postižení a jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí na celém světě, na kterou ročně zemře 9 milionů lidí (WHO, 2021). Prevence a léčba těchto stavů vyžaduje interdisciplinární zapojení s holistickým přístupem zaměřeným na pacienta, což představuje velkou výzvu pro národní systémy zdravotní péče.

5.2. Charakteristiky zhoršení zdraví mozku

Jak již bylo zmíněno, zdraví mozku můžeme chápat jako zachování integrity mozkových struktur a funkcí, které přímo ovlivňují duševní a kognitivních procesy. Zhoršení zdraví mozku se tedy bude projevovat oslabením duševních a kognitivních procesů, které vedou například k přítomnosti příznaků deprese a úzkosti a nižším kognitivním funkcím. Deprese je celosvětově rozšířené chronické afektivní onemocnění, které významně ovlivňuje celkové fungování člověka. Je charakterizována přítomností dvou hlavních příznaků – anhedonie nebo depresivní nálady – a nejméně čtyř dalších příznaků, mezi něž patří úbytek hmotnosti, únava, zpomalení psychomotoriky, opakované myšlenky na smrt nebo sebevraždu, zhoršená schopnost soustředění, poruchy spánku a další příznaky, které trvají nejméně dva týdny (American Psychiatric Association, 2013). Jedná se o jedno z nejrozšířenějších duševních onemocnění s třetí největší zátěží způsobenou nemocí na světě a odhaduje se, že do roku 2030 bude na prvním místě (WHO, 2023). Celosvětově má depresi více než 280 milionů lidí, což z ní činí jedno z nejčastějších onemocnění na světě (Global Health Data Exchange, 2022). Jiní autoři poukazují na to, že více než dvě třetiny lidí, kteří páchají sebevraždu, mají depresi (Kessler et al., 2010). Důsledky deprese dále přispívají k její velké zátěži pro veřejné zdraví, včetně zvýšeného rizika demence, sebevražd a předčasných úmrtí způsobených souběžně se vyskytujícími somatickými nemocemi (Reynolds & Patel, 2017). Možná ještě důležitějším faktem je, že od roku 1990 nedošlo k žádnému snížení celosvětového výskytu ani zátěže deprese, a to navzdory přesvědčivým důkazům o intervencích, které snižují její dopady (Patel et al., 2016). Odhaduje se, že značný počet případů deprese zůstává nedignostikován. Například v české populaci se předpokládá, že není diagnostikováno až 61 % afektivních poruch (Kagstrom et al., 2019).

Dalším projevem zhoršení zdraví mozku jsou příznaky úzkosti. Mezi nejčastější příznaky úzkosti patří pocit nervozity, neklidu nebo vnitřního napětí, pocit hrozícího nebezpečí, panika, poruchy soustředění spojené s řadou somatických příznaků včetně tachykardie, hyperventilace,

hyperhydrózy nebo gastrointestinálních poruch (National Institute of Mental Health, 2022). Občasné příznaky úzkosti jsou běžnou součástí stresových situací v životě. Pokud však tyto příznaky přetrvávají a významně zasahují do běžného života, stávají se součástí úzkostných poruch (American Psychiatric Association, 2013). Úzkostné poruchy tvoří největší skupinu duševních onemocnění v západním světě a představují hlavní příčinu invalidity (Penninx et al., 2021). Kumulativní prevalence úzkostných poruch do 25 let věku je v rozmezí 20-30 % (Copeland et al., 2014). Většina úzkostných poruch se vyskytuje v dospívání nebo rané dospělosti (Kessler et al., 2010), ale tyto poruchy jsou běžné i v pozdní dospělosti (Blay & Marinho, 2012). Epidemiologické studie také ukazují, že úzkostné poruchy jsou častější u ženského pohlaví (Grenier et al., 2019; Tetzner & Schuth, 2016a). Významným rizikovým faktorem pro rozvoj úzkostných poruch jsou rysy úzkosti (Knowles & Olatunji, 2020). Můžeme je definovat jako osobnostní charakteristiky jedince, které se projevují jako tendence k prožívání úzkosti v situacích, které u jiných jedinců úzkost nevyvolávají. Při hodnocení rysů úzkosti je potřeba odlišit tento pojem od stavu úzkosti. Stav úzkosti je přechodný, často kolísavý emoční stav, který se vyznačuje pocitem obav a zvýšenou tenzí (Hutchins Benjamin E. and Young, 2018). Intenzita stavů úzkosti se může značně lišit a měnit se v reakci na různé stresory. Naproti tomu jsou rysy úzkosti trvalejší osobnostní charakteristikou, hluboce zakořeněnou jako součást neurotických tendencí. Jedná se o relativně stabilní tendenci k výraznější reakci na okolní stresory, přičemž jedinci s vysokou mírou rysů úzkosti vnímají větší počet hrozeb v celé řadě situací, což vede k intenzivnějším emočním reakcím a v některých případech dokonce k suicidálním myšlenkám nebo pokusům (Pompili et al., 2012). Ve vědecké literatuře je již několik studií, které poukazují na to, že rysy úzkosti jsou kromě rizika pro rozvoj úzkostných a afektivních poruch také významným rizikovým faktorem pro vznik kognitivních poruch, jako například Alzheimerovy choroby (Becker et al., 2018; S. Li et al., 2021).

Další součástí integrity zdraví mozku jsou kognitivní schopnosti, někdy označované jako kognitivní kapacita, které zahrnují schopnost uvažovat, plánovat, řešit problémy, abstraktně myslet, chápat složité myšlenky, rychle se učit a učit se ze zkušenosti (Plomin, 1999). Zhoršení kognitivních funkcí je do určité míry běžnou součástí stárnutí, ale při významnější progresi se stává hlavním projevem mírné kognitivní poruchy až demencí (Morley, 2018). Přestože výsledky několika studií naznačují, že kognitivní schopnosti jsou jedním z nejsilnějších prediktorů zdraví, otázka kauzality tohoto vztahu nebyla zatím úplně objasněna (M., 2006; von Bastian et al., 2022). Některé práce naznačují, že při kontrole na další sociodemografické

faktory je efekt kognitivních schopností na zdraví a celkovou mortalitu sporný (Albouy & Lequien, 2009; Lager & Torssander, 2012). Jedním z mechanismů, kterým lze vysvětlit vztah mezi kognitivními schopnostmi a zdravím je produktivní efektivita, která zvyšuje schopnost vytvářet účinné zdravotní návyky (Begerow & Jürges, 2021). Lidé s vyššími kognitivními schopnostmi jsou tak například schopni lépe porozumět doporučením lékaře a řídit se jimi, což zvyšuje přínos návštěv lékaře a vede k účinnější léčbě. Díky vyšším kognitivním schopnostem lépe chápou vztah mezi zdravotním chováním a jeho důsledky, například jsou lépe informováni o nepříznivých účincích kouření, a proto je pravděpodobnější, že budou kouřit méně nebo přestanou (Sanderson et al., 2019).

5.3. Rizikové faktory v raném věku

Zdraví mozku je celoživotní koncept, jehož hlavním cílem je udržet optimální integritu mozku, mentálních a kognitivních funkcí. Tyto funkce jsou ovlivňovány různými rizikovými faktory v průběhu raného věku života dítěte. Například mezi rizika rozvoje deprese a úzkosti patří několik socioekonomických, biologických a geografických faktorů, přičemž vyšší riziko je u ženského pohlaví, méně vzdělaných jedinců a v méně rozvinutých geografických oblastech (Horackova et al., 2019; World Health Organisation, 2017). Několik prací zjistilo, že socioekonomické postavení a vzdělání patří mezi nejdůležitější sociální faktory ovlivňující rozvoj kognitivních a duševních poruch v pozdějším věku (Hummer & Lariscy, 2011; Noble et al., 2015). V naší práci se proto zaměřujeme na tři hlavní rizikové faktory zhoršení zdraví mozku v raném věku: socioekonomickou deprivaci, nízké vzdělání jedince a nízké vzdělání rodičů.

Socioekonomická deprivace v raném věku je rizikovým faktorem, který ve srovnání s ostatními faktory hodnotícími socioekonomické postavení dítěte nejlépe předpovídá rozvoj úzkosti a deprese v pozdějším věku (Čermaková et al., 2020). Jedinci, kteří vyrůstají v domácnostech, které mají problémy s placením bydlení, jídla, oblečení a základních služeb, mohou mít horší přístup ke zdrojům, které by jim umožnily plně rozvinout svůj potenciál, což limituje jejich možnost správného vývoje zdraví mozku. Zkušenost s takovou socioekonomickou deprivací v raném věku může zanechat stopy na vyvíjejícím se mozku dítěte v podobě zmenšení objemu šedé a bílé hmoty mozku (Brito & Noble, 2014a), což může následně vést k dysregulaci fyziologické reakce na stres a větší zranitelnosti k rozvoji úzkosti a deprese (Marečková et al., 2019). Kromě dopadu na duševní zdraví je socioekonomická deprivace spojena s nižšími

kognitivními schopnostmi v dětství a dospělosti (Tong et al., 2007). Existuje řada konceptů, které tento vztah vysvětlují. Děti vyrůstající v socioekonomicky znevýhodněném prostředí mají často omezený přístup ke vzdělávacím zdrojům, bezpečným životním podmínkám a nutričně hodnotné stravě, což jsou klíčové faktory pro optimální kognitivní vývoj (Roberts et al., 2022). Tato deprivace může vést k opožděnému vývoji řeči, zhoršené paměti a horším studijním výsledkům ve srovnání s vrstevníky z bohatšího prostředí. Například 5 až 13leté děti z nižšího socioekonomického prostředí vykazují horší výkon v různých aspektech jazykového vývoje v porovnání s vrstevníky (Farah et al., 2006). Noble et al. navíc zjistili, že socioekonomické faktory významně přispívají ke strukturálním změnám v mozku, zejména v oblastech spojených s vývojem řeči a paměti, například redukcii objemu šedé hmoty hipokampu (Noble et al., 2015). Další studie zkoumala přímý vliv socioekonomického prostředí na exekutivní funkce a nabídla pohled na biologické mechanismy, které stojí za tímto vztahem, nezávisle na různých faktorech výchovy nebo jiných vnějších vlivech. Ukázala nižší aktivitu v laterálním prefrontálním kortexu u dětí z horšího socioekonomického prostředí (Moriguchi & Shinohara, 2019). Jiným možným mechanismem, který by vysvětloval asociaci mezi socioekonomickým prostředím a kognitivními schopnostmi, je to, že socioekonomická deprivace v raném věku může vést jedince k dalším rizikovým faktorům, jako jsou sociální izolace, deprese nebo rizikové chování, které pak mají vliv na kognitivní funkce v adolescenci nebo v mladé dospělosti (Lorant et al., 2003; Tinner et al., 2018). Tento mechanismus by však naznačoval, že socioekonomická deprivace v raném věku by po kontrole na ostatní zdravotní a sociodemografické rizikové faktory nebyla přímo nezávisle asociována s kognicí.

Dalším důležitým faktorem, který ovlivňuje zdraví mozku, a tedy i následný rozvoj kognitivních a duševních poruch, je vzdělání. V mnoha pracech bylo zjištěno, že dosažené vzdělání je jedním z nejsilnějších sociálních determinantů zdraví (Hummer & Lariscy, 2011) (Mirowsky & Ross, 2017). Kromě negativního vlivu na duševní onemocnění, včetně úzkostí a depresí (Miech & Shanahan, 2000), má nízké dosažené vzdělání vliv na řadu somatických onemocnění, včetně onkologických onemocnění, diabetu a srdečního selhání (D. Cutler & Lleras-Muney, 2006; Mouw et al., 2008). Většina studií, které analyzovaly potenciálně protektivní vliv vyššího vzdělání na duševní a kognitivní poruchy, předpokládala téměř neomezený přínos vzdělání na tyto nemoci (Mirowsky & Ross, 2017). To by naznačovalo, že neexistuje žádná horní hranice pozitivního vlivu dosaženého vzdělání na zdraví mozku. Některé studie však naznačují, že benefity vzdělání pro zdraví mozku nejsou nekonečné a snižují se u osob s obzvláště vysokým dosaženým vzděláním (Bracke et al., 2013; Mirowsky

& Ross, 2017). Princip "nadměrného vzdělání" je ve vědecké literatuře zmíněn, výsledky jsou ale nekonzistentní (Bracke et al., 2013). Tento fenomén je tradičně popisován jako nesoulad mezi povoláním a vzděláním, kdy úroveň dosaženého vzdělání převyšuje úroveň vzdělání potřebnou k výkonu daného zaměstnání (Wolbers, 2003). Pokud vysoce vzdělaní jedinci nemohou najít práci odpovídající jejich kvalifikaci, může to vést k nižší spokojenosti v práci a frustraci, což má následně vliv na jejich duševní zdraví (Bracke et al., 2013). Otázkou však zůstává, zda je souvislost mezi vzděláním a kvalitou zdraví mozku vysvětlitelná pomocí jiných sociodemografických nebo zdravotních faktorů, nebo je tento vztah přímý. První navržený mechanismus uvádí, že vzdělání poskytuje jedinci lepší přístup k naplňujícímu zaměstnání, lepší sociální vazby, ekonomickou jistotu, pocit osobní kontroly nad životem, což následně umožňuje lepší socioekonomický status, zdravý životní styl a přístup ke zdravotní péči, a v konečném důsledku vede k lepšímu zdraví (Mirowsky & Ross, 2017). Druhá předložená hypotéza navrhuje, že existuje přímý pozitivní vliv vzdělání na duševní zdraví, který je nezávislý na vztahu zprostředkovaném ostatními sociodemografickými a zdravotními faktory (Bjelland et al., 2008).

Zdraví mozku jedince je výrazně ovlivněno kognitivně stimulujícím prostředím v raném věku. Dosažené vzdělání rodičů je běžně používaným ukazatelem kvality socioekonomického a kognitivně stimulujícího prostředí (Noble et al., 2015) a je významně asociováno s kognitivními schopnostmi potomka v pozdějším věku, přičemž jeho vliv je významnější než například finanční bohatství rodiny (Rindermann & Ceci, 2018). Kromě kognitivních schopností však vzdělání rodičů významně souvisí také s duševním zdravím jejich potomků (Sonego et al., 2013). V literatuře tedy existují jasné důkazy o tom, že vzdělání rodičů má vliv na zdraví mozku jejich potomků, včetně jejich kognitivních schopností a duševního zdraví (I. H. Beck et al., 2022; Sonego et al., 2013), nejsou ale jasné důkazy o tom, zda má větší vliv vzdělání otce nebo matky (Anger & Heineck, 2010). Například v britské mezigenerační studii vzdělání otců lépe predikovalo rozdíly v inteligenčním kvocientu (IQ) dětí v kohortě z roku 1946, ale v nejnovější kohortě z let 2000-2002 byl vliv vzdělání matek na IQ dětí významnější (Cave et al., 2022). Jiné výzkumy naznačují, že vzdělání matek může mít výrazně silnější vliv než vzdělání otců (Rodriguez et al., 2009). V literatuře existuje několik mechanismů, které vysvětlují vztah mezi vzděláním rodičů a zdravím mozku jejich potomků. Například rodiče s vyšším vzděláním častěji používají při interakci se svým dítětem kognitivně stimulující rodičovské postupy, jako je komplexnější jazyk, stimulující hry, učení písmen a čísel ještě před zahájením školní docházky (Suizzo & Stapleton, 2007). Ve svých

domácnostech také disponují větším množstvím vzdělávacích a rekreačních prostředků, které pozitivně ovlivňují kognitivní a intelektuální vývoj jejich potomků (Rodriguez et al., 2009). Děti z rodin s vyšším vzděláním také častěji rozvíjejí sportovní a umělecké dovednosti nebo jiné aktivity, které vedou k vyššímu sebevědomí, pocitu naplnění v životě a lepšímu duševnímu zdraví (Bradley & Corwyn, 2002).

5.4. Změny na úrovni mozkových sítí

V předchozí části jsme ukázali, že existuje velké množství literatury popisující vztah mezi rizikovými faktory v raném věku a zdravím mozku, včetně duševního zdraví a kognitivních schopností v pozdějším věku. V současné době však existuje značné vědecké úsilí o objasnění tohoto vztahu na úrovni funkční konektivity a mozkových sítí. Ve vědecké komunitě dnes převládá tendence chápat duševní a kognitivní poruchy jako onemocnění na úrovni mozkových sítí s poruchami funkční konektivity (Hearne et al., 2016; Mulders et al., 2015). Jednou z nejdůležitějších mozkových sítí, jejíž narušení bylo opakovaně pozorováno u pacientů s kognitivními a afektivními poruchami, je „defaultní mozková síť“ (*Default Mode Network*, DMN). DMN je interaktivní mozková síť mezi oblastmi mozku, která je aktivní v situacích, kdy se člověk nesoustředí na vnější svět, ale primárně na vnitřní realitu. Typicky je zvýšená aktivita DMN popisována při metakognitivních procesech, jako je sebereflexe, mentální konstrukce vlastního ega, mentální cestování časem při vzpomínání na minulost nebo přemýšlení o budoucnosti (Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012). DMN se skládá z odlišných, primárně kortikálních oblastí, distribuovaných ve ventromediálním prefrontálním kortexu, v laterálním prefrontálním kortexu, posteromediálním a dolním parietálním kortexu, jakož i v laterálním a mediálním temporálním kortexu (Alves et al., 2019). Vzhledem k této široké distribuci je považována za těžiště neuronální integrace v mozku (Andrews-Hanna et al., 2010). V současné době existuje velké množství vědeckých prací popisujících změny v DMN u duševních a kognitivních poruch. Například rozsáhlá metaanalýza studií konektivity u pacientů s klinickou depresí prokázala hyperaktivitu v síti DMN a mezi DMN a fronto-parietálními oblastmi (Kaiser et al., 2015). Změny v DMN byly popsány také při kognitivní deterioraci u Alzheimerovy choroby (Grieder et al., 2018). Je však méně jasné, jakým způsobem je vztah mezi změnami konektivity a poruchami zdraví mozku ovlivněn různými rizikovými faktory v raném věku.

Další důležitou mozkovou sítí, která ovlivňuje kognitivní a emoční procesy v mozku, je salientní síť. Předpokládá se, že tato síť zprostředkovává tok informací mezi kognitivními a emočními systémy, selektuje podněty, které jsou behaviorálně relevantní, a koordinuje neuronální reakce na ně. Podle této koncepce by salientní síť měla pomocí integrace smyslových, emočních a kognitivních podnětů prioritizovat různé významné podněty a na základě nich aktivovat další mozkové sítě, např. "vnitřní" DMN, pro zpracování vnitřně orientovaných mentálních procesů, nebo "vnější" centrální exekutivní síť, při zpracování primárně exekutivních, na cíl zaměřených úkolů souvisejících s vnější realitou (Sridharan et al., 2008). Salientní síť je rozsáhlá paralimbicko-limbická síť, jejímiž základními složkami jsou přední insulární kortex a rostrální prefrontální kortex (T. Chen et al., 2016). V literatuře je konzistentně popisována hyperaktivita v salientní síti u úzkostných poruch (Paulus & Stein, 2006). Klinicky u této poruchy dochází k patologické predikci averzivního tělesného stavu, což způsobuje negativní a znepokojivé myšlenky s typickými behaviorálními příznaky úzkosti (Paulus & Stein, 2006). Dysfunkce v salientní síti však byly popsány i u jiných duševních a kognitivních poruch, včetně schizofrenie (Q. Chen et al., 2016), posttraumatické stresové poruchy (Ke et al., 2015), frontotemporální demence (Pasquini et al., 2020) nebo Alzheimerovy choroby (Ng et al., 2021). Konkrétně například u behaviorální varianty frontotemporální demence dochází již v časném stádiu onemocnění k frontoinsulární degeneraci, která vede k postupnému rozkladu komponent salientní sítě. Klinicky se u těchto pacientů typicky objevuje neschopnost uvědomit si emocionální dopad vlastního jednání (Pasquini et al., 2020). Podobně jako u DMN tedy existují jasné důkazy o dysfunkci salientní sítě při zhoršení zdraví mozku. Jak je však tato dysfunkce ovlivněna rizikovými faktory v raném věku, je opět otázka, která není ve vědecké komunitě dosud objasněna.

6. Cíle a hypotézy

Cílem této dizertační práce je objasnění vztahů mezi rizikovými faktory v časném životě a známkami zhoršení zdraví mozku v pozdějším věku. Konkrétně se zaměřujeme na souvislosti mezi socioekonomickou situací v dětství, vzděláním rodičů a vzděláním jedince a známkami duševních funkcí, které jsou součástí konceptu zdraví mozku, jako jsou kognitivní schopnosti v dětství a dospívání a příznaky deprese a úzkosti v pozdějším věku. Dalším cílem této práce je objasnění potenciálních neurobiologických markerů, včetně integrálních uzlů v neuronových sítích, které vztahy mezi rizikovými faktory v raném věku a známkami zhoršení zdraví mozku vysvětlují.

Konkrétními cíli bylo zkoumat tyto souvislosti:

- mezi socioekonomickou deprivací v dětství, kognitivními schopnostmi v adolescenci, rysy úzkosti v mladém dospělosti a funkční konektivitou mozku (Studie I)
- mezi vzděláním rodičů, kognitivními schopnostmi jejich potomků a funkční konektivitou mozku (Studie II)
- mezi vzděláním jedince a příznaky deprese a úzkosti ve středním a vyšším věku (Studie III a IV)

Hypotézy

1. Socioekonomická deprivace v dětství, nižší vzdělání jedince a nižší vzdělání rodičů mají i při zohlednění ostatních socioekonomických a zdravotních charakteristik negativní dopad na kognitivní schopnosti a příznaky deprese a úzkosti.
2. Vyšší dosažené vzdělání je spojeno s nižší přítomností příznaků deprese a úzkosti pouze do určité úrovně, po jejímž dosažení se tento ochranný účinek vzdělání snižuje nebo zcela ztrácí.
3. V mozkových sítích DMN nebo v salientní síti existují oblasti, jejichž síla funkční konektivity s jinými oblastmi mozku koreluje se vztahem mezi socioekonomickou pozicí v raném věku a duševními a kognitivními funkcemi.

7. Metodika

Ve této disertační práci pracuji s daty ze dvou prospektivních studií: Z českého ramena Evropské longitudinální studie těhotenství a dětství (*European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood, ELSPAC*) a Průzkumu zdraví, stárnutí a důchodu v Evropě (*Survey on Health, Ageing and Retirement in Europe, SHARE*). V obou případech se jedná o longitudinální studie, které sledují sociodemografické a zdravotní faktory u rozsáhlé kohorty lidí. Ve Studii I a II pracuji s daty ze studie ELSPAC, zatímco ve Studiích III a IV analyzuji data ze studie SHARE.

7.1. Zdroj dat a charakteristika souboru

7.1.1. ELSPAC

Zdrojem dat pro Studie I a II bylo české rameno studie ELSPAC (<http://www.elspac.cz/>). České rameno ELSPAC sleduje kohortu 5 151 dětí narozených v Brně a ve Znojmě v letech 1991-1992, a to od těhotenství matky do dospělosti dítěte. V prenatálním období, těsně po porodu a následně v pravidelných intervalech bylo rodičům dětí administrováno mnoho dotazníků týkajících se jejich socioekonomické situace, prostředí, v němž dítě vyrůstalo, vývoje dítěte, výživy či rodinných vztahů. Tato data byla následně propojena s informacemi získanými od učitelů základních a středních škol, od praktických lékařů i samotných dětí. Ve věku 8 a 13 let se část kohorty zúčastnila dílčích psychologických studií, během kterých byly hodnoceny jejich kognitivní schopnosti.

Podskupina 131 jedince (61 muž, 70 žen) podstoupila v roce 2015 vyšetření magnetickou rezonancí (*magnetic resonance imaging, MRI*) na Středoevropském technologickém institutu v Brně v rámci podstudie Biomarkery a související mechanismy náchylnosti k depresi (*Biomarkers and Underlying Mechanisms of Vulnerability to Depression, VULDE*). Účastníkům studie bylo 23 nebo 24 let. Sekvence funkční MRI měřící klidový stav (*resting-state functional MRI*; jedná se o měření spontánní změny signálu v mozku v klidovém stavu, bez přítomnosti explicitních úkolů nebo podnětů při vyšetření) byly sbírány pomocí 7minutového měření se zavřenými očima s následujícími akvizičními parametry: velikost voxelu 3 x 3 x 3 mm, čas opakování 2080 ms, čas ozvěny 30 ms, úhel překlopení 90 stupňů, 39 řezů, matice 64x64, 200 měření. Druhé vyšetření pomocí MRI proběhlo v letech 2020-2021, kdy bylo účastníkům studie 28-30 let. V tomto věku byly také hodnoceny kognitivní funkce respondentů. Všichni účastníci a jejich rodiče poskytli písemný informovaný souhlas a etický

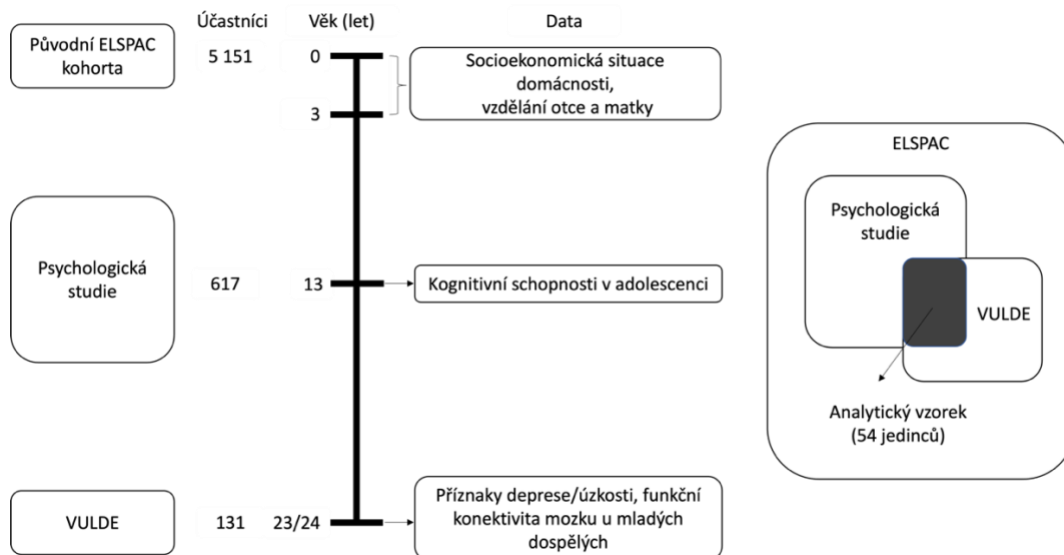
souhlas byl získán od Etické komise ELSPAC. Druhé vyšetření pomocí MRI a vyšetření kognitivních funkcí ve věku 28-29 let bylo schváleno Etickou komisí Národního ústavu duševního zdraví.

7.1.2. SHARE

Studie III a IV pracovaly s daty ze studie SHARE (www.share-project.org). SHARE je multidisciplinární, multicentrická studie, která shromažďuje informace o zdraví, sociálních vztazích a socioekonomické situaci stárnoucí populace z 27 evropských zemí a Izraele. Údaje se sbírají pomocí osobního rozhovoru asistovaného počítačem. První vlna sběru dat proběhla v roce 2004 a byla následována dalšími 7 vlnami ve dvouletých intervalech. Účastníci studie jsou nejstarší členové domácnosti (ve věku 50 let a více) a jejich případní partneři bez ohledu na věk. Studie SHARE byla opakovaně přezkoumaná a schválena Etickou komisí Univerzity v Mannheimu (vlny 1-4) a Etickou radou Max Planck Society (vlny 4-7). Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas a byli informováni o sběru a uchování svých údajů a o svém právu souhlas kdykoli odvolat. Všechny údaje byly pseudoanonymizované. Analýzy prezentované v této dizertační práci byly schváleny Etickou komisí Národního ústavu duševního zdraví v České republice.

7.1.3. Výběr účastníků studie

Výběr účastníků Studie I je znázorněn na Obr. 1. Na začátku bylo přítomno 5 151 respondentů, kteří se účastnili studie ELSPAC. Během prenatálního období a následně v pravidelných intervalech po narození dítěte byly získány informace od rodičů respondentů ohledně charakteristik týkajících se socioekonomické pozice, vzdělání rodičů a případné socioekonomické deprivace respondentů. Ve věku 13 let se 617 respondentů zúčastnilo psychologické podstudie, během níž byly hodnoceny jejich kognitivní schopnosti. Ve věku 23/24 let se 131 respondentů ELSPAC zúčastnilo neurozobrazovací dílčí studie VULDE, během níž bylo provedeno vyšetření pomocí MRI a hodnocení rysů úzkosti. Z těchto 131 respondentů u 2 nebyly dostupné sekvence MRI a u 7 chyběly údaje o socioekonomické deprivaci. Ze zbývajících 122 osob měli 54 respondenti dostupné údaje o kognitivních schopnostech v dospívání, což je počet respondentů použitý v této studii.

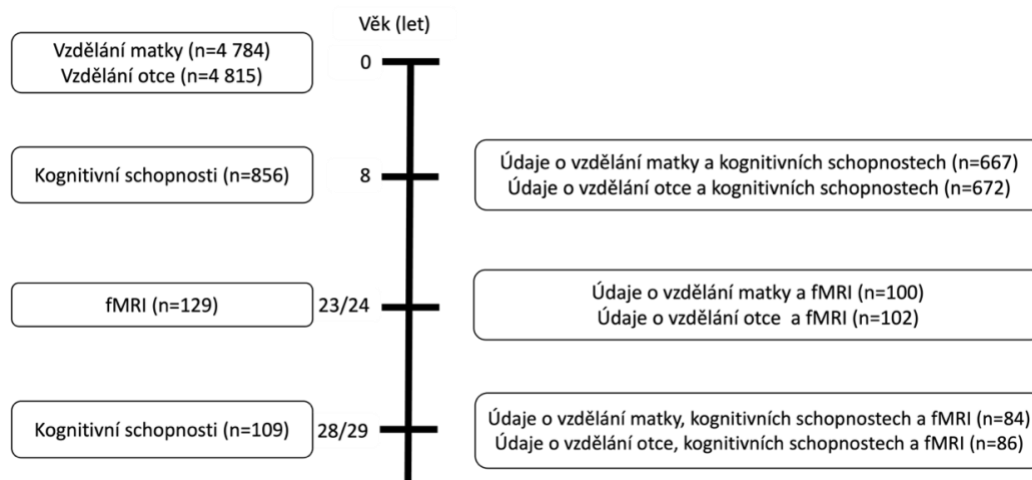


ELSPAC, *European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood*; Evropská longitudinální studie těhotenství a dětství

VULDE, *Biomarkers and Underlying Mechanisms of Vulnerability to Depression*, Biomarkery a související mechanismy náchylnosti k depresi

Obr. 1 Výběr účastníků Studie I

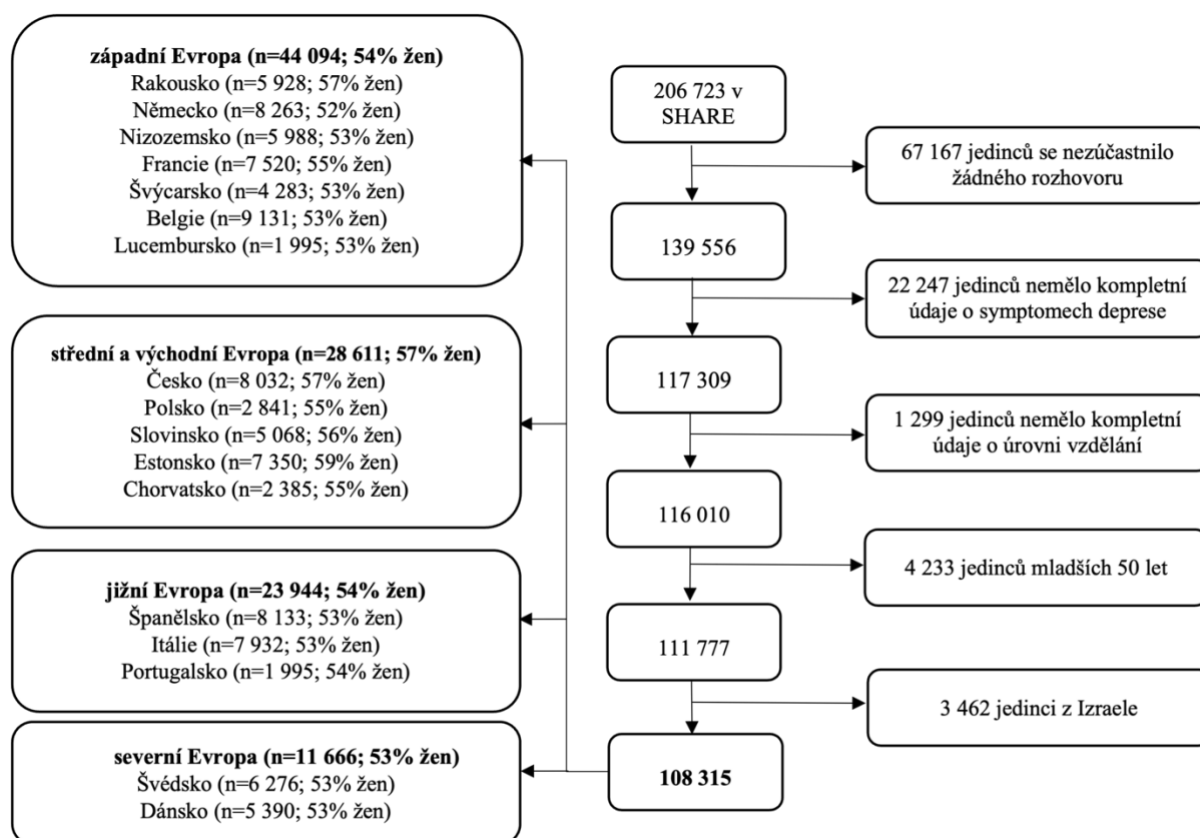
Na Obr. 2 znázorňují výběr účastníku Studie II. Rovněž jsme použili data ze studie ELSPAC, ve které 4 784 matky a 4 815 otců vyplnili dotazníky ohledně svého vzdělání a dalších ukazatelů socioekonomické situace domácnosti. Ve věku 8 let se 856 respondentů zúčastnilo psychologické podstudie, během níž byly hodnoceny jejich kognitivní schopnosti. Ve věku 23/24 let se 129 respondentů zúčastnilo neurovizuální dílčí studie VULDE, ve které bylo provedeno vyšetření MRI. Z nich jsme měli u 100 osob data o vzdělání matky a u 102 osob data o vzdělání otce. Následně byli účastníci s neurovizuálními daty sledováni až do věku 28/29 let, kdy u 109 osob byly znovu hodnoceny jejich kognitivní schopnosti.



fMRI, *functional magnetic resonance imaging*, funkční magnetická rezonance

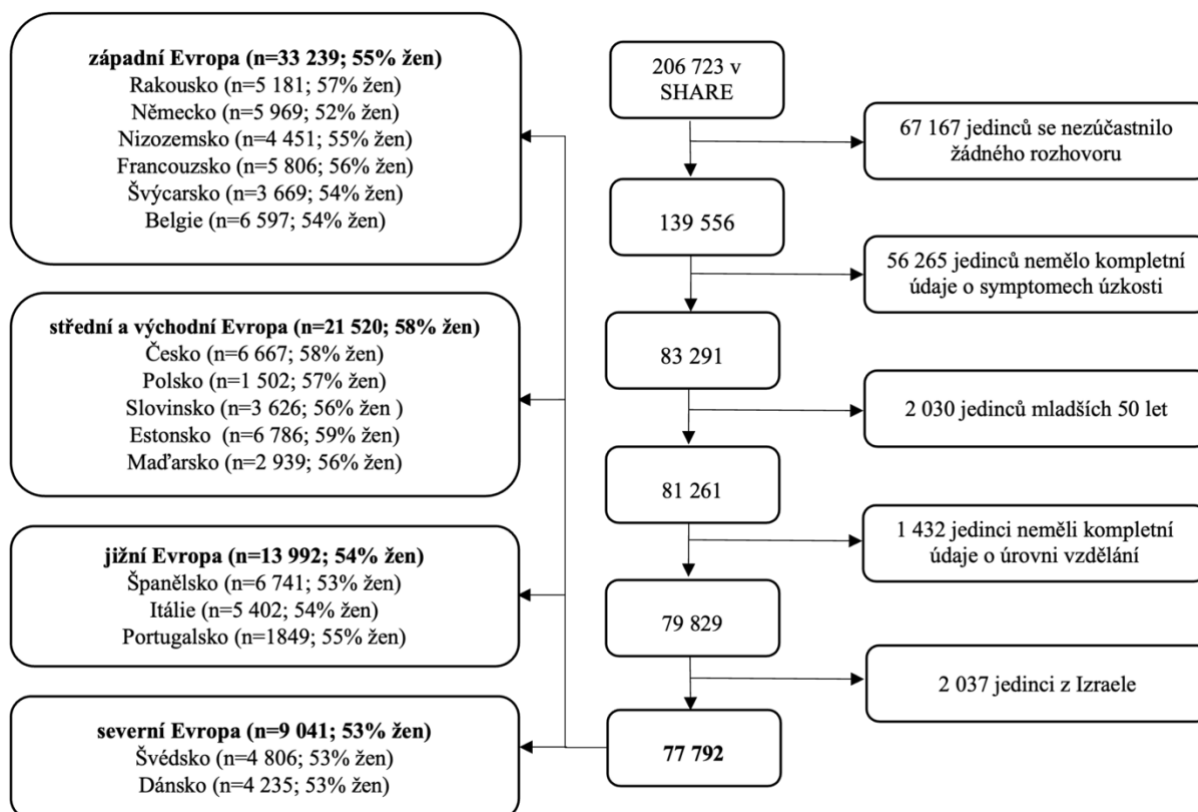
Obr. 2 Výběr účastníků Studie II

Ve Studii III jsme analyzovali data od 139 556 osob, které absolvovaly alespoň jedno interview ve studii SHARE. Z tohoto vzorku jsme vyloučili osoby s chybějícími údaji o příznacích deprese (n = 22 247) a vzdělání (n = 1 299), osoby mladší 50 let (n = 4 233) a respondenty z Izraele (n = 3 462), protože se tato studie zaměřila na starší evropskou populaci. Finální analytický vzorek tedy tvořilo 108 315 osob ze 4 evropských regionů: západní Evropy (n = 44 094), střední a východní Evropy (n = 28 611), jižní Evropy (n = 23 944) a severní Evropy (n = 11 666). Diagram znázorňující výběr účastníku Studie III je znázorněn na Obr. 3.



Obr. 3 Výběr účastníků Studie III

Studie IV obsahovala data ze studie SHARE a výběr účastníků byl podobný jako ve Studii III (Obr. 4). Z 139 556 účastníků, kteří absolvovali alespoň jeden rozhovor v rámci SHARE, jsme vyloučili ty, kteří neměli kompletní údaje o příznacích úzkosti (n = 56 265), byli mladší než 50 let (n = 2 030) a chyběly jim údaje o vzdělání (n = 1 432). Dále byli ze studie opět vyřazeni účastníci z Izraele (n = 2 037). Konečný analytický vzorek tedy tvořili 77 792 účastníci ze 4 evropských regionů.



Obr. 4 Výběr účastníků Studie IV

7.2. Definice sledovaných parametrů

7.2.1. *Zkoumané parametry zhoršení zdraví mozku*

V této dizertační práci pracuji s následujícími parametry zhoršení zdraví mozku: snížení kognitivních schopností, příznaky deprese, příznaky úzkosti a rysy úzkosti (Tab. 1). Ve Studii I využíváme k hodnocení kognitivních schopností adolescentů ve věku 13 let Vídeňský maticový test (*Wiener Matrizen Test*, WMT), jednorozměrný inteligenční test měřící schopnost logického vyhodnocování abstraktních symbolů, což je považováno za odhad neverbální fluidní inteligence (Formann & Piswanger, 1979). Test obsahuje 24 položek s možností výběru odpovědí, které jsou seřazeny podle obtížnosti. Reliabilita WMT pro počítačovou verzi je 0.81 (Kipman et al., 2012). Údaje o validitě potvrzují schopnost WMT hodnotit obecnou inteligenci, korelace WMT s testem struktury inteligence je 0.85 (Kipman et al., 2012). Test obsahuje 24 položek, s postupně stoupající obtížností, přičemž každá položka se skládá z matice 3x3 obrázků, ke kterým má testovaný za úkol přiřadit jednu z nabízených osmi možností (Formann & Piswanger, 1979). Celkové skóre je počet správně zodpovězených položek, což je proměnná, se kterou jsme ve Studii I pracovali a označili ji jako "kognitivní schopnosti v adolescenci". Český překlad a úprava originálního testu byl vydán institucí Testcentrum Praha s.r.o (Klose J. et al., 2002). V české populaci byla u téhož jedince zjištěna vysoká korelace při hodnocení

intelligenční úrovně měřené pomocí WMT v porovnání s testem struktury inteligence (Csajka, 2012).

Ve Studii II byly kognitivní schopnosti hodnoceny ve věku 8 let pomocí 3. vydání Wechslerovy intelligenční škály (*Wechsler Intelligence Scale*; WIS) pro děti (Wechsler, 1949). Tato škála vychází z předpokladu, že kognitivní schopnosti člověka se skládají ze specifických domén, které lze vyčlenit, definovat a následně měřit. WIS tedy hodnotí výkonostní IQ (6 otázek hodnotících rychlost zpracování informací a organizaci vnímání), verbální IQ (7 otázek hodnotících verbální porozumění a pracovní paměť) a celkové IQ. Průměrná reliabilita je 0.96 pro celkové IQ, validita hodnocena pomocí korelace celkového IQ se Stanford-Binet škálou (standardní intelligenční test) byla v rozmezí 0.78 – 0.89 (Silva, 2008). 3. vydání WIS pro děti bylo přeloženo do českého jazyka z originálu institucí Testcentrum Praha s.r.o (Krejčířová, 2002). Česká verze 3. vydání WIS pro děti je v České republice běžně využívána pro hodnocení kognitivních schopností dětí (Bukačová, 2021). V dospělosti, ve věku 28-29 let, byly kognitivní schopnosti hodnoceny pomocí zkrácené verze 4. vydání WIS pro dospělé (Tam, 2004). Tato škála, podobně jako v dětské populaci, umožňuje hodnotit výkonostní IQ (3 otázky hodnotící rychlost zpracování informací a organizaci vnímání), verbální IQ (4 otázky hodnotící verbální porozumění a pracovní paměť) a celkové IQ. Reliabilita je 0.92 pro celkové IQ. Také byla prokázána vysoká korelace mezi 4. a 3. vydáním WIS, která byla na úrovni 0.89 (Andrikopoulos, 2021). V české populaci byla zjištěna vysoká konvergentní validita zkrácené WIS pro dospělé a testu struktury inteligence (Csajka, 2012).

V epidemiologických studiích většinou není možné stanovit klinickou diagnózu deprese, proto byly vyvinuty různé škály depresivních symptomů, které umožňují přibližně určit zátěž deprese v populaci a porovnat rizikové profily mezi různými zeměmi a regiony. Ve Studii III byly depresivní příznaky měřeny pomocí škály EURO-D (Maskileyson et al., 2021). Tato škála se skládá z 12 položek (depresivní nálada, pesimismus, přání smrti, pocit viny, poruchy spánku, poruchy zájmů, podrážděnost, nechut' k jídlu, únava, poruchy soustředění, poruchy prožívání radosti a plačtivost), které jsou hodnoceny jako 0 (příznak není přítomen) nebo 1 (příznak je přítomen). Ve studiích používajících tuto škálu byla opakovaně použita prahová hodnota 4, přičemž 4 a více bodů označují klinicky významné depresivní příznaky (Horackova et al., 2019). Přestože škála EURO-D není diagnostickým testem klinické deprese, předchozí studie ukazují, že skóre 4 a více bodů na této škále indikuje zvýšené riziko její přítomnosti (Prince et al., 1999). Škála EURO-D má v evropské populaci adekvátní psychometrické vlastnosti.

Reliabilita škály při hodnocení deprese je 0.83 (Tomás et al., 2022). Při hodnocení validity bylo na evropské populaci prokázáno, že škála EURO-D pozitivně koreluje s jinými faktory, které jsou přítomné u lidí s depresí, jako například s osamělostí nebo negativním vnímáním vlastního tělesného zdraví (Portellano-Ortiz & Conde-Sala, 2018), a negativně koreluje s pocitem prožívání štěstí (Guerra et al., 2015). Dále byla validita škály EURO-D prokázána i na dalších evropských populacích (Larraga et al., 2006). Škála EURO-D byla přeložena do češtiny ve druhé vlně SHARE a následně kontrolována a testována pilotním sběrem dat. Následně byla tato škála použita ve studii na české populaci (Kucera et al., 2020).

Ve studii IV byly jako parametr zhoršení zdraví mozku definovány příznaky úzkosti. Použili jsme Beckův inventář úzkosti (*Beck Anxiety Inventory*, BAI), jehož cílem je odhalit jedince s příznaky úzkosti a umožnit jejich kvantifikaci a porovnání jejich výskytu mezi různými populacemi (Beck et al., 1988). Tato škála se skládá z 5 položek zaměřených na psychologické, fyziologické a kognitivní příznaky úzkosti (strach z nejhoršího; pocit na omdlení; pocit třesu rukou; pocit nervozity; strach ze smrti). Každá položka je hodnocena na čtyřbodové Likertově škále, přičemž vyšší skóre indikuje větší závažnost příznaků úzkosti. Na základě předchozích studií jsme použili prahovou hodnotu 12 a více bodů pro označení klinicky významných příznaků úzkosti (Tetzner & Schuth, 2016b). Vnitřní stabilita škály BAI je vysoká (Cronbach alfa = 0.92) a retestovací reliabilita po jednom týdnu je 0.75 (A. T. Beck et al., 1988). Dále byla popsána dostatečně vysoká validita při porovnání BAI s jinými metodami hodnocení úzkosti, jako například s Denním záznamníkem úzkosti ($r = 0.54$) (Fydrich et al., 1992). Škála BAI byla přeložena do českého jazyka a validována na českém souboru pacientů (Kamarádová D, 2016), dále byla prokázána nezávislost na jiných měřicích nástrojích, jako například Beckův inventář deprese (Kamarádová, 2016).

Kromě toho jsme ve Studii I použili Spielbergerův dotazník stavu a rysu úzkosti (Spielberger, 1983) a zaměřili jsme se na přítomnost rysu úzkosti. Ten byl hodnocen pomocí 20 tvrzení, které se posoudily na čtyřbodové Likertově škále (například „příliš se trápím kvůli něčemu, na čem vlastně nezáleží“; „jsem spokojený“; „jsem vyrovnaný člověk“), přičemž vyšší skóre znamenalo větší přítomnost rysu úzkosti. Koeficienty vnitřní konzistence škály se pohybovaly v rozmezí od 0.86 do 0.95; koeficienty retestovací reliability se pohybovaly v rozmezí od 0.65 do 0.75 v intervalu 2 měsíců (Spielberger, 1983).

Tab. 1 Zkoumané rizikové faktory a parametry zhoršení zdraví mozku v jednotlivých studiích

	<i>Rizikový faktor v raném věku</i>	<i>Parametr zhoršení zdraví mozku</i>	<i>Nástroj hodnotící parametr zdraví mozku</i>
<i>Studie I</i>	Socioekonomická deprivace	Kognitivní schopnosti (13 let) Rysy úzkosti	WMT STAI-T
<i>Studie II</i>	Vzdělání matky a otce	Kognitivní schopnosti (8 let) Kognitivní schopnosti (28-30 let)	WIS (dětská verze) WIS (verze pro dospělé)
<i>Studie III</i>	Vzdělání jedince	Příznaky deprese	EURO-D
<i>Studie IV</i>	Vzdělání jedince	Příznaky úzkosti	BAI

WMT, *Wiener Matrizen Test*, Vídeňský maticový test

STAI-T, *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory*, Spielbergerův dotazník rysů úzkosti

WIS, *Wechsler Intelligence Scale*, Wechslerova inteligenční škála

BAI, *Beck Anxiety Inventory*, Beckův inventář úzkosti

7.2.2. *Rizikové faktory v raném věku*

V této dizertační práci pracuji s následujícími parametry hodnotícími rizikové faktory v raném věku: socioekonomickou deprivací, vzděláním matky a otce a vzděláním jedince (Tab. 1). Socioekonomická deprivace byla ve Studii I hodnocena pomocí dotazníků, které byly matkám zadány v 6. a 18. měsíci věku jejich dítěte. Matky odpovídaly na čtyřbodové Likertově škále, jak obtížné je pro rodinu zajistit následujících pět věcí: jídlo, oblečení, topení, nájemné/jiné poplatky spojené s bydlením a další potřeby pro dítě. Odpovědi matek byly hodnoceny na škále od "velmi obtížné" (kódováno jako 3 body) po "vůbec ne obtížné" (kódováno jako 0 bodů). Součtem skóre těchto pěti položek jsme vytvořili skóre socioekonomické deprivace v rozmezí od 0 do 15, přičemž vyšší hodnoty znamenaly závažnější deprivaci. Pro snížení chyby měření bylo konečné skóre vypočteno jako průměr skóre za 6. a 18. měsíc věku dítěte.

Údaje o vzdělání matky a otce byly ve Studiích I a II získány z dotazníků, které byly rodičům zadány v době jejich zařazení do studie ELSPAC. Data o vzdělání byla rozdělena do 8 (1-8) úrovní: základní (úroveň 1), odborné bez maturity (úroveň 2), odborné s maturitou (úroveň 3), specializovaná střední škola s maturitou (úroveň 4), gymnázium s maturitou (úroveň 5), pomaturitní studium (úroveň 6), vysokoškolské (úroveň 7) a postgraduální (úroveň 8).

Vzdělání jedince bylo ve Studiích III a IV kategorizováno do 7 (0-6) úrovní dosaženého vzdělání podle Mezinárodní standardní klasifikace vzdělání (UNESCO, 1999) jako žádné (úroveň 0), primární nebo 1. stupeň základního (úroveň 1), nižší sekundární nebo 2. stupeň

základního (úroveň 2), (vyšší) sekundární (úroveň 3), post-sekundární (např. vyšší odborné školy, úroveň 4), 1. stupeň terciárního (úroveň 5) a 2. stupeň terciárního (úroveň 6) vzdělání.

7.2.3. *Další charakteristiky*

Ve Studii I jsme analýzu adjustovali na pohlaví, vzdělání matky a otce a na 5 proměnných charakterizujících objektivní socioekonomickou situaci domácnosti: povolání otce, finanční příjem domácnosti, základní pomůcky domácnosti, vybavení domácnosti a míra přeplněnosti domácnosti (Cermakova, Pikhart, Ruiz, et al., 2020). Povolání otce bylo kódováno v kategoriích Mezinárodní standardní klasifikace zaměstnání 1988. Pomocí dříve navrženého algoritmu (Ganzeboom & Treiman, 1996) jsme překódovali kategorie z této klasifikace do 10 tříd podle schématu dle Eriksona, Goldthorpa a Portocarerose (Erikson et al., 1979). Finanční příjem domácnosti byl součet čistých příjmů obou rodičů, vedlejších příjmů a sociálních dávek. Základní pomůcky domácnosti byly součtem devíti pomůcek, které měli účastníci doma pro vlastní potřebu: kuchyň, splachovací záchod, tekoucí teplá voda, vana, sprcha, zahrada/dvorek, balkon/terasa/lodžie, telefon a auto. Vybavení domácnosti byl součet vlastnictví těchto deseti věcí: lednice, pračka, mandl, myčka, mrazák, mikrovlnná trouba, vysavač, remoska/gril/fritovací hrnec, šicí stroj a kuchyňský robot. Míra přeplněnosti domácnosti byla vypočtena vydělením počtu členů domácnosti počtem místností v domácnosti. Každý z pěti ukazatelů socioekonomické situace domácnosti jsme překódovali tak, aby vyšší hodnoty znamenaly nepříznivější socioekonomickou situaci. Následně jsme z každého z pěti ukazatelů vytvořili z-skóre. Z těchto pěti z-skóre jsme vytvořili aritmetický průměr, čímž jsme získali složený ukazatel "objektivní socioekonomická situace domácnosti", přičemž vyšší hodnoty znamenají horší socioekonomickou situaci domácnosti.

Ve Studii II jsme analýzu adjustovali na pohlaví, vzdělání druhého rodiče, povolání otce a 5 proměnných charakterizujících objektivní socioekonomickou situaci domácnosti: finanční příjem domácnosti, socioekonomickou deprivaci, základní pomůcky domácnosti, vybavení domácnosti a míru přeplněnosti domácnosti. Z těchto proměnných jsme podobným způsobem jako ve Studii I vytvořili složený ukazatel „objektivní socioekonomická situace domácnosti“. Ukazatel „objektivní socioekonomická situace domácnosti“ obsahuje dvě odlišné komponenty ve Studii I a II z těchto důvodů: 1) Socioekonomická deprivace je hlavní expozice ve Studii I, proto nemůže být ve Studii I součástí komponenty charakterizující socioekonomickou situaci domácnosti. 2) Ve Studii II je hlavní expozicí vzdělání rodičů. Při této expozici je povolání otce důležitou proměnnou, na kterou jsme adjustovali analýzu. Proto jsme ve Studii II použili

povolání otce jako samostatnou proměnnou, ale ve Studii I je součástí proměnné charakterizující socioekonomickou situaci domácnosti.

Ve Studiích III a IV jsme analýzu adjustovali na několik dalších sociodemografických charakteristik: věk (v letech), pohlaví (muž vs. žena), čisté jmění domácnosti (standardizovaný rozdíl mezi hrubými finančními aktivy a finančními závazky domácnosti), zaměstnání (pracující vs. nepracující), rodinný stav (žijící s partnerem/partnerkou vs. bez partnera/partnerky), počet dětí a počet vnoučat, počet členů domácnosti a oblast bydlení (rurální vs. městská oblast). Dále jsme v analýze použili několik zdravotních charakteristik: počet omezení v instrumentálních činnostech denního života, kardiovaskulární onemocnění (přítomno vs. nepřítomno, hodnoceno na základě respondentem uvedené přítomnosti diagnózy od lékaře), kognitivní stav měřený pomocí testu opožděného vybavení 10 slov (počet vybavených slov), počet chronických onemocnění (měřeno na základě respondentem uvedené přítomnosti diagnózy od lékaře; zahrnuje srdeční onemocnění, cévní mozkovou příhodu, hypertenzi, cukrovku nebo vysokou hladinu cukru v krvi, rakovinu, plicní onemocnění a celkovou invaliditu), index tělesné hmotnosti, fyzickou aktivitu (přítomna vs. nepřítomna), maximální sílu stisku (ukazatel celkového zdravotního stavu, který s věkem obvykle klesá; měřeno pomocí ručního dynamometru), kouření (kouří denně vs. nekouří denně), užívání alkoholu (pití více než 2 alkoholických nápojů denně vs. méně), denní frekvenci konzumace ovoce a zeleniny, léky proti depresi/úzkosti, léky na poruchy spánku a ve Studii IV také počet příznaků deprese (hodnoceno pomocí škály EURO-D).

7.3. Statistická analýza

Deskriptivní charakteristiky účastníků všech studií jsou prezentovány jako četnost (n; %) pro kategorické proměnné, průměr \pm směrodatná odchylka pro normálně rozdělené spojité proměnné nebo medián a mezikvartilové rozpětí pro proměnné, které nejsou normálně rozdělené.

7.3.1. Statistická analýza Studie I a II

Ve Studii I a II jsme v prvním kroku použili korelaci pomocí Spearmanova korelačního koeficientu (r_s), k vyhodnocení vztahu mezi socioekonomickou deprivací v dětství a kognitivními schopnostmi ve věku 13 let (Studie I) a mezi vzděláním matky a otce a kognitivními schopnostmi ve věku 8 let a 28/29 let (Studie II). Ve Studii I jsme dále použili lineární regresi k odhadu B s 95% intervalem spolehlivosti (*confidence interval*, CI) pro

stanovení souvislosti mezi 1) socioekonomickou deprivací v dětství a kognitivními schopnostmi v adolescenci a 2) kognitivními schopnostmi v adolescenci a rysy úzkosti v dospělosti s adjustací na ostatní charakteristiky. V těchto analýzách Studie I jsme adjustovali na pohlaví, vzdělání matky a otce a na objektivní socioekonomickou situaci domácnosti. Následně jsme pomocí testu poměru pravděpodobnosti vyhodnotili, zda pohlaví nebo vzdělání matky a otce fungují jako modifikátor účinku v asociaci mezi socioekonomickou deprivací v dětství a kognitivními schopnostmi v adolescenci. Ve vztahu mezi kognitivními schopnostmi v adolescenci a rysy úzkosti v dospělosti jsme jako potenciální modifikátor účinku použili pohlaví a socioekonomickou deprivaci v dětství. Ve Studii II jsme použili také lineární regresi pro stanovení souvislosti vzdělání matky a otce s kognitivními schopnostmi ve věku 8 let a 28/29 let, s adjustací na pohlaví, vzdělání druhého rodiče, povolání otce a objektivní socioekonomickou situaci domácnosti.

Funkční konektivita mozku

Analýza funkční konektivity byla ve Studii I i II provedena pomocí softvéru *CONN Functional Connectivity Toolbox* (web.conn-toolbox.org) a jeho výchozího nastavení k předzpracování dat (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). Nejprve byly snímky MRI zarovnány a korigovány na čas snímání jednotlivých řezů. Poté byly snímky ko-registrovány se strukturálními daty a prostorově normalizovány do prostoru montrealského neurologického institutu (MNI). Následně byly snímky prostorově vyhlazeny pomocí Gaussova jádra s plnou šířkou 8 mm. Zkreslující vliv pohybu subjektů byl řešen pomocí metody CompCor, která je implementována v rámci softvéru CONN (Behzadi et al., 2007). Distribuce hodnot konektivity a signálu BOLD (*blood oxygenation level dependent*, signál vytvořen časově-prostorovými změnami hladiny okysličené krve) byly po odstranění šumu vizuálně zkontrolovány, všichni účastníci vyhověli požadavkům. Data byla filtrována na rozmezí 0.008 Hz – 0.09 Hz.

Pomocí *seed-to-voxel* analýzy (analýza hodnotící funkční konektivitu mezi konkrétními oblastmi v mozku a všemi ostatními voxely) byla následně hodnocena signifikantní korelace signálu mezi a priori určenými regiony zájmu a ostatními voxely v mozku. Ve Studii I byly jako regiony zájmu určeny levý laterální prefrontální kortex (*prefrontal cortex*, PFC; MNI souřadnice -43; 33; 28) a pravý laterální PFC (MNI souřadnice 41; 38; 30), které patří mezi klíčové oblasti sítě DMN. Ve Studii II jsme jako regiony zájmu určili 7 hlavních uzlů salientní sítě: přední inzulární kortex (MNI 0; 22; 35); levou přední insulu (-44; 13; 1); pravou přední insulu (47; 14; 0); levý rostrální PFC (-32; 45; 27); pravý rostrální PFC (32; 46; 27); levý

supramarginální gyrus (-60; -39; 31) a pravý supramarginální gyrus (62; -35; 32). V obou studiích byly následně vytvořeny mapy funkční konektivity zprůměrováním časových sérií BOLD signálu v regionech zájmu a následným výpočtem Pearsonova korelačního koeficientu mezi průměrnou časovou změnou BOLD signálu v regionu zájmu a časovou změnou BOLD signálu z každého dalšího voxelu v mozku. Tyto korelace byly následně transformovány na normální distribuci pomocí Fisherovy Z-transformace. Seed-to-voxel výsledky jsou uvedeny, pokud jsou statisticky významné na voxelové prahové úrovni $p < 0.05$ bez korekce a na úrovni klastru $p < 0.05$ s korekcí na míru falešného objevu (*false discovery rate*; FDR).

Ve Studii I jsme následně vypočítali korelaci mezi kognitivními schopnostmi v adolescenci a silou funkční konektivity mezi levým/pravým laterálním PFC a ostatními voxely. Poté jsme z programu CONN do statistického programu (stata.com) extrahovali korelační koeficienty pro klastry voxelů, které vykazovaly významnou asociaci s kognitivními schopnostmi v adolescenci u každého subjektu. Následně jsme pomocí Spearmanova korelačního koeficientu vyhodnotili, zda jsou asociovány s rysem úzkosti, s korekcí na FDR. Nakonec jsme pomocí mediační analýzy (statistická metoda používaná k analýze mechanismu, kterým nezávislá proměnná ovlivňuje závislou proměnnou prostřednictvím účinku třetí proměnné, známé jako mediátor) testovali, zda konektivita mezi pravým/levým laterálním PFC s identifikovaným klastrem voxelů mediuje asociaci kognitivních schopností v adolescenci s rysy úzkosti v mladé dospělosti.

Ve Studii II jsme analyzovali, jestli je funkční konektivita salientní sítě asociovaná se vzděláním rodičů a kognitivními schopnostmi jedince. Vzhledem k tomu, že neurovizuální studie nebyla provedena v dětství před měřením kognitivních schopností ve věku 8 let, ale až v mladé dospělosti (ve věku 24/25 let), zkoumali jsme pouze souvislost funkční konektivity salientní sítě s kognitivními schopnostmi ve věku 28/29 let. Nejdřív jsme vypočítali korelaci mezi vzděláním rodičů a silou funkční konektivity mezi 7 hlavními uzly salientní sítě a ostatními voxely. Korelační koeficienty pro klastry voxelů, které vykazovaly významnou korelaci se vzděláním rodičů, jsme přenesli do statistického programu (ibm.com/products/spss-statistics) a vyhodnotili jsme jejich korelaci s kognitivními schopnostmi respondentů ve věku 28/29 let. Stejně jako ve Studii I jsme p hodnoty korigovali na FDR.

7.3.2. *Statistická analýza Studie III a IV*

Ve Studii III a IV jsme nejprve data podrobili jednorozměrné analýze a hodnotili statisticky významné rozdíly ve skupině s přítomným vs. nepřítomným parametrem zhoršení zdraví mozku, konkrétně s přítomnými vs. nepřítomnými příznaky deprese (Studie III) a úzkosti (Studie IV). K porovnání rozdílů mezi skupinami jsme použili nezávislý dvouvýběrový t-test pro spojité proměnné s normální distribucí, Mannův-Whitneyho test pro spojité proměnné bez normální distribuce a chí-kvadrát test pro kategorické proměnné. Na základě výsledků jsme poté vytvořili model logistické regrese, ve kterém jsme odhadovali podíl šancí (*odds ratio*, OR) s 95% CI pro asociaci mezi vzděláním jedince a přítomností příznaků deprese/úzkosti. Analýzy jsme adjustovali na další sociodemografické a zdravotní charakteristiky ve třech následných krocích: model 1 byl adjustován na pohlaví a věk, model 2 také na ostatní sociodemografické charakteristiky a model 3 také na zdravotní charakteristiky.

Vzhledem ke značným rozdílům v úrovni vzdělání (Schlicht et al., 2010) i v zátěži depresivními (Schlicht et al., 2010) a úzkostnými poruchami (Wittchen et al., 2011) v jednotlivých evropských regionech jsme ve Studii III a IV také zkoumali, zda se souvislost mezi vzděláním a příznaky deprese/úzkosti liší v jednotlivých regionech. Do modelu 1 byl proto přidán obousměrný interakční člen mezi vzděláním jedince a regionem a efekt interakce byl vyhodnocen pomocí testu poměru pravděpodobnosti. Vzhledem k tomu, že v každém regionu nebyl dostatečný počet účastníků pro každou úroveň dosaženého vzdělání, sloučili jsme původních sedm úrovní do tří skupin: nízké (úrovně 0 a 1), střední (úrovně 2-4) a vysoké vzdělání (úrovně 5 a 6). K vyhodnocení potenciální multikolinearity mezi dalšími charakteristikami účastníků jsme použili faktor inflace rozptylu. Všechny charakteristiky měly faktor inflace rozptylu menší než 3, a proto byly v analýze ponechány. Abychom otestovali robustnost našich analýz, provedli jsme analýzu citlivosti, když jsme zopakovali výše uvedené kroky za použití hranice 95. percentilu pro škály měřící příznaky deprese a úzkosti, abychom zachytili osoby s nejzávažnějšími příznaky deprese/úzkosti.

8. Výsledky

8.1. Výsledky Studie I: *Vztah mezi socioekonomickou deprivací, kognitivními schopnostmi a rysy úzkosti*

Ve Studii I jsme analyzovali 54 osob (41% žen), jejichž skóre socioekonomické deprivace mělo průměr 3 (\pm směrodatná odchylka 2) body, kognitivní schopnosti v adolescenci dosáhly průměru 14 (\pm směrodatná odchylka 4) bodů a rysy úzkosti dosáhly mediánu 25 (mezikvartilové rozpětí 11) bodů.

Prvním krokem bylo určení asociace mezi socioekonomickou deprivací v dětství a kognitivními schopnostmi v adolescenci. Vyšší hodnoty socioekonomické deprivace korelovaly s nižšími kognitivními schopnostmi v adolescenci ve věku 13 let ($r_s = 0.28$; $p = 0.044$). Následně jsme ve vztahu mezi socioekonomickou deprivací v dětství a kognitivními schopnostmi v adolescenci objevili signifikantní interakci mezi socioekonomickou deprivací v dětství a vzděláním matky ($p = 0.006$). Po stratifikaci na vzdělání matky jsme zjistili, že vyšší hodnoty socioekonomické deprivace byly spojeny s nižšími kognitivními schopnostmi v adolescenci pouze u jedinců, jejichž matky měly vysokoškolské nebo vyšší vzdělání (nestandardizovaný koeficient z modelu lineární regrese, $B = -1.10$; 95% CI -1.68 až -0.53; $p = 0.001$, Tab. 2). Tato asociace přetrvávala i po adjustaci na pohlaví, vzdělání otce a ukazatel objektivní socioekonomické situace domácnosti ($B = -1.18$; 95% CI -1.81 až -0.55; $p = 0.001$; Tab. 2).

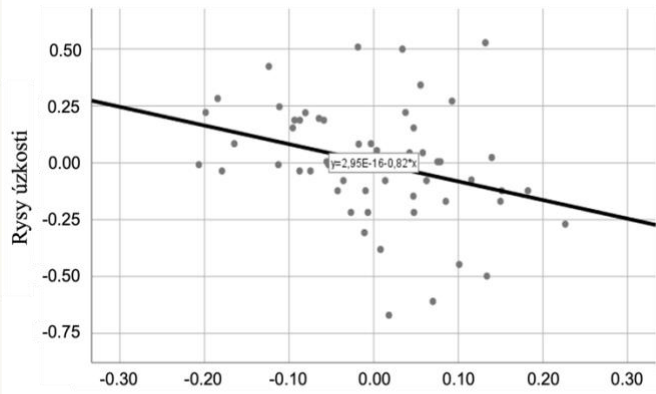
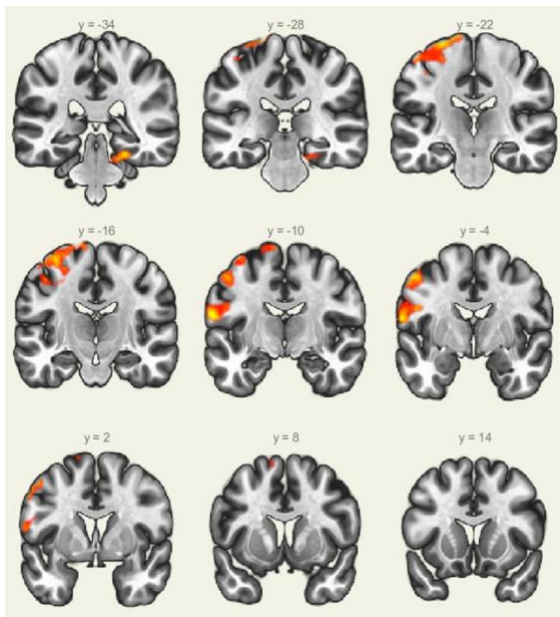
V dalším kroku jsme zkoumali asociaci mezi kognitivními schopnostmi v adolescenci a rysy úzkosti v dospělosti. Vyšší hodnota kognitivních schopností v adolescenci negativně korelovala s rysy úzkosti v dospělosti ($r_s = -0.23$; $p = 0.031$). V tomto vztahu jsme opět nezaznamenali interakci s pohlavím ($p = 0.925$), ale zjistili jsme signifikantní interakci se socioekonomickou deprivací v dětství ($p = 0.016$). Po stratifikaci byla souvislost vyšších kognitivních schopností v adolescenci s nižšími rysy úzkosti přítomna pouze u jedinců s vysokou hodnotou socioekonomické deprivace v dětství ($B = -0.05$; 95% CI -0.08 až -0.02; $p = 0.002$; Tab. 2). Tento vztah opět zůstal i po adjustaci na pohlaví, vzdělání matky, vzdělání otce a ukazatel objektivní socioekonomické situace domácnosti ($B = -0.06$; 95% CI -0.11 až -0.02; $p = 0.005$; Tab. 2).

Tab. 2 Vztah mezi socioekonomickou deprivací v dětství, kognitivními schopnostmi v adolescenci a rysy úzkosti v dospělosti

<i>Vztah mezi socioekonomickou deprivací a kognitivními schopnostmi</i>	B (95% CI)	
	Vzdělání matky	
	Univerzitní nebo vyšší	Nižší než univerzitní
Bez adjustace	-1.10 (-1.68; -0.53)**	0.16 (-0.53; 0.86)
Adjustace na pohlaví	-1.17 (-1.74; -0.60)***	0.17 (-0.54; 0.88)
Adjustace na pohlaví, vzdělání otce a ukazatel objektivní socioekonomické situace domácnosti	-1.18 (-1.81; -0.55)**	-0.10 (-0.91; 0.71)
	Socioekonomická deprivace	
<i>Vztah mezi kognitivními schopnostmi a rysy úzkosti</i>	vysoká	nízká
Bez adjustace	-0.05 (-0.08; -0.02)**	0.00 (-0.03; 0.03)
Adjustace na pohlaví	-0.04 (-0.07; -0.02)**	0.00 (-0.03; 0.03)
Adjustace na pohlaví, vzdělání otce, vzdělání matky a ukazatel objektivní socioekonomické situace domácnosti	-0.06 (-0.11; -0.02)**	0.02 (-0.03; 0.07)

Výsledky jsou B (nestandardizovaný koeficient z modelu lineární regrese); * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$. CI, *confidence interval*, interval spolehlivosti

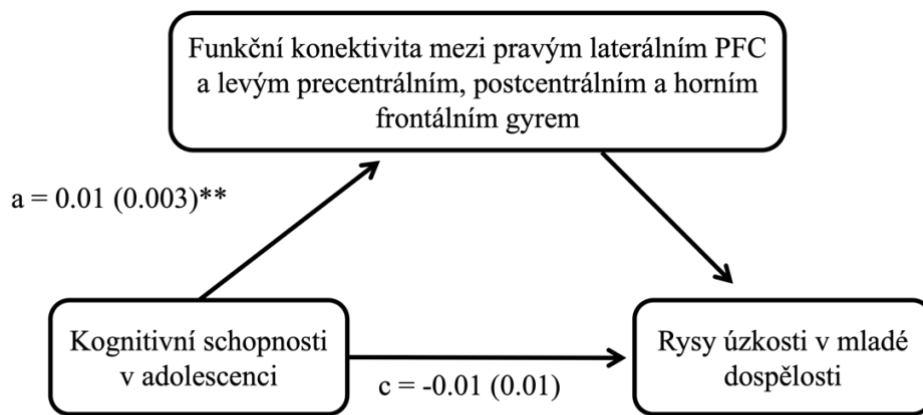
Poté jsme analyzovali změny funkční konektivity mozku. Kognitivní schopnosti v adolescenci byly asociovány se změnami funkční konektivity mezi a priori určenými regiony zájmu a 6 klastry voxelů. Z těchto 6 klastrů jsme objevili 1 klastr voxelů, kde vyšší pozitivní funkční konektivita mezi pravým laterálním PFC (jeden z regionů zájmu) a tímto klastrem korelovala s nižší hodnotou rysů úzkosti v dospělosti ($r_s = -0.41$; $p = 0.001$ / $p\text{-FDR} = 0.01$). Jednalo se o klastr voxelů, který obsahoval levý precentrální gyrys, levý postcentrální gyrys a horní frontální gyrys (souřadnice MNI -62, -08, +18; 2360 voxelů; $p\text{-FDR} = 0.03$). Nezaznamenali jsme žádnou interakci s pohlavím a po adjustaci na pohlaví tento vztah přetrvával ($B = -0.82$; 95% CI -1.50 až -0.14; $p = 0.02$; Obr. 5). Funkční konektivita mezi pravým laterálním PFC a tímto klastrem mediovala vztah mezi nižšími kognitivními schopnostmi v adolescenci a vyšší hodnotou rysů úzkosti v mladém dospělosti ($ab = -0.01$; standardní chyba = 0.005; 95% CI -0.02 až -0.002; Obr. 6). Funkční konektivita mezi laterálním PFC a žádným ze zbývajících pěti klastrů nekorelovala s rysy úzkosti ($p\text{-FDR} > 0.05$).



Funkční konektivita mezi pravým laterálním PFC a klastrem voxelů v levém precentrálním, levém postcentrálním a levém horním frontálním gyru

PFC, prefrontal cortex, prefrontální kortex

Obr. 5 Funkční konektivita mezi pravým laterálním PFC a klastrem voxelů zahrnujícím levý precentrální gyrus, levý postcentrální gyrus a levý horní frontální gyrus.



Parametr mediační analýzy:

$ab = -0.01 (0.005)$, 95% CI -0.02; -0.002

Výsledky jsou B (standardní chyba); * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$. CI, *confidence interval*, interval spolehlivosti PFC, *prefrontal cortex*, prefrontální kortex

Obr. 6 Mediační analýza

8.2. Výsledky Studie II: *Vztah mezi vzděláním rodičů a kognitivními schopnostmi jedince*

Ve Studii II jsme u 856 jedinců hodnotili kognitivní schopnosti ve věku 8 let. Ve věku 23/24 let se 129 jedinců zúčastnilo vyšetření MRI a následně u 108 z nich jsme ve věku 28/29 let opětovně hodnotili jejich kognitivní schopnosti. V prvním kroku jsme analyzovali asociaci mezi vzděláním rodičů a kognitivními schopnostmi ve věku 8 let. Nižší vzdělání matky bylo asociováno s nižšími kognitivními schopnostmi ve věku 8 let hodnocenými pomocí verbálního IQ ($r_s = -0.32$; $p < 0.001$), výkonostního IQ ($r_s = -0.25$; $p < 0.001$) a celkového IQ ($r_s = -0.32$; $p < 0.001$). Tento vztah přetrvával i po adjustaci na pohlaví, vzdělání otce, povolání otce a socioekonomickou situaci domácnosti (verbální IQ: $B = -1.80$; 95% CI -2.62 až -0.98; výkonostní IQ: $B = -1.09$; 95% CI -1.97 až -0.21; celkové IQ: $B = -1.60$; 95% CI -2.43 až -0.78; Tab. 2). Vzdělání otce bylo také asociováno s nižšími kognitivními schopnostmi ve věku 8 let hodnocenými pomocí verbálního IQ ($r_s = -0.34$; $p < 0.001$), výkonostního IQ ($r_s = -0.27$; $p < 0.001$) a celkového IQ ($r_s = -0.36$; $p < 0.001$). Tento vztah jsme opět zaznamenali i při adjustaci na pohlaví, vzdělání matky, povolání otce a socioekonomickou situaci domácnosti (verbální IQ: $B = -1.35$; 95% CI -2.31 až -0.38; výkonostní IQ: $B = -1.41$; 95% CI -2.44 až -0.37; celkové IQ: $B = -1.43$; 95% CI -2.40 až -0.47, Tab. 2). Vzdělání matky mělo mírně silnější asociaci s verbálním IQ (vzdělání matky: standardizovaný koeficient lineární regrese $\beta = -0.21$; vzdělání otce: $\beta = -0.18$), ale mírně slabší asociaci s výkonostním IQ (vzdělání matky: $\beta = -0.12$; vzdělání otce: $\beta = -0.18$).

Následně jsme zkoumali asociaci mezi vzděláním rodičů a kognitivními schopnostmi ve věku 28/29 let. Zjistili jsme, že nižší vzdělání matky bylo asociováno s nižšími kognitivními schopnostmi ve věku 28/29 let hodnocenými pomocí výkonostního IQ ($r_s = -0.25$; $p = 0.02$) a celkového IQ ($r_s = -0.22$; $p = 0.04$), ale ne u verbálního IQ ($r_s = -0.05$; $p = 0.65$). Asociace s výkonostním IQ přetrvávala i při kontrole na pohlaví, vzdělání otce, povolání otce a socioekonomickou situaci domácnosti ($B = -2.28$; 95% CI -4.51 až -0.05), ale asociace s celkovým IQ již nebyla statisticky významná (Tab. 4). Vzdělání otce nebylo asociováno s žádným ukazatelem kognitivních schopností ve věku 28/29 let.

Tab. 4 Vztah mezi vzděláním rodičů a kognitivními schopnostmi ve věku 8 let a 28/29 let

<i>Kognitivní schopnosti v 8 letech</i>			
Výkonnostní IQ			
	B (95% CI)	β	p hodnota
Vzdělání matky	-1.09 (-1.97; -0.21)	-0.12	0.02
Vzdělání otce	-1.41 (-2.44; -0.37)	-0.18	0.01
Verbální IQ			
Vzdělání matky	-1.80 (-2.62; -0.97)	-0.21	<0.001
Vzdělání otce	-1.35 (-2.31; -0.38)	-0.18	0.01
Celkové IQ			
Vzdělání matky	-1.60 (-2.43; -0.78)	-0.19	<0.001
Vzdělání otce	-1.43 (-2.40; -0.47)	-0.19	0.004
<i>Kognitivní schopnosti v 28/29 letech</i>			
Výkonnostní IQ			
	B (95% CI)	β	p hodnota
Vzdělání matky	-2.28 (-4.51; -0.05)	-0.24	0.046
Vzdělání otce	-0.88 (-3.85; 2.09)	-0.10	0.56
Celkové IQ			
Vzdělání matky	-1.54 (-3.29; 0.20)	-0.21	0.08
Vzdělání otce	-1.25 (-3.57; 1.08)	-0.19	0.29

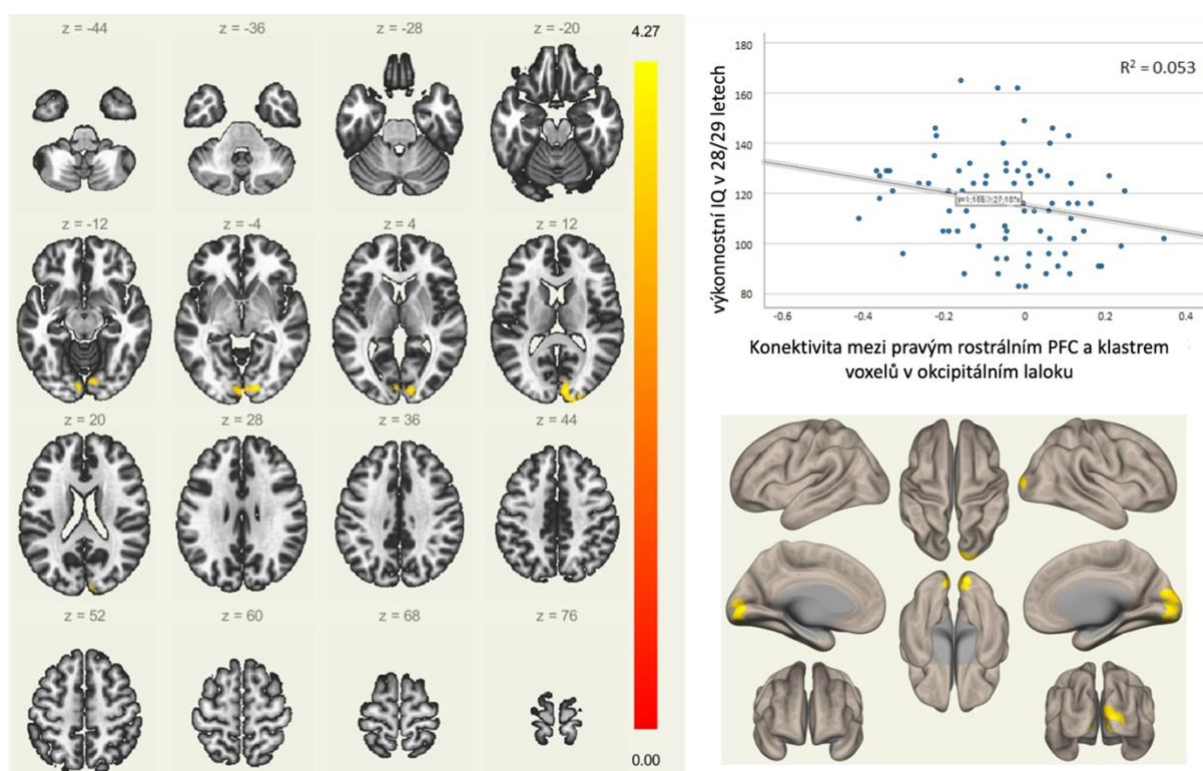
Všechny modely jsou adjustovány na pohlaví, vzdělání otce/matky, povolání otce a socioekonomickou situaci domácnosti.

IQ, inteligenční kvocient; B, nestandardizovaný koeficient z modelu lineární regrese; β , standardizovaný koeficient z modelu lineární regrese; CI, *confidence interval*, interval spolehlivosti.

V návaznosti na výše uvedené výsledky se naše další analýza zaměřila na vyhodnocení funkční konektivity mozku, která může být asociovaná se vzděláním matky a výkonnostním IQ ve věku 28/29 let. Vzdělání matky bylo asociováno s funkční konektivitou mezi 4 uzly salientní sítě (pravá přední insula, levý rostrální PFC, pravý rostrální PFC a levý supramarginální gyrus) a celkem 7 různými klastry voxelů. Z těchto 7 klastrů korelovalo výkonnostní IQ ve věku 28/29 let s konektivitou mezi třemi uzly salientní sítě a celkem třemi klastry, při použití nekorigované hodnoty p. Avšak pouze jedna asociace přetrvala při použití Benjamini-Hochbergovy korekce, která upravila hodnotu p vzhledem k testování 7 klastrů ($r_s = -0.27$; FDR-p = 0.049). Konkrétně se jednalo o asociaci vyššího výkonnostního IQ s nižší konektivitou mezi pravým rostrálním PFC a klastrem voxelů v okcipitálním laloku, který zahrnoval pravý a levý okcipitální pól, pravý a levý lingvální gyrus, pravý a levý intrakalkarinní kortex, pravý okcipitální fusiformní gyrus, pravý kuneální kortex a pravý suprakalkarinní kortex (Obr. 7). Vyšší vzdělání matky tedy korelovalo s nižší funkční konektivitou mezi pravým rostrálním PFC a identifikovaným klastrem voxelů v okcipitálním laloku, což souviselo s vyšším výkonnostním IQ ve věku 28/29 let.

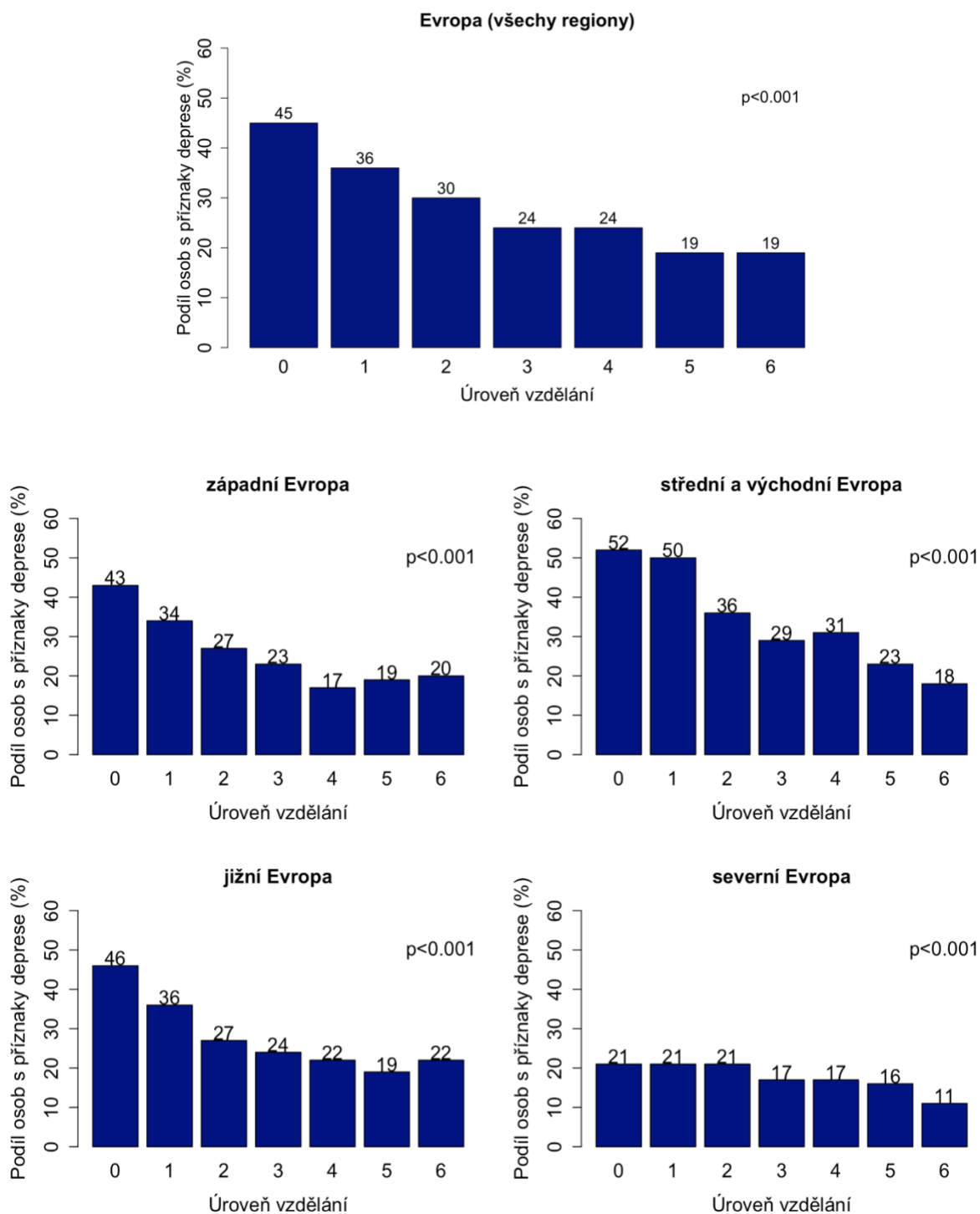
8.3. Výsledky Studie III: *Vztah mezi vzděláním jedince a příznaky deprese*

Z 108 315 osob (medián věku 63 let; 54% žen) mělo 28% ($n = 29\,919$) příznaky deprese. Osoby s příznaky deprese byly starší, častěji ženy, se socioekonomicky horší situací a měly horší zdravotní profil. Nejvyšší prevalence příznaků deprese byla ve vzdělanostní úrovni 0 (45%), nejnižší v úrovních 5 a 6 (obě 19%; Obr. 8). Se zvyšující se vzdělanostní úrovní se snižoval výskyt příznaků deprese, ale pouze do vzdělanostní úrovně 5, ve které jsme zaznamenali nejnižší výskyt těchto příznaků. Při stratifikaci podle regionu byly příznaky deprese nejčastější ve vzdělanostní úrovni 0 ve všech regionech (nejvyšší ve střední a východní Evropě: 52%, nejnižší v severní Evropě: 21%, Obr. 8). Naproti tomu byl nejnižší výskyt příznaků deprese na úrovni 6 ve střední a východní Evropě (18%) a v severní Evropě (11%), ale na úrovni 4 v západní Evropě (17%) a na úrovni 5 v jižní Evropě (19%).



PFC, prefrontal cortex, prefrontální kortex

Obr. 7 Funkční konektivita pravého rostrálního PFC s klastrem voxelů v okcipitálním laloku a její vztah ke kognitivním schopnostem ve věku 28/29 let



Obr. 8 Prevalence příznaků deprese v různých úrovních dosaženého vzdělání v celé Evropě a při stratifikaci podle evropských regionů

V dalším kroku jsme zkoumali asociaci mezi příznaky deprese a úrovní vzdělání. Po adjustaci na sociodemografické a zdravotní charakteristiky se snížila velikost asociace v celém vzorku,

výsledky ale zůstaly statisticky významné (Tab. 5). Ve srovnání se vzdělanostní úrovní 0 byly všechny vyšší úrovně asociovány s nižší pravděpodobností výskytu příznaků deprese v modelu adjustovaném na všechny sociodemografické a zdravotní charakteristiky (Tab. 5, model 3). Velikost této asociace se postupně zvyšovala od úrovně 1 (OR 0.79; 95% CI 0.73 až 0.85; $p < 0.001$), do úrovně 5 (OR 0.60; 95% CI 0.56 až 0.66; $p < 0.001$), ale klesla na úrovni 6 (OR 0.76; 95% CI 0.62 až 0.92; $p < 0.001$). Vzdělanostní úroveň 5 představovala hranici pro pozorovaný pozitivní efekt na nižší výskyt příznaků deprese ve všech modelech.

Tab. 5 Vztah mezi dosaženým vzděláním a příznaky deprese

Úroveň vzdělání	Model 1	Model 2	Model 3
Úroveň 0		<i>reference</i>	
Úroveň 1	0.69 (0.65; 0.74)**	0.68 (0.64; 0.73)**	0.79 (0.73; 0.85)**
Úroveň 2	0.55 (0.51; 0.59)**	0.55 (0.51; 0.59)**	0.71 (0.66; 0.77)**
Úroveň 3	0.45 (0.42; 0.48)**	0.47 (0.44; 0.50)**	0.67 (0.62; 0.72)**
Úroveň 4	0.42 (0.39; 0.47)**	0.46 (0.42; 0.50)**	0.68 (0.61; 0.75)**
Úroveň 5	0.34 (0.32; 0.37)**	0.39 (0.36; 0.41)**	0.60 (0.56; 0.66)**
Úroveň 6	0.37 (0.30; 0.44)**	0.44 (0.37; 0.53)**	0.76 (0.62; 0.92)*
<i>AIC</i>	<i>122316</i>	<i>119886</i>	<i>101877</i>

Výsledky jsou poměry šancí (*odds ratio*) s 95% intervaly spolehlivosti odvozené z logistické regrese pro vztah mezi dosaženým vzděláním a příznaky deprese

** $p < 0.001$; * $p < 0.05$

AIC, Akaike information criterion, Akaikeovo informační kritérium

Model 1: věk, pohlaví

Model 2: věk, pohlaví, čisté jmění domácnosti, zaměstnanost, rodinný stav, počet dětí, počet vnoučat,

Model 3: věk, pohlaví, čisté jmění domácnosti, zaměstnanost, rodinný stav, počet dětí, počet vnoučat, omezení v instrumentálních činnostech denního života, kognitivní stav, počet chronických onemocnění, chronické cévní onemocnění, index tělesné hmotnosti, fyzická aktivita, kouření, nadměrný příjem alkoholu, léky na úzkost/depresi, maximální síla stisku

Následně jsme analyzovali regionální rozdíly ve vztahu mezi úrovní vzdělání a příznaky deprese (Tab. 6). Při analýze jsme objevili významnou interakci (p hodnota z testu poměru pravděpodobnosti < 0.001) mezi úrovní vzdělání a regionem. Při stratifikaci bylo střední i vysoké vzdělání ve srovnání s nízkým vzděláním asociováno s nižší pravděpodobností výskytu příznaků deprese ve všech regionech v modelech adjustovaných na věk a pohlaví (Tab. 6, model 1). Velikost této asociace byla nejvyšší ve střední a východní Evropě a nejnižší v severní Evropě. V modelu 3 byla síla asociace stále největší ve střední a východní Evropě (OR pro vysoké vs. nízké vzdělání 0.69; 95% CI 0.61 až 0.77; $p < 0.001$) a asociace v severní Evropě dokonce ztratila statistickou významnost (OR pro vysoké vs. nízké vzdělání 1.00; 95% CI 0.85

až 1.18; $p > 0.05$). Analýza citlivosti při použití vyšší hranice pro přítomnost depresivních příznaků na úrovni 95. percentilu (7 a více bodů na škále EURO-D) pro příznaky deprese nezměnila významně výsledky. Vyšší úroveň dosaženého vzdělání byla nadále asociována s nižší pravděpodobností příznaků deprese do vzdělanostní úrovně 5.

Tab. 6 Vztah mezi dosaženým vzděláním a příznaky deprese v různých evropských regionech

	Model 1	Model 2	Model 3
<i>nízké vzdělání</i>		<i>reference</i>	
západní Evropa			
střední vzdělání	0.59 (0.56; 0.63)**	0.63 (0.60; 0.67)**	0.75 (0.71; 0.81)**
vysoké vzdělání	0.49 (0.46; 0.52)**	0.55 (0.51; 0.59)**	0.70 (0.65; 0.76)**
jižní Evropa			
střední vzdělání	0.69 (0.64; 0.73)**	0.73 (0.68; 0.78)**	0.89 (0.83; 0.96)*
vysoké vzdělání	0.51 (0.45; 0.56)**	0.56 (0.51; 0.63)**	0.73 (0.65; 0.83)**
střední a východní Evropa			
střední vzdělání	0.56 (0.52; 0.60)**	0.59 (0.54; 0.63)**	0.75 (0.69; 0.82)**
vysoké vzdělání	0.37 (0.33; 0.40)**	0.42 (0.38; 0.46)**	0.69 (0.61; 0.77)**
severní Evropa			
střední vzdělání	0.87 (0.77; 0.99)*	0.93 (0.82; 1.07)	1.04 (0.90; 1.21)
vysoké vzdělání	0.69 (0.60; 0.80)**	0.82 (0.71; 0.96)*	1.00 (0.85; 1.18)

Výsledky jsou poměry šancí (*odds ratio*) s 95% intervaly spolehlivosti odvozené z logistické regrese pro vztah mezi dosaženým vzděláním a příznaky deprese

** $p < 0.001$; * $p < 0.05$

Model 1: věk, pohlaví

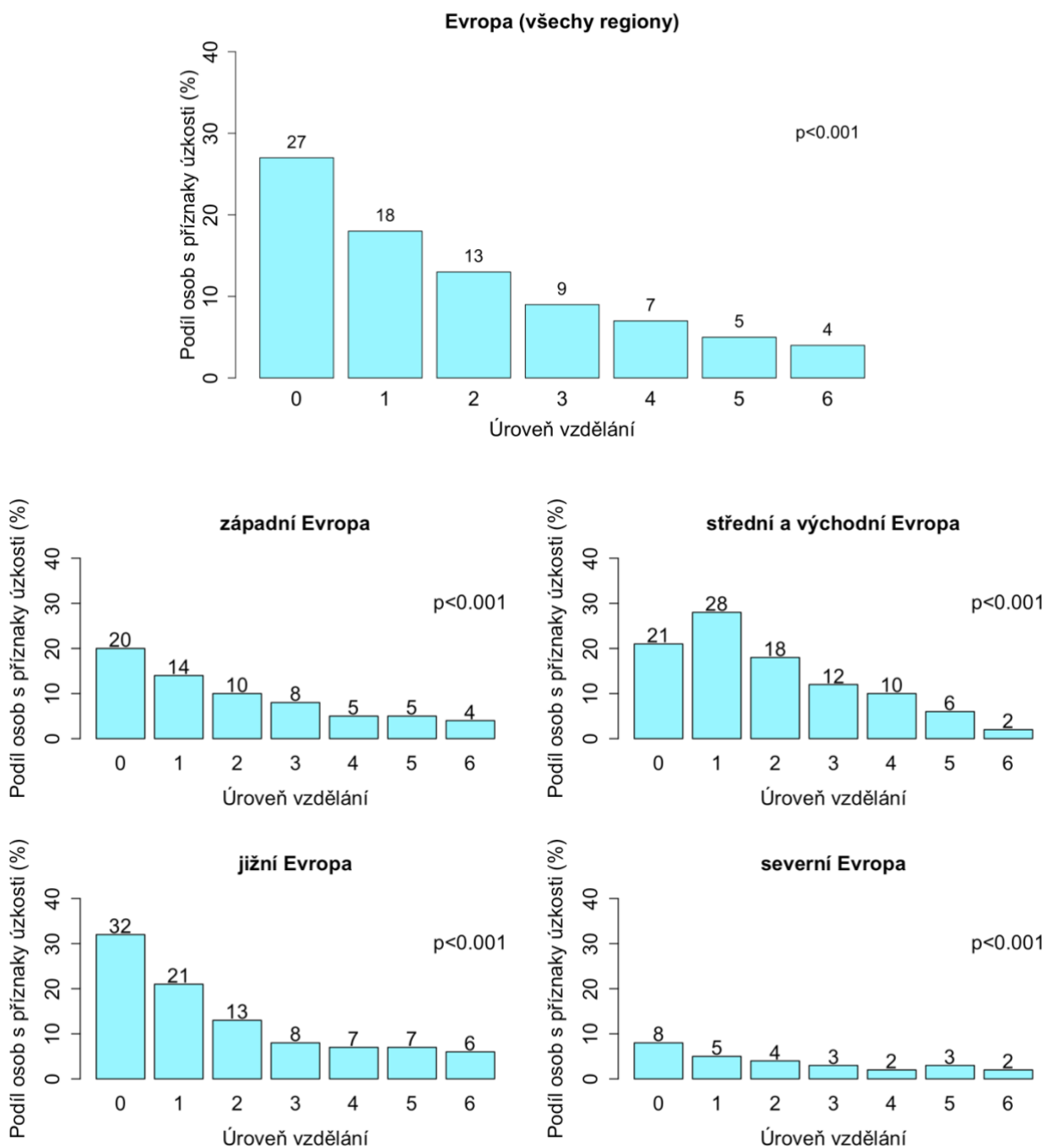
Model 2: věk, pohlaví, čisté jmění domácnosti, zaměstnání, rodinný stav, počet dětí, počet vnoučat,

Model 3: věk, pohlaví, čisté jmění domácnosti, zaměstnání, rodinný stav, počet dětí, počet vnoučat, omezení v instrumentálních činnostech denního života, kognitivní stav, počet chronických onemocnění, kardiovaskulární onemocnění, index tělesné hmotnosti, fyzická aktivita, kouření, užívání alkoholu, léky na úzkost/depresi, maximální síla stisku

8.4. Výsledky Studie IV: *Vztah mezi vzděláním jedince a příznaky úzkosti*

Ze 77 792 účastníků (medián věku 64 let; 55% žen) mělo 11% ($n = 8\ 638$) příznaky úzkosti. Podobně jako ve Studii III byly osoby s příznaky úzkosti starší, častěji ženy, měly horší socioekonomickou situaci a horší zdravotní profil. Nejvyšší prevalence příznaků úzkosti byla ve vzdělanostní úrovni 0 (27%) a postupně se snižovala se zvyšující se úrovní vzdělání až do úrovně 6 (4%; Obr. 9). Stratifikace podle regionů (Obr. 9) ukázala, že se příznaky úzkosti nejčastěji vyskytovaly u účastníků s úrovní vzdělání 0 (nejvíce v jižní Evropě: 32%; nejméně v severní Evropě: 8%), s výjimkou střední a východní Evropy, kde byla nejvyšší prevalence u

účastníků s úrovní 1 (28%). Naproti tomu byla nejnižší prevalence příznaků úzkosti ve všech regionech pozorována na úrovni 6, ačkoli v severní Evropě se mezi úrovněmi 3-6 výrazně nelišila.



Obr. 9 Prevalence příznaků úzkosti v různých úrovních dosaženého vzdělání v celé Evropě a při stratifikaci podle evropských regionů

Vyšší úroveň vzdělání byla spojena s nižší pravděpodobností výskytu příznaků úzkosti (Tab. 7; model 1) s postupně se zvyšující silou asociace při zvyšující se úrovni vzdělání až do úrovně 6. Adjustace na sociodemografické a zdravotní charakteristiky snížila sílu asociace mezi úrovní vzdělání a příznaky úzkosti, nicméně tento vztah zůstal statisticky významný ve všech

modelech. Po adjustaci na všechny ostatní charakteristiky byly všechny vyšší úrovně vzdělání spojeny s nižší pravděpodobností výskytu příznaků úzkosti ve srovnání s úrovní 0 (Tab. 7; model 3). Síla této asociace měla charakter vztahu závislosti na dávce od úrovně 1 (OR 0.68; 95% CI 0.60 až 0.78) do úrovně 5 (OR 0.40; 95% CI 0.35 až 0.47), nicméně na úrovni 6 se síla asociace snížila (OR 0.44; 95% CI 0.27 až 0.67).

Tab. 7 Vztah mezi dosaženým vzděláním a příznaky úzkosti

Úroveň vzdělání	Model 1	Model 2	Model 3
Úroveň 0		<i>reference</i>	
Úroveň 1	0.58 (0.53; 0.63)**	0.57 (0.52; 0.63)**	0.68 (0.60; 0.78)**
Úroveň 2	0.44 (0.40; 0.48)**	0.43 (0.39; 0.48)**	0.59 (0.52; 0.67)**
Úroveň 3	0.31 (0.28; 0.34)**	0.33 (0.30; 0.36)**	0.54 (0.48; 0.62)**
Úroveň 4	0.24 (0.21; 0.28)**	0.27 (0.23; 0.32)**	0.44 (0.36; 0.54)**
Úroveň 5	0.16 (0.15; 0.18)**	0.21 (0.19; 0.23)**	0.40 (0.35; 0.47)**
Úroveň 6	0.14 (0.10; 0.21)**	0.22 (0.14; 0.32)**	0.44 (0.27; 0.67)**
<i>AIC</i>	51275	47967	32440

** $p < 0.001$; * $p < 0.05$

Výsledky jsou poměry šancí (*odds ratio*) s 95% intervaly spolehlivosti odvozené z logistické regrese pro vztah mezi dosaženým vzděláním a příznaky úzkosti

AIC, Akaike information criterion, Akaikeovo informační kritérium

Model 1: věk, pohlaví

Model 2: věk, pohlaví, čisté jmění domácnosti, zaměstnání, rodinný stav, počet dětí, počet vnoučat, počet členů domácnosti, oblast bydlení

Model 3: věk, pohlaví, čisté jmění domácnosti, zaměstnání, rodinný stav, počet dětí, počet vnoučat, počet členů domácnosti, oblast bydlení, omezení v instrumentálních činnostech denního života, kognitivní stav, počet chronických onemocnění, index tělesné hmotnosti, počet příznaků deprese, maximální síla stisku, fyzická aktivita, kouření, užívání alkoholu, frekvence konzumace ovoce a zeleniny za den, léky na úzkost/depresi, léky na poruchy spánku

Při analýze regionálních rozdílů mezi příznaky úzkosti a úrovní vzdělání jsme zjistili významnou interakci (p hodnota z testu poměru pravděpodobnosti < 0.001 v modelu 1) mezi úrovní vzdělání a regionem. Ve všech regionech bylo střední i vysoké vzdělání ve srovnání s nízkým vzděláním spojeno s nižší pravděpodobností výskytu příznaků úzkosti v modelu s adjustací na věk a pohlaví (Tab. 8; model 1). V modelu s adjustací na všechny socioekonomické a zdravotní faktory (Tab. 8; model 3) byla největší asociace přítomna ve střední a východní Evropě (OR pro vysoké vs. nízké vzdělání 0.49; 95% CI 0.40 až 0.61). Naopak ve stejném modelu zmizela asociace v severní Evropě (OR pro vysoké vs. nízké vzdělání 1.04; 95% CI 0.67 až 1.63). Při použití vyšší hranice pro přítomnost příznaků úzkosti (95. percentil; hranice 14 a více bodů ve škále BAI) jsme pozorovali slabší asociaci, ale

podobné výsledky. Vyšší úroveň vzdělání byla stále spojena s nižší pravděpodobností výskytu příznaků úzkosti, s výjimkou úrovně 6, kde tato asociace ztratila statistickou významnost.

Tab. 8 Vztah mezi dosaženým vzděláním a příznaky úzkosti v různých evropských regionech

	Model 1	Model 2	Model 3
<i>nízké vzdělání</i>		<i>reference</i>	
západní Evropa			
střední vzdělání	0.60 (0.54; 0.65)**	0.65 (0.59; 0.72)**	0.97 (0.86; 1.10)
vysoké vzdělání	0.34 (0.30; 0.39)**	0.42 (0.37; 0.49)**	0.75 (0.63; 0.88)**
jižní Evropa			
střední vzdělání	0.51 (0.46; 0.57)**	0.56 (0.49; 0.62)**	0.68 (0.58; 0.79)**
vysoké vzdělání	0.31 (0.24; 0.38)**	0.39 (0.31; 0.50)**	0.51 (0.37; 0.68)**
střední a východní Evropa			
střední vzdělání	0.53 (0.48; 0.59)**	0.58 (0.52; 0.65)**	0.69 (0.60; 0.80)**
vysoké vzdělání	0.22 (0.19; 0.26)**	0.32 (0.26; 0.38)**	0.49 (0.40; 0.61)**
severní Evropa			
střední vzdělání	0.68 (0.50; 0.94)*	0.72 (0.52; 1.00)*	0.95 (0.65; 1.42)
vysoké vzdělání	0.50 (0.35; 0.72)**	0.61 (0.42; 0.88)*	1.04 (0.67; 1.63)

** $p < 0.001$; * $p < 0.05$

Výsledky jsou poměry šancí (*odds ratio*) s 95% intervaly spolehlivosti odvozené z logistické regrese pro vztah mezi dosaženým vzděláním a příznaky úzkosti

Model 1: věk, pohlaví

Model 2: věk, pohlaví, čisté jmění domácnosti, zaměstnanecký status, rodinný stav, počet dětí, počet vnoučat, velikost domácnosti, oblast bydlení

Model 3: věk, pohlaví, čisté jmění domácnosti, zaměstnanecký status, rodinný stav, počet dětí, počet vnoučat, velikost domácnosti, oblast bydlení, omezení v instrumentálních činnostech denního života, test 10 slov se zpožděním, počet chronických onemocnění, index tělesné hmotnosti, index omezení pohyblivosti, počet příznaků deprese, maximální síla stisku, fyzická aktivita, kouření, nadměrná konzumace alkoholu, frekvence konzumace ovoce a zeleniny za den, léky na úzkost/depresi, léky na problémy se spánkem

9. Diskuse

V této dizertační práci zkoumáme vztah mezi socioekonomickým prostředím v dětství, dosaženým vzděláním a zdravím mozku. Ve všech čtyřech studiích sledujeme významný vliv socioekonomického prostředí v raném věku nebo vzdělání na kognitivní schopnosti a duševní zdraví v dospělosti. Náš výzkum ukazuje, že nižší dosažené vzdělání jednotlivců i jejich rodičů je asociováno se zvýšenými příznaky deprese a úzkosti, což zdůrazňuje dlouhodobý vliv socioekonomického zázemí na zdraví mozku. Začlenění neurovizuálních metod umožňuje hlubší pochopení neurobiologických základů spojujících socioekonomické faktory a vzdělání s duševním a kognitivním zdravím. Tato práce poukazuje na změny funkční konektivity mezi klíčovými oblastmi mozkové sítě DMN a dalšími somatickými a prefrontálními regiony mozku, které zprostředkovávají vztah mezi kognitivními schopnostmi a rysy úzkosti. Dále jsme zjistili, že funkční konektivita klíčové oblasti salientní sítě s regiony okcipitálního laloku je významně odlišná v závislosti na vztahu socioekonomického prostředí a kognitivních schopností jedince. Tento přístup nejen potvrzuje důležité psychologické a sociologické poznatky, ale také otevírá nové cesty k pochopení složitých mechanismů, které se mohou podílet na duševním zdraví a kognitivním vývoji.

9.1. Diskuse výsledků Studie I: *Vztah mezi socioekonomickou deprivací, kognitivními schopnostmi a rysy úzkosti*

Ve Studii I jsme na souboru jedinců, kteří byli sledováni od prenatálního období až do mladé dospělosti, analyzovali vztah mezi socioekonomickou deprivací v dětství, kognitivními schopnostmi v adolescenci, rysy úzkosti v mladé dospělosti a funkční konektivitou mozku. Zjistili jsme, že vyšší socioekonomická deprivace je asociována s nižšími kognitivními schopnostmi u jedinců, jejichž matky měly vysokoškolské nebo vyšší vzdělání. Také jsme zjistili, že u jedinců s vysokou hodnotou socioekonomické deprivace v dětství predikují vyšší kognitivní schopnosti nižší přítomnost rysů úzkosti v dospělosti. Vztah mezi kognitivními schopnostmi a rysy úzkosti byl zprostředkován funkční konektivitou mezi laterálním PFC a klastrem voxelů, který obsahoval levý precentrální gyrus, levý postcentrální gyrus a horní frontální gyrus.

Tyto výsledky jsou v souladu s řadou studií, které naznačují, že omezené socioekonomické zdroje v dětství mají negativní dopad na kognitivní schopnosti (Cermakova, Pikhart, Ruiz, et al., 2020; Zhang et al., 2020). Při hodnocení vlivu pohlaví rodičů na vzdělání jedince předchozí

studie uvádějí, že vzdělání matky může mít větší vliv na zdraví mozku potomků než vzdělání otce (Cermakova, Pikhart, Ruiz, et al., 2020). Překvapivě naše výsledky naznačují, že právě kombinace vysokého vzdělání matky a socioekonomické deprivace je pro kognitivní schopnosti dětí nejméně příznivá. Některé studie ukazují, že nepoměr mezi dosaženým vzděláním a odpovídajícím socioekonomickým postavením negativně ovlivňuje duševní zdraví (Bracke et al., 2013; Wolbers, 2003). Také bylo v literatuře popsáno, že zhoršené duševní zdraví matek je asociováno s horším duševním zdravím a zrychleným stárnutím mozku jejich potomků (Mareckova et al., 2020). Naš výzkum přispívá k těmto poznatkům a ukazuje, že podobný vztah může platit i pro kognitivní schopnosti potomků, možná proto, že stres spojený se socioekonomickou deprivací může dobře vzdělané matky připravit o možnost věnovat se kognitivně stimulujícím aktivitám se svými dětmi. Předchozí studie také ukazují, že způsob, jakým dospělí jedinci využívají své kognitivní schopnosti při péči o své duševní zdraví, závisí na socioekonomických zdrojích, které měli k dispozici v dětství (Huisman et al., 2010). Naš výzkum ukazuje, že souvislost mezi nižšími kognitivními schopnostmi a rysy úzkosti je významná hlavně u jedinců, kteří zažili socioekonomickou deprivaci v dětství. Jedním z důvodů může být, že vyšší kognitivní schopnosti zvyšují odolnost vůči stresu, protože kognitivní schopnosti umožní snadněji vyřešit stresující situace nebo se jim vyhnout. Vyšší kognitivní schopnosti tak můžou zvyšovat kognitivní rezervu potřebnou pro překonávání překážek spojených se socioekonomickou deprivací a chránit tak před rozvojem rysů úzkosti.

V našem výzkumu jsme našli několik oblastí mozku, jejichž síla funkční konektivity s pravým laterálním PFC, integrálním uzlem sítě DMN, je základem asociace mezi vyššími kognitivními schopnostmi v adolescenci a nižšími rysy úzkosti v mladé dospělosti. Konkrétně se jedná o levý precentrální gyrus, levý postcentrální gyrus a horní frontální gyrus. Tyto výsledky jsou podpořené studii, které ukazují, že alterované somatické mozkové sítě, včetně precentrálního gyru (somatomotorický kortex) a postcentrálního gyru (somatosenzorický kortex), jsou významně zapojené do vzniku úzkosti (G. Li et al., 2016). Také již byly prokázány změny konektivity v síti DMN u pacientů s úzkostnými poruchami (R. Li et al., 2023). Naše výsledky jsou v souladu s těmito poznatky, odhalují význam somatických oblastí mozku pro úzkost a poskytují nový pohled na patogenezi úzkosti pro další výzkum. Další oblast mozku, která hraje odlišnou, ale neméně důležitou roli v patogenezi úzkosti, je horní frontální gyrus, který je součástí PFC. Tato oblast mozku je obecně považována za klíčový region pro řízení kognitivní kontroly (Niendam et al., 2012) a emoční regulaci (Frank et al., 2014). Změny v aktivitě horního frontálního gyru byly také pozorovány při akutním psychosociálním stresu

(Pruessner et al., 2008) nebo ve chronických stresových situacích (G. Li et al., 2016). Vzhledem k faktu, že kognitivní kontrola je základní složkou kognitivních schopností a psychosociální stres nepochybně souvisí s rysy úzkosti, poskytují tyto studie předpoklad pro vysvětlení našich výsledků. Naše studie tedy navrhuje, že u jedinců s vyššími kognitivními schopnostmi v adolescenci může existovat přímý vliv somatických a prefrontálních oblastí mozku na modulaci aktivity v síti DMN, co následně může snížit přítomnost rysů úzkosti v mladém věku. Ve vědecké literatuře zatím není mnoho studií, které by popisovaly zapojení somatických a prefrontálních oblastí mozku do vztahu mezi kognitivními schopnostmi a rysy úzkosti.

9.2. Diskuse výsledků Studie II: *Vztah mezi vzděláním rodičů a kognitivními schopnostmi jedince*

Ve Studii II jsme na účastnících sledovaných od prenatálního období po dobu téměř 30 let objevili, že úroveň dosaženého vzdělání matek i otců významně souvisí s kognitivními schopnostmi jejich dětí ve věku 8 let, hodnocenými pomocí verbálního, výkonového i celkového IQ. Nicméně při hodnocení kognitivních schopností jedinců ve věku 28/29 let nevykazovala úroveň vzdělání otců souvislost s žádným aspektem kognitivních schopností a vzdělání matek predikovalo kognitivní schopnosti potomků pouze v doméně výkonového IQ. Při zkoumání neuronálního podkladu tohoto vztahu jsme zjistili, že vyšší vzdělání matek i vyšší výkonový IQ jedinců korelovalo s nižší funkční konektivitou mezi pravým rostrálním PFC a oblastí predominantně v okcipitálním laloku.

Fakt, že vzdělání rodičů významně souvisí s akademickými výsledky jejich potomků, je podložen předchozími studii (Sirin, 2005). Bylo prokázáno, že rodičovská výchova hraje pozitivní roli při zvyšování kognitivních schopností po celé období vývoje jedince. Tato podpora začíná například péčí o jazykové dovednosti v raném dětství (Wen et al., 2012), pokračuje zlepšováním studijních výsledků v průběhu školní docházky (Augustine & Crosnoe, 2010; Sirin, 2005) až k vysokoškolskému vzdělání a kariéernímu úspěchu v produktivním věku (Dubow et al., 2009). Tento vztah je vysvětlitelný různými mechanismy, například používáním komplexnějšího jazyka v domácnosti u vzdělanějších rodičů (Rowe et al., 2005) nebo využíváním různých kognitivně stimulujících rodičovských praktik, her, učení čísel a písmen již v předškolním období (Suizzo & Stapleton, 2007). Některé studie naznačují, že úroveň vzdělání matky může mít významnější vliv na kognitivní vývoj dětí ve srovnání se vzděláním otce (Anger & Heineck, 2010; Rodriguez et al., 2009). Například ve studii, která zkoumala

genetické a environmentální vlivy na verbální dovednosti potomků u biologických rodin, byl zjištěn významnější vliv vzdělání matky v porovnání se vzděláním otce (Neiss & Rowe, 2000). Na druhou stranu studie založená na dvojčatech, která byla zaměřená na porovnání vzdělání mezi generacemi, neobjevila významný vztah mezi vzděláním matek a úspěchy dětí po zohlednění vzdělání otců (Behrman & Rosenzweig, 2005).

Zajímavé je také naše zjištění, že vliv vzdělání rodičů na kognitivní schopnosti oslabuje při stárnutí jedince. Naše výsledky naznačují, že vzdělání matky i otce má srovnatelný vliv na kognitivní schopnosti v dětství, ale vliv vzdělání rodičů se může s dosažením dospělosti snižovat. Tento fakt je podpořen výzkumem, který udává, že vliv genetického i rodinného prostředí má v průběhu života tendenci klesat (Roos & Nielsen, 2019). Zajímavý je také poznatek, že vliv vzdělání matky na kognitivní schopnosti přetrvává až do třetí dekády vývoje jedince, zatímco vzdělání otce v průběhu dospívání tento efekt ztrácí. Tento fakt si vysvětlujeme převážně tradičním nastavením péče o dítě v české populaci na počátku 90. let 20. století, kdy delší mateřská dovolená umožňovala intenzivnější vztah matky a dítěte. Tento vztah pravděpodobně zanechal významnější stopu vzdělání matky na rozvoji kognitivních schopností potomků v porovnání s otcem.

Zatímco vícero studií popsalo vztah mezi různými složkami socioekonomického prostředí a kognitivními schopnostmi jedince (Bradley & Corwyn, 2002; Brito & Noble, 2014b), není mnoho prací, které by zkoumaly neurobiologický podklad tohoto vztahu. Náš výzkum nabízí nový pohled na studium funkčních biomarkerů této asociace. Navrhuje, že funkční konektivita mezi pravým rostrálním PFC, klíčovou složkou salientní sítě, a mozkovými oblastmi v okcipitální kůře, může objasnit mechanismus, kterým vzdělání matky ovlivňuje kognitivní schopnosti potomků v dospělosti. Rostrální PFC je oblast mozku, která se podílí na různých kognitivních funkcích, jako je epizodická nebo pracovní paměť či zvládnání více úkolů najednou (Gilbert et al., 2006). Další funkcí rostrálního PFC je podvědomé rozhodování o události, ještě před vytvořením myšlenky v lidského vědomí (Gilbert et al., 2006). Pozoruhodné také je, že tato oblast mozku má u lidí značnou hustotu dendritických trnů na buňku (Dumontheil et al., 2008), což naznačuje, že výpočetní kapacita buněk rostrálního PFC by mohla být zodpovědná za integraci a koordinaci vstupů, což je proces, který je v lidském mozku pozoruhodně pokročilý (Ramnani & Owen, 2004). Shaw et. al v longitudinální MRI studii na velkém vzorku dětí prokázal rychlý nárůst tloušťky kortexu rostrálního PFC u skupiny dětí s vysokým IQ ve srovnání s dětmi s průměrným IQ (Shaw et al., 2006). Předchozí výzkumy také ukázaly, že

rostrální PFC je propojen především s dalšími oblastmi asociačního kortexu vyššího řádu, zejména v jiných prefrontálních oblastech, zatímco s primárními senzoryckými nebo motorickými oblastmi má jen málo spojení (Dumontheil et al., 2008). Další studie ukázala, že laterální soubor vláken, který spojuje rostrální PFC s horním temporálním regionem, může být zodpovědný za integraci sluchové a multisenzorické stimulace, což je proces, který je potřebný pro kognitivní zpracování informací (Petrides & Pandya, 2007).

Náš výzkum, který poukazuje na změny konektivity mezi rostrálním PFC a oblastmi v okcipitálním kortexu, je přínosný vzhledem k faktu, že okcipitální kortex je všeobecně známá jako oblast zpracování zrakových vjemů (Wandell et al., 2007). Jelikož jsou neuroanatomické struktury v identifikovaném klastru v okcipitálním laloku nedílnou součástí zpracování vizuálních informací, dá se předpokládat, že podobně jako dráhy spojující rostrální PFC s horním temporálním regionem, zodpovědným za integraci sluchových vjemů, mohou hrát spojení mezi rostrálním PFC a klastrem v okcipitálním laloku klíčovou roli při zpracování vizuálních dat. V důsledku toho může být robustní výpočetní kapacita rostrálního PFC využita k integraci multisenzorických informací, což je klíčový prvek kognitivního zpracování, jak již bylo uvedeno výše. Kognitivní funkce jsou významně ovlivněny různými aspekty vizuálního zpracování, včetně vizuální pracovní paměti a exekutivních funkcí. Na podporu tohoto tvrzení bylo v několika vědeckých pracech prokázáno, že pacienti s Huntingtonovou chorobou, dědičným neurodegenerativním onemocněním, vykazují specifické poruchy v oblasti zrakového poznávání a kognitivních funkcí, a to i v raných stádiích onemocnění. Tyto deficity jsou spojeny se strukturálními i funkčními abnormalitami v okcipitálním kortexu (Coppen et al., 2018). Proč je ale nižší funkční konektivita mezi rostrálním PFC a zmíněným klastrem asociována s vyššími kognitivními schopnostmi? Zprvu by se tento fakt mohl zdát nelogický, protože by se dalo předpokládat, že silnější konektivita bude souviset s lepším výkonem. Již opakovaně ale bylo prokázáno, že „více neznamená vždy lépe“. Ve skutečnosti by jak pozitivní, tak negativní změny funkční konektivity mohly vést k lepší optimalizaci nastavení mozkových sítí, což by následně snižovalo nároky na zpracování a spotřebu energie, a v konečném důsledku zvyšovalo výkonnost systému (Miró-Padilla et al., 2017; Schultz & Cole, 2016). Tímto způsobem by nižší funkční konektivita mohla poukazovat na lepší efektivitu. Dalším, přímočařejším vysvětlením našich výsledků by mohl být poznatek, že v případě přítomných inhibičních drah v síti by negativní funkční konektivita v těchto spojích vedla k celkově vyššímu excitačnímu účinku.

9.3. Diskuse výsledků Studie III a IV: *Vztah mezi vzděláním jedince a příznaky deprese a úzkosti*

Ve Studii III a IV jsme na poměrně rozsáhlých populačních kohortách evropské populace středního a vyššího věku zjistili, že vyšší úroveň vzdělání byla spojena s nižší pravděpodobností výskytu příznaků deprese a úzkosti nezávisle na ostatních sociodemografických a zdravotních charakteristikách. Nicméně první stupeň terciárního vzdělání představoval horní hranici pro pozorovaný benefit vzdělání, za kterou již nebyl patrný žádný zřetelný ochranný vliv proti příznakům deprese nebo úzkosti. Naopak u obou studií, i když s větší akcentací u příznaků deprese, další dosažené vzdělání neposkytovalo větší protektivní efekt. Při hodnocení regionálních rozdílů v Evropě jsme pozorovali nejvýraznější pozitivní efekt vzdělání u jedinců ze střední a východní Evropy a nejslabší efekt v severní Evropě.

Předchozí výzkumy uvádějí několik důvodů, které podporují přínosy vyššího dosaženého vzdělání pro duševní zdraví. Některé z nich naznačují, že ochranný vliv vyššího vzdělání na duševní zdraví vyplývá z faktorů spojených s lepším socioekonomickým postavením a nižší morbiditou (Cermakova, Pikhart, Kubinova, et al., 2020; D. M. Cutler et al., 2015). Vyšší vzdělání vede k vyššímu sociálnímu a ekonomickému kapitálu, uspokojivějšímu zaměstnání a širším profesním možnostem, které chrání před zhoršením duševního zdraví (Bjelland et al., 2008; Kessler et al., 2010). Naproti tomu existují práce, které rozporují toto tvrzení a navrhují, že existuje přímý pozitivní vliv vzdělání na duševní zdraví. Náš výzkum podporuje toto tvrzení a poukazuje, že souvislost mezi vzděláním a příznaky deprese/úzkosti je nezávislá na celé řadě sociodemografických a zdravotních charakteristik.

Zajímavým zjištěním je objev horní hranice dosaženého vzdělání na úrovni prvního stupně terciárního vzdělání, po jejímž dosažení již další vzdělání není asociované se snížením pravděpodobnosti příznaků deprese ani úzkosti. Již několik vědeckých prací je v souladu s tímto zjištěním. Například Mirowsky a Ross (Mirowsky & Ross, 2003) zjistili, že u osob s vyšším než magisterským vzděláním je přínos dalšího dosaženého vzdělání na zdraví minimální. Snížený přínos pro duševní zdraví v populacích s vysokým dosaženým vzděláním lze pozorovat i ve výsledcích další studie (Link et al., 2008). V souladu s dosavadním výzkumem naše práce vymezuje vztah mezi dosaženým vzděláním a výskytem příznaků úzkosti a deprese a identifikuje horní hranici pozitivního efektu při ukončení prvního stupně

terciárního vzdělání. Tento vrchol ochranného účinku vzdělání lze interpretovat pomocí fenoménu známého jako „efekt nadměrného vzdělání“, který předpokládá, že po překročení určitého stupně dosaženého vzdělání se další přínosy pro ochranu duševního zdraví snižují, zejména v případech, kdy mají vysoce vzdělaní jedinci příliš vysokou kvalifikaci pro svoji skutečnou práci, což může být spojeno s frustrací, sníženou motivací a následným zhoršením duševního zdraví (Wolbers, 2003). Také se dá předpokládat, že vysoce vzdělaní lidé mohou za svůj čas investovaný do práce požadovat vyšší intelektuální a finanční odměnu, přičemž nesplnění těchto kritérií může vést k nižší spokojenosti s prací ve srovnání s lidmi, kteří investovali méně prostředků do dokončení vzdělání.

Dalším zajímavých zjištěním je, že u příznaků deprese byl vrchol ochranného účinku dosaženého vzdělání pozorován na úrovni prvního stupně terciárního vzdělání ve všech modelech. Naproti tomu u příznaků úzkosti model adjustovaný pouze na věk a pohlaví nevykazoval žádný prahový efekt ochranného účinku vzdělání. Ale adjustace na ostatní sociodemografické a zdravotní charakteristiky odhalila i u příznaků úzkosti obdobnou hranici pro protektivní efekt na úrovni prvního stupně terciárního vzdělání. Vysvětlením, proč je efekt nadměrného vzdělání výraznější u depresivních příznaků v porovnání s příznaky úzkosti může být fakt, že vyšší úroveň dosaženého vzdělání s sebou často přináší vyšší kariérní očekávání. Jejich nenaplnění může vést k nespokojenosti a rozvoji depresivních příznaků, zejména u vysoce vzdělaných osob, jejichž pracovní příležitosti nemusí odpovídat jejich kvalifikaci (Bracke et al., 2013). Naopak odolnost a schopnosti řešit problémy získané díky vyššímu vzdělání mohou i nadále pomáhat zvládat příznaky úzkosti bez ohledu na to, zda kariéra splňuje nebo nesplňuje očekávání (Kessler et al., 2010). Další vysvětlení rozdílu ve vlivu dosaženého vzdělání na příznaky úzkosti a deprese může být spojeno s jinou podstatou úzkosti a deprese. Úzkost souvisí s vnitřním neklidem nebo strachem z neznámého a pocitem nepřipravenosti, které může vzdělávání přímo zmírnit tím, že poskytne znalosti a přípravu. Deprese však může být ovlivněna širší škálou faktorů, včetně biologických a environmentálních, které při vyšším dosaženém vzdělání již nemusí být dalším vzděláním přímo ovlivněny (Culpepper et al., 2015).

Výsledky našeho výzkumu dále odhalují regionální rozdíly ve vztahu mezi dosaženým vzděláním a příznaky deprese a úzkosti, přičemž výrazný ochranný přínos se projevuje v kohortách ze střední a východní Evropy, což je v ostrém kontrastu s populací severní Evropy, kde po adjustaci na sociodemografické a zdravotní charakteristiky nebyla zjištěna žádná významná souvislost. Tento rozdíl lze přičíst komplexním systémům sociálního zabezpečení,

vyšší životní úrovni a rovnostářské společnosti, které jsou charakteristické pro severoevropské země (Steckermeier & Delhey, 2019). Tyto země uplatňují široké spektrum preventivních strategií pro duševní zdraví v různých odvětvích, čímž snižují relativní vliv dosaženého vzdělání. Naopak v regionech střední a východní Evropy, kde tak rozsáhlá preventivní opatření chybí, je role vzdělání jako ochrany před příznaky deprese a úzkosti výraznější. Také vzhledem k faktu, že v socioekonomicky méně vyspělých zemích střední a východní Evropy, v porovnání se severoevropským regionem (United Nations Development Reports, 2020), má společnost menší možnosti vyčlenit finanční i lidské zdroje na prevenci a péči o duševní zdraví, může vzdělání výraznější mírou suplementovat tento nedostatek a tím mít silnější efekt na podporu duševního zdraví. Tato zjištění ukazují, že preventivní strategie cílící na zvýšení a zkvalitnění vzdělání ve střední a východní Evropě mohou sloužit jako zásadní strategie pro snížení výskytu a dopadu úzkostných a depresivních poruch. Existuje několik strategií, na úrovni komunity i škol, které mohou pomoci překonat nerovnosti ve vzdělávání. Tyto nerovnosti často pramení ze socioekonomických rozdílů, které ovlivňují děti už před vstupem do mateřské školy. Proto je klíčové zavést opatření pro vytvoření kvalitních předškolních vzdělávacích programů, které by zahrnovaly aktivní účast a edukaci rodičů a zajistily přístup ke zdravotní a výživové podpoře, s dostupností pro všechny děti, zejména ty z nízkopříjmového nebo menšinového prostředí. Přizpůsobení těchto strategií specifickým potřebám a podmínkám zemí střední a východní Evropy by mohlo pomoci překonat problémy spojené s nižším dosaženým vzděláním a zlepšit celkové duševní zdraví populace.

10. Závěr a zhodnocení cílů a hypotéz práce

Tato dizertační práce splnila základní stanovený cíl, kterým bylo přispět k objasnění vztahů mezi rizikovými faktory v časném životě a známkami zhoršení zdraví mozku v pozdějším věku. Při hodnocení jednotlivých cílů jsme poukázali na souvislosti mezi socioekonomickou deprivací v dětství, kognitivními schopnostmi v adolescenci, rysy úzkosti v mladém věku a funkční konektivitou mozku. Také jsme potvrdili, že existuje vztah mezi vzděláním rodičů, kognitivními schopnostmi jejich potomků a funkční konektivitou mozku. Další stanovený cíl, na který tato práce pomáhá odpovědět, je objasnění vztahu mezi vzděláním jedince a příznaky deprese a úzkosti ve středním a vyšším věku. Tato dizertační práce podporuje hypotézu, že socioekonomická deprivace v dětství, nižší dosažené vzdělání jedince a nižší vzdělání rodičů mohou negativně ovlivnit kognitivní schopnosti a predisponovat k příznakům deprese a úzkosti. Také jsme poskytli důkazy pro hypotézu, že vyšší dosažené vzdělání je spojeno s nižší přítomností příznaků deprese a úzkosti pouze do určité úrovně, po jejímž dosažení se tento ochranný účinek vzdělání snižuje. Taktéž náš výzkum poukázal, že v mozkových sítích DMN a v salientní síti můžou existovat oblasti, jejichž síla funkční konektivity s jinými oblastmi mozku koreluje se vztahem mezi socioekonomickým prostředím v raném věku a duševními a kognitivními funkcemi.

Studie I, zkoumající socioekonomické a kognitivní determinanty rysů úzkosti u mladých dospělých, zdůrazňuje dlouhodobé negativní kognitivní důsledky socioekonomické deprivace v raném věku. Toto zhoršení kognitivních schopností přetrvává i v mladém věku a může mít negativní vliv na rozvoj rysů úzkosti. Studie také objasňuje neurobiologické podklady této asociace a zdůrazňuje zprostředkující roli funkční konektivity v rámci mozkové sítě DMN, čímž vytváří přímou linii mezi socioekonomickým prostředím v raném věku, kognitivním vývojem a zdravím mozku. Studie II zaměřená na vzdělání rodičů potvrzuje, že úroveň vzdělání rodičů, zejména matek, má významnou souvislost s kognitivními schopnostmi potomků. Zdůrazňuje přímý vztah mezi nižším vzděláním matek a nižší úrovní výkonnostního IQ jejich dětí, který přetrvává až do dospělosti. Tento přetrvávající vliv vzdělání matek naznačuje, že domácí prostředí při výchově dítěte hraje rozhodující roli při utváření kognitivních schopností a potenciálně ovlivňuje zdraví mozku prostřednictvím integrace multisenzorických informací v salientní síti, které jsou nezbytné pro kognitivní zpracování.

Studie III a IV poskytují širší evropskou perspektivu na příznaky deprese a úzkosti a odhalují, že dosažené vzdělání jedince je významným faktorem souvisejícím s duševním zdravím, přičemž síla tohoto vztahu se v různých regionech výrazně liší. Zatímco vyšší dosažené vzdělání má obecně vztah k nižší pravděpodobnosti výskytu příznaků deprese a úzkosti, studie zjistily nejsilnější ochranný účinek ve střední a východní Evropě, na rozdíl od severní Evropy, kde vysoké standardy sociálního zabezpečení pravděpodobně oslabují vliv dosaženého vzdělání na duševní zdraví. To naznačuje, že vzdělání sice může působit jako nárazník proti problémům s duševním zdravím, ale jeho účinnost může být dále modulována socioekonomickým prostředím a dostupností dalších preventivních opatření v oblasti duševního zdraví. Kromě toho tyto studie poukazují na prahový účinek, výrazněji patrný u příznaků deprese, kdy další dosažené vzdělání vyšší než první stupeň terciárního vzdělání, úměrně nesouvisí se sníženým rizikem duševních problémů. Tyto regionální rozdíly a nesourodý účinek v závislosti na dávce podtrhují složitou souhru mezi vzděláním a duševním zdravím a poukazují na potřebu dalšího multicentrického výzkumu.

Souhrnně se všechny studie v této dizertační práci shodují na tom, že socioekonomické prostředí v dětství je spolu s dosaženým vzděláním jednotlivce a rodičů zásadní pro kognitivní vývoj a duševní zdraví v průběhu celého života. Poukazují na mnohostranný vztah, kdy socioekonomické znevýhodnění v raném věku může nastavit trajektorii vyznačující se nižšími kognitivními schopnostmi a zvýšenou zranitelností vůči depresím a úzkostem, která do určitého stupně může být mírněna vzděláním jedince. Tyto důkazy podtrhují význam řešení vzdělávacích a socioekonomických rozdílů společnosti jako prostředku k posílení kognitivních schopností a zmírnění rizik pro duševní nemoci.

11. Silné a slabé stránky

Při hodnocení limitací těchto studií se objevuje několik klíčových bodů, které je třeba adresovat. Jedním z omezení, které se ve všech studiích vyskytuje, je závislost na údajích o socioekonomické pozici, dosaženém vzdělání a příznacích deprese a úzkosti, které byly získány na základě vlastního sdělení respondentů v dotaznících. Vlastní výpovědi mohou podléhat zkreslení při osobní interpretaci, což může ovlivnit reliabilitu údajů. Ve Studii I a II může jiná osobní interpretace úrovně dosaženého vzdělání rodičů, proměnných charakterizujících socioekonomickou situaci domácnosti nebo hodnocení rysů úzkosti ovlivnit sílu nebo směr pozorovaných asociací. Ve Studiích III a IV byli účastníci požádáni, aby retrospektivně uvedli přítomost daných zdravotních a sociodemografických charakteristik, čímž vznikl prostor pro zkreslení při vzpomínání (*recall bias*). Také osobní posouzení přítomnosti příznaků deprese nebo úzkosti v těchto studiích mohlo být ovlivněno aktuální náladou a přesvědčením respondentů o duševním zdraví. Průřezová povaha Studií III a IV navíc neumožňuje vyvozovat kauzalitu z důvodu nemožnosti určit časovou souslednost; ačkoli můžeme pozorovat asociace, nelze s konečnou platností tvrdit, že nedostatečné dosažené vzdělání způsobilo pozorované rozdíly v duševních funkcích. Právě naopak, při hodnocení vlivu dosaženého vzdělání na rozvoj příznaků deprese nebo úzkosti nemuseli jedinci s těmito příznaky uspět nebo být dostatečně motivováni k dosažení adekvátního vzdělání kvůli řadě mediátorů a souvisejících faktorů. Například v kanadské studii vykazovali adolescenti s depresivními příznaky zvýšené riziko předčasného ukončení střední školy ve srovnání se svými vrstevníky (Quiroga et al., 2013).

Další významou limitací přítomnou ve všech studiích je zkreslení z důvodu reziduálních zavádějících faktorů (ovlivnění odhadovaného vztahu mezi expozicí a závislou proměnnou v důsledku vlivu neidentifikovaných třetích proměnných). I přes snahu o adjustaci na různé sociodemografické a zdravotní faktory mohou existovat neměřené proměnné, které mohou ovlivnit naše výsledky. Například faktory, jako přístup ke zdravotní péči, kvalita vzdělání nebo osobní motivace, které je náročné kvantifikovat, mohou hrát významnou roli v rozvoji kognitivních schopností a duševního zdraví. Kromě toho je zobecnitelnost našich výsledků omezena demografickou a geografickou variabilitou studovaných populací. Výsledky Studie I a II jsou platné pouze pro českou populaci. Studie III a IV analyzují evropskou populaci, což nemusí adekvátně odrážet vztahy v jiných regionech s odlišnými socioekonomickými a

vzdělávacími systémy. Všechny studie se také zaměřují na specifické věkové skupiny, a proto nemusí být zjištění aplikovatelná na mladší nebo starší populaci.

Dále uznáváme, že vzorky respondentů nejsou reprezentativní pro celou populaci, protože studií jako SHARE nebo VULDE se účastní spíše lidé s vyšším vzděláním a lepším zdravotním stavem. Například ve studii SHARE je 25% mužů a 21% žen ve věku 55-74 let s terciárním vzděláním, což kontrastuje s 20% mužů a 15% žen ve věku 55-74 let s terciárním vzděláním v celkové evropské populaci podle údajů Eurostatu. Tento fakt může zkreslovat naše výsledky a pravděpodobně podhodnocovat námi zjištěné souvislosti. Výběr účastníků neurovizuální studie VULDE také nebyl náhodný. Do analytického vzorku byli vybráni účastníci, u kterých jsme měli dostupná data o kognitivních schopnostech a jejichž rodiče měli dostupná data o vzdělání a socioekonomické situaci domácnosti. Jelikož se dá také očekávat, že se studie VULDE účastní spíše rodiče i jedinci s vyšším vzděláním a s lepší socioekonomickou situací, dá se předpokládat, že z těchto důvodů došlo k výběrovému zkreslení a k podhodnocení zjištěných asociací. Dalším možným zkreslením, které již bylo pozorováno ve studii SHARE, jsou rozdíly v reportování zdravotního stavu podle vzdělání v jednotlivých zemích (Bago d'Uva et al., 2008). Obecně se dá říct, že starší Evropané s vyšší úrovní vzdělání mají tendenci hodnotit daný zdravotní stav negativněji v porovnání s mladšími respondenty, což může vést k nadhodnocení zjištěných asociací. Další limitací přítomnou ve studii SHARE je nedostatek respondentů v jednotlivých vzdělanostních úrovních při stratifikaci na jednotlivé regiony. Na základě tohoto faktu jsme museli sloučit původních sedm úrovní vzdělání do tří skupin, přičemž mohlo dojít k částečné ztrátě informací.

Navzdory výše uvedeným limitacím je validita výsledků našeho výzkumu podpořena metodologickými přednostmi studií, včetně použití longitudinálního designu ve Studii I a II a velkých, multicentrických kohort ve Studii III a IV. Studie I a II se zaměřují na Českou republiku, jejíž populace je značně zatížena duševními poruchami, ale v dosavadních studiích o duševním a kognitivním zdraví nebyla dostatečně zastoupena (Kagstrom et al., 2019; Kucera et al., 2020). Zahrnutí statistické adjustace na další socioekonomické a zdravotní charakteristiky v analýzách zvyšuje robustnost zjištěných asociací při interpretaci výsledků. Validita výsledků je také významně podpořena konzistencí zjištění napříč populacemi s různými demografickými a regionálními charakteristikami. Využití inovativního přístupu s použitím neurovizuálních dat v našem výzkumu slouží k posílení validity výsledků tím, že poskytuje objektivní, kvantifikovatelné důkazy o funkčních změnách v mozkových sítích.

Touto metodikou překonáváme zkreslení při vzpomínání a osobní interpretaci způsobené použitím dotazníků a přímo sledujeme neurobiologické koreláty při změnách kognitivních a duševních funkcí. V kontextu našeho výzkumu poskytují neurozobrazovací data hmatatelný důkaz o neurobiologických mechanismech, které mohou být základem souvislostí mezi socioekonomickou situací, vzděláním a zdravím mozku. Nicméně jsme přesvědčeni, že budoucí vývoj v oblasti neurozobrazovacích technik, zahrnující pokročilé funkční zobrazovací vyšetření a výzkum v oblasti mozkových sítí, bude nepochybně přínosný pro rozšíření a prohloubení poznatků plynoucích z našich výzkumných zjištění.

12. Souhrn v českém jazyce

Společné vědecké poznatky našich studií zdůrazňují zásadní vliv socioekonomického prostředí a dosaženého vzdělání na kognitivní funkce a duševní zdraví. Prostřednictvím kombinace psychosociálního výzkumu a neurozobrazovacích dat poukázaly, že socioekonomické podmínky v raném věku a úroveň vzdělání rodičů mohou významně souviset s kognitivními schopnostmi jedinců a náchylnostmi k poruchám jejich duševního zdraví. Náš výzkum zdůrazňuje ochrannou roli vzdělání a ukazuje, že vyšší dosažené vzdělání je obecně spojeno s lepšími výsledky v oblasti duševního zdraví. Tento protektivní efekt vzdělání je výraznější v regionu střední a východní Evropy, kde jsou preventivní opatření v oblasti duševního zdraví méně zavedené. V tomto kontextu může být důraz na kvalitní a dostupné vzdělání klíčovým faktorem pro kognitivní a duševní zdraví populace, což zdůrazňuje funkci vzdělávací politiky jako nástroje veřejného zdraví. Pozorovaný prahový efekt na úrovni 1. stupně terciárního vzdělání pro ochranu v rámci příznaků úzkosti a deprese poukazuje na komplexitu determinant duševního zdraví a možnou přítomnost „efektu nadměrného vzdělání“. Ten naznačuje, že po dosažení určité úrovně vzdělání se další vzdělávání již neprojevuje jako přínos pro duševní zdraví, zejména pokud lidé s vyšší kvalifikací nemohou nalézt práci odpovídající jejich schopnostem a vzdělání.

Vědecké poznatky z neurozobrazovacích studií poskytují vhled do neurobiologických mechanismů, které spojují vzdělání a socioekonomické prostředí s parametry zdraví mozku. Naše výsledky popisují zapojení mozkové sítě DMN s dalšími somatickými a prefrontálními oblastmi mozku do vztahu mezi kognitivními schopnostmi a rysy úzkosti a poskytují novou perspektivu pro pochopení vzniku a vývoje úzkostných poruch. Naše práce také odhaluje, že funkční konektivita mezi klíčovými oblastmi salientní sítě a regiony okcipitálního laloku může být zásadní složkou integrace multisenzorických informací v rámci kognitivního zpracování. Tento proces může být významně změněn při vlivu socioekonomického prostředí na kognitivní schopnosti jedince.

Závěrem lze říci, že tyto studie poskytují důkazy, které podporují význam zlepšení kvality a dostupnosti vzdělání a posílení struktur sociální podpory jako strategie pro zlepšení kognitivního a duševního zdraví. Rovněž poskytují základ pro budoucí výzkum, který by měl dále rozluštit složitou souhru mezi socioekonomickým prostředím, vzděláním a zdravím mozku a využít pokročilé neurozobrazovací techniky k hlubšímu pochopení těchto vztahů.

12b. Summary in English

The combined scientific findings of our studies highlight the crucial influence of socioeconomic environment and educational attainment on cognitive functions and mental health. Through a combination of psychosocial research and neuroimaging data, they have demonstrated that socioeconomic status in childhood and the level of parental education significantly influence individuals' cognitive abilities and susceptibility to mental health disorders. Our research highlights the protective role of education and shows that higher educational attainment is generally associated with better mental health outcomes. This protective effect of education is more pronounced in the region of Central and Eastern Europe, where mental health prevention measures are less well established. In this context, the emphasis on high-quality and accessible education may be a key factor for the cognitive and mental health of the population, highlighting the importance of education policy as a public health tool. The observed threshold effect at the first degree of tertiary education for the protection against symptoms of anxiety and depression points to the complexity of mental health determinants and the possible existence of an “overeducation effect“. The latter suggests that once a certain level of education has been reached, further education no longer proves beneficial to mental health, particularly if people with higher qualifications cannot find work commensurate with their skills and education.

Scientific findings from the neuroimaging studies provide insight into the neurobiological mechanisms that link education and socioeconomic environment to determinants of brain health. Our results describe the involvement of the DMN with other somatic and prefrontal brain regions in the relationship between cognitive abilities and trait of anxiety and provide a new perspective for understanding the origin and development of anxiety disorders. Our work also reveals that functional connectivity of a key region of the salience network with regions of the occipital lobe may be a critical component of the integration of multisensory information within cognitive processing. This process may be significantly altered by the influence of socioeconomic environment on an individual's cognitive abilities.

In conclusion, these studies provide evidence to support the importance of improving the quality and availability of education and enhancing social support as a strategy for improving cognitive and mental health. They also provide a foundation for future research to further unravel the complex interplay between socioeconomic environment, education, and brain health and to use advanced neuroimaging techniques to further understand these relationships.

13. Seznam použitých zkratek

AIC	<i>Akaike information criterion</i> , Akaikovo informační kritérium
BAI	<i>Beck Anxiety Inventory</i> ; Beckův inventář úzkosti
BOLD	<i>blood oxygenation level dependent</i> , signál vytvořen časově-prostorovými změnami hladiny okysličené krvi
CI	<i>Confidence interval</i> ; interval spolehlivosti
DMN	<i>Default Mode Network</i> , defaultní mozková síť
ELSPAC	<i>European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood</i> ; Evropská longitudinální studie těhotenství a dětství
FDR	<i>false discovery rate</i> ; míra falešného objevu
IQ	<i>intelligence quotient</i> ; inteligenční kvocient
MNI	<i>Montreal Neurological Institute space</i> , prostor montrealského neurologického institutu (prostorová normalizace MRI snímků)
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> ; magnetická rezonance
OR	<i>odds ratio</i> ; poměr šancí
PFC	<i>Prefrontal cortex</i> ; prefrontální kortex
r_s	Spearmanův korelační koeficient
SHARE	<i>Survey on Health, Ageing and Retirement in Europe</i> ; Průzkum o zdraví, stárnutí a důchodu v Evropě
VULDE	<i>Biomarkers and Underlying Mechanisms of Vulnerability to Depression</i> ; Biomarkery a související mechanismy náchylnosti k depresi
WIS	<i>Wechsler Intelligence Scale</i> ; Wechslerova inteligenční škála
WMT	<i>Wiener Matrizen Test</i> ; Vídeňský maticový test

14. Reference

- Albouy, V., & Lequien, L. (2009). Does compulsory education lower mortality? *Journal of Health Economics*, 28(1). <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2008.09.003>
- Alchalabi, T., & Prather, C. (2021). Brain Health. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 37, Issue 4, pp. 593–604). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.05.006>
- Alves, P. N., Foulon, C., Karolis, V., Bzdok, D., Margulies, D. S., Volle, E., & de Schotten, M. T. (2019). An improved neuroanatomical model of the default-mode network reconciles previous neuroimaging and neuropathological findings. *Communications Biology*, 2(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0611-3>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition*.
- Andrea Csajka. (2012). *Konvergentní validita české verze Zkrácené Wechslerovy inteligenční škály (WASI) a Testu struktury inteligence (I-S-T 2000 R): pilotní studie*.
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*, 65(4). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Andrikopoulos, V. (2021). Exploring the Validity and Reliability of the WISC-IV: A Review of the Literature. *Journal of Social Science Studies*, 8(2). <https://doi.org/10.5296/jsss.v8i2.18166>
- Anger, S., & Heineck, G. (2010). Do smart parents raise smart children? The intergenerational transmission of cognitive abilities. *Journal of Population Economics*, 23(3). <https://doi.org/10.1007/s00148-009-0298-8>
- Anton K. Formann Přeložili a upravili: J. Klose, D. Č. P. K. (2002). *Vídeňský maticový test*. Testcentrum.
- Augustine, J. M., & Crosnoe, R. (2010). Mothers' Depression and Educational Attainment and their Children's Academic Trajectories. *Journal of Health and Social Behavior*, 51(3). <https://doi.org/10.1177/0022146510377757>
- Bago d'Uva, T., O'Donnell, O., & Van doorslaer, E. (2008). Differential health reporting by education level and its impact on the measurement of health inequalities among older Europeans. *International Journal of Epidemiology*, 37(6). <https://doi.org/10.1093/ije/dyn146>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6). <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893>
- Beck, I. H., Bilenberg, N., Davidsen, K. A., Rasmussen, A. A., Boye, H., & Jensen, T. K. (2022). Prenatal and early childhood predictors of intelligence quotient (IQ) in 7-year-old Danish children from the Odense Child Cohort. *Scandinavian Journal of Public Health*. <https://doi.org/10.1177/14034948221077463>
- Becker, E., Orellana Rios, C. L., Lahmann, C., Rücker, G., Bauer, J., & Boeker, M. (2018). Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *British Journal of Psychiatry*, 213(5). <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.173>
- Begerow, T., & Jürges, H. (2021). Does compulsory schooling affect health? Evidence from ambulatory claims data. *European Journal of Health Economics*. <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01404-y>
- Behrman, J. R., & Rosenzweig, M. R. (2005). Does increasing women's schooling raise the schooling of the next generation? Reply. In *American Economic Review* (Vol. 95, Issue 5). <https://doi.org/10.1257/000282805775014263>

- Behzadi, Y., Restom, K., Liou, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, *37*(1). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042>
- Bjelland, I., Krokstad, S., Mykletun, A., Dahl, A. A., Tell, G. S., & Tambs, K. (2008). Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. *Social Science and Medicine*, *66*(6). <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2007.12.019>
- Blay, S. L., & Marinho, V. (2012). Anxiety disorders in old age. In *Current Opinion in Psychiatry* (Vol. 25, Issue 6). <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283578cdd>
- Bracke, P., Pattyn, E., & dem Knesebeck, O. Von. (2013). Overeducation and depressive symptoms: Diminishing mental health returns to education. *Sociology of Health and Illness*, *35*(8). <https://doi.org/10.1111/1467-9566.12039>
- Bradley, R. H., & Corwyn, R. F. (2002). Socioeconomic status and child development. *Annual Review of Psychology*, *53*. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135233>
- Brito, N. H., & Noble, K. G. (2014a). Socioeconomic status and structural brain development. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 8, Issue SEP). <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00276>
- Brito, N. H., & Noble, K. G. (2014b). Socioeconomic status and structural brain development. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 8, Issue SEP). <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00276>
- Cave, S. N., Wright, M., & von Stumm, S. (2022). Change and stability in the association of parents' education with children's intelligence. *Intelligence*, *90*. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2021.101597>
- CDC. (n.d.). *Centers for Disease Control and Prevention. Healthy aging. What is a healthy brain? New research explores perceptions of cognitive health among diverse older adults.*
- Čermaková, P., Andrášková, L., Brázdil, M., & Marečková, K. (2020). Socioeconomic deprivation in early life and symptoms of depression and anxiety in young adulthood: Mediating role of hippocampal connectivity. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291720004754>
- Cermakova, P., Pikhart, H., Kubinova, R., & Bobak, M. (2020). Education as inefficient resource against depressive symptoms in the Czech Republic: Cross-sectional analysis of the HAPIEE study. *European Journal of Public Health*, *30*(5). <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa059>
- Cermakova, P., Pikhart, H., Ruiz, M., Kubinova, R., & Bobak, M. (2020). Socioeconomic position in childhood and depressive symptoms in later adulthood in the Czech Republic. *Journal of Affective Disorders*, *272*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.099>
- Chen, Q., Chen, X., He, X., Wang, L., Wang, K., & Qiu, B. (2016). Aberrant structural and functional connectivity in the salience network and central executive network circuit in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, *627*. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.05.035>
- Chen, T., Cai, W., Ryali, S., Supekar, K., & Menon, V. (2016). Distinct Global Brain Dynamics and Spatiotemporal Organization of the Salience Network. *PLoS Biology*, *14*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002469>
- Copeland, W. E., Angold, A., Shanahan, L., & Costello, E. J. (2014). Longitudinal patterns of anxiety from childhood to adulthood: The great smoky mountains study. In *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (Vol. 53, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.09.017>
- Coppen, E. M., Grond, J. van der, Hafkemeijer, A., Barkey Wolf, J. J. H., & Roos, R. A. C. (2018). Structural and functional changes of the visual cortex in early Huntington's disease. *Human Brain Mapping*, *39*(12). <https://doi.org/10.1002/hbm.24322>

- Culpepper, L., Muskin, P. R., & Stahl, S. M. (2015). Major Depressive Disorder: Understanding the Significance of Residual Symptoms and Balancing Efficacy with Tolerability. *American Journal of Medicine*, 128(9). <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.07.001>
- Cutler, D., & Lleras-Muney, A. (2006). Education and Health: Evaluating Theories and Evidence (NBER Working Paper No. 12352). *The National Bureau of Economic Research*.
- Cutler, D. M., Huang, W., & Lleras-Muney, A. (2015). When does education matter? The protective effect of education for cohorts graduating in bad times. *Social Science and Medicine*, 127. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.07.056>
- D. Krejčířová, P. B. J. D. (2002). *WISC-III - Wechslerova inteligenční škála pro děti*. David Wechsler. (1949). *Wechsler intelligence scale for children : manual*. New York : Psychological Corp.
- Dubow, E. F., Boxer, P., & Huesmann, L. R. (2009). Long-term effects of parents' education on children's educational and occupational success: Mediation by family interactions, child aggression, and teenage aspirations. *Merrill-Palmer Quarterly*, 55(3). <https://doi.org/10.1353/mpq.0.0030>
- Dumontheil, I., Burgess, P. W., & Blakemore, S. J. (2008). Development of rostral prefrontal cortex and cognitive and behavioural disorders. In *Developmental Medicine and Child Neurology* (Vol. 50, Issue 3). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.02026.x>
- Erikson, R., Goldthorpe, J. H., & Portocarero, L. (1979). Intergenerational Class Mobility in Three Western European Societies: England, France and Sweden. *The British Journal of Sociology*, 30(4). <https://doi.org/10.2307/589632>
- Farah, M. J., Shera, D. M., Savage, J. H., Betancourt, L., Giannetta, J. M., Brodsky, N. L., Malmud, E. K., & Hurt, H. (2006). Childhood poverty: Specific associations with neurocognitive development. *Brain Research*, 1110(1). <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.072>
- Formann, A. K., & Piswanger, K. (1979). *Wiener Matrizen-Test (WMT)*. Weinheim : Beltz Tes.
- Frank, D. W., Dewitt, M., Hudgens-Haney, M., Schaeffer, D. J., Ball, B. H., Schwarz, N. F., Hussein, A. A., Smart, L. M., & Sabatinelli, D. (2014). Emotion regulation: Quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 45). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.010>
- Fydrich, T., Dowdall, D., & Chambless, D. L. (1992). Reliability and validity of the beck anxiety inventory. *Journal of Anxiety Disorders*, 6(1). [https://doi.org/10.1016/0887-6185\(92\)90026-4](https://doi.org/10.1016/0887-6185(92)90026-4)
- Ganzeboom, H. B. G., & Treiman, D. J. (1996). Internationally comparable measures of occupational status for the 1988 International Standard Classification of Occupations. *Social Science Research*, 25(3). <https://doi.org/10.1006/ssre.1996.0010>
- Gilbert, S. J., Spengler, S., Simons, J. S., Steele, J. D., Lawrie, S. M., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006). Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): A meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(6). <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.6.932>
- Global Health Data Exchange*. (2022). Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx), . <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
- Grenier, S., Payette, M. C., Gunther, B., Askari, S., Desjardins, F. F., Raymond, B., & Berbiche, D. (2019). Association of age and gender with anxiety disorders in older adults: A systematic review and meta-analysis. In *International Journal of Geriatric Psychiatry* (Vol. 34, Issue 3). <https://doi.org/10.1002/gps.5035>

- Grieder, M., Wang, D. J. J., Dierks, T., Wahlund, L. O., & Jann, K. (2018). Default Mode Network Complexity and Cognitive Decline in Mild Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00770>
- Guerra, M., Ferri, C., Llibre, J., Prina, A. M., & Prince, M. (2015). Psychometric properties of EURO-D, a geriatric depression scale: A cross-cultural validation study. *BMC Psychiatry*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0390-4>
- Hearne, L. J., Mattingley, J. B., & Cocchi, L. (2016). Functional brain networks related to individual differences in human intelligence at rest. *Scientific Reports*, *6*. <https://doi.org/10.1038/srep32328>
- Horackova, K., Kopecek, M., Machů, V., Kagstrom, A., Aarsland, D., Motlova, L. B., & Cermakova, P. (2019). Prevalence of late-life depression and gap in mental health service use across European regions. *European Psychiatry*, *57*. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.12.002>
- Huisman, M., Araya, R., Lawlor, D. A., Ormel, J., Verhulst, F. C., & Oldehinkel, A. J. (2010). Cognitive ability, parental socioeconomic position and internalising and externalising problems in adolescence: Findings from two European cohort studies. *European Journal of Epidemiology*, *25*(8). <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9473-1>
- Hummer, R. A., & Lariscy, J. T. (2011). *Educational Attainment and Adult Mortality*. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9996-9_12
- Hutchins Benjamin E. and Young, S. G. (2018). State Anxiety. In T. K. Zeigler-Hill Virgil and Shackelford (Ed.), *Encyclopedia of Personality and Individual Differences* (pp. 1–3). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28099-8_1919-1
- Kagstrom, A., Alexova, A., Tuskova, E., Csajbók, Z., Schomerus, G., Formanek, T., Mladá, K., Winkler, P., & Cermakova, P. (2019). The treatment gap for mental disorders and associated factors in the Czech Republic. *European Psychiatry*, *59*. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.04.003>
- Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*, *72*(6). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>
- Kamarádová D, P. J. L. K. P. L. Š. J. O. M. G. A. S. Z. J. D. K. A. C. S. K. P. B. V. V. (2016). VALIDIZACE ČESKÉ VERZE BECKOVA INVENTÁŘE ÚZKOSTI. *Čes a Slov Psychiatr*.
- Kateřina Bukačová, P. L. A. M. (2021). *Neuropsychological battery for children*.
- Ke, J., Zhang, L., Qi, R., Xu, Q., Li, W., Hou, C., Zhong, Y., Zhang, Z., He, Z., Li, L., & Lu, G. (2015). Altered blood oxygen level-dependent signal variability in chronic post-traumatic stress disorder during symptom provocation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *11*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S87332>
- Kessler, R. C., Ruscio, A. M., Shear, K., & Wittchen, H. U. (2010). Epidemiology of anxiety disorders. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *2*. https://doi.org/10.1007/7854_2009_9
- Kipman, U., Kohlböck Gabriele, & Walburga Weilguny. (2012). *Psychologische Testverfahren zur Messung intellektueller Begabung*. <https://www.Oezbf.at/Wp-Content/Uploads/2017/12/Testverfahren-Web-Komplett.Pdf>.
- Knowles, K. A., & Olatunji, B. O. (2020). Specificity of trait anxiety in anxiety and depression: Meta-analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. In *Clinical Psychology Review* (Vol. 82). <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101928>

- Kucera, M., Wolfová, K., & Cermakova, P. (2020). Changes in depressive symptoms of older adults in the Czech Republic. *Journal of Affective Disorders*, 261. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.10.016>
- Lager, A. C. J., & Torssander, J. (2012). Causal effect of education on mortality in a quasi-experiment on 1.2 million Swedes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(22). <https://doi.org/10.1073/pnas.1105839109>
- Larraga, L., Saz, P., Dewey, M. E., Marcos, G., Lobo, A., Día, J. L., Dela Cámara, C., Ventura, T., Quintanilla, M. A., Quetglas, B., Zapata, M., Martín, A., Sarasola, A., Montañés, J. A., Lobo Escolar, A., & Aznar, S. (2006). Validation of the Spanish version of the EURO-D scale: An instrument for detecting depression in older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(12). <https://doi.org/10.1002/gps.1642>
- Li, G., Ma, X., Bian, H., Sun, X., Zhai, N., Yao, M., Qu, H., Ji, S., Tian, H., & Zhuo, C. (2016). A pilot fMRI study of the effect of stressful factors on the onset of depression in female patients. *Brain Imaging and Behavior*, 10(1). <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9382-8>
- Li, R., Shen, F., Sun, X., Zou, T., Li, L., Wang, X., Deng, C., Duan, X., He, Z., Yang, M., Li, Z., & Chen, H. (2023). Dissociable salience and default mode network modulation in generalized anxiety disorder: a connectome-wide association study. *Cerebral Cortex*, 33(10). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac509>
- Li, S., Wang, C., Wang, W., & Tan, J. (2021). Trait anxiety, a personality risk factor associated with Alzheimer's Disease. In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (Vol. 105). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110124>
- Link, B. G., Phelan, J. C., Miech, R., & Westin, E. L. (2008). The resources that matter: Fundamental social causes of health disparities and the challenge of intelligence. *Journal of Health and Social Behavior*, 49(1). <https://doi.org/10.1177/002214650804900106>
- Lorant, V., Deliège, D., Eaton, W., Robert, A., Philippot, P., & Anseau, M. (2003). Socioeconomic inequalities in depression: A meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 157(2). <https://doi.org/10.1093/aje/kwf182>
- M., G. (2006). Education and nonmarket outcomes. In H. EA & W. F (Eds.), *Handbook of the economics of education*. Elsevier.
- Marc A. Silva. (2008). *Development of the WAIS-III: A Brief Overview, History, and Description*.
- Marečková, K., Klasnja, A., Andrášková, L., Brázdil, M., & Paus, T. (2019). Developmental origins of depression-related white matter properties: Findings from a prenatal birth cohort. *Human Brain Mapping*, 40(4). <https://doi.org/10.1002/hbm.24435>
- Marečkova, K., Marecek, R., Andryskova, L., Brazdil, M., & Nikolova, Y. S. (2020). Maternal depressive symptoms during pregnancy and brain age in young adult offspring: Findings from a prenatal birth cohort. *Cerebral Cortex*, 30(7). <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHAA014>
- Maskileyson, D., Seddig, D., & Davidov, E. (2021). The EURO-D Measure of Depressive Symptoms in the Aging Population: Comparability Across European Countries and Israel. *Frontiers in Political Science*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpos.2021.665004>
- Miech, R. A., & Shanahan, M. J. (2000). Socioeconomic status and depression over the life course. *Journal of Health and Social Behavior*, 41(2). <https://doi.org/10.2307/2676303>
- Miró-Padilla, A., Bueichekú, E., Ventura-Campos, N., Palomar-García, M. Á., & Ávila, C. (2017). Functional connectivity in resting state as a phonemic fluency ability measure. *Neuropsychologia*, 97. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.009>
- Mirowsky, J., & Ross, C. E. (2003). *Education, Social Status, and Health*. Transaction Publishers. https://books.google.cz/books?id=_W1P0MvToTsC

- Mirowsky, J., & Ross, C. E. (2017). Education, social status, and health. In *Education, Social Status, and Health*. <https://doi.org/10.4324/9781351328081>
- Moriguchi, Y., & Shinohara, I. (2019). Socioeconomic disparity in prefrontal development during early childhood. *Scientific Reports*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39255-6>
- Morley, J. E. (2018). An Overview of Cognitive Impairment. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 34, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.003>
- Mouw, T., Koster, A., Wright, M. E., Blank, M. M., Moore, S. C., Hollenbeck, A., & Schatzkin, A. (2008). Education and risk of cancer in a large cohort of men and women in the United States. *PLoS ONE*, *3*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003639>
- Mulders, P. C., van Eijndhoven, P. F., Schene, A. H., Beckmann, C. F., & Tendolkar, I. (2015). Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 56). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.014>
- National Institute of Mental Health. (2022, April). *Anxiety Disorders*. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders>
- Neiss, M., & Rowe, D. C. (2000). Parental education and child's verbal IQ in adoptive and biological families in the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Behavior Genetics*, *30*(6). <https://doi.org/10.1023/A:1010254918997>
- Ng, A. S. L., Wang, J., Ng, K. K., Chong, J. S. X., Qian, X., Lim, J. K. W., Tan, Y. J., Yong, A. C. W., Chander, R. J., Hameed, S., Ting, S. K. S., Kandiah, N., & Zhou, J. H. (2021). Distinct network topology in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimer's Research and Therapy*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00752-w>
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *12*(2). <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>
- Noble, K. G., Houston, S. M., Brito, N. H., Bartsch, H., Kan, E., Kuperman, J. M., Akshoomoff, N., Amaral, D. G., Bloss, C. S., Libiger, O., Schork, N. J., Murray, S. S., Casey, B. J., Chang, L., Ernst, T. M., Frazier, J. A., Gruen, J. R., Kennedy, D. N., Zijl, P. Van, ... Sowell, E. R. (2015). Family income, parental education and brain structure in children and adolescents. *Nature Neuroscience*, *18*(5). <https://doi.org/10.1038/nn.3983>
- Pasquini, L., Nana, A. L., Toller, G., Brown, J. A., Deng, J., Staffaroni, A., Kim, E. J., Hwang, J. H. L., Li, L., Park, Y., Gaus, S. E., Allen, I., Sturm, V. E., Spina, S., Grinberg, L. T., Rankin, K. P., Kramer, J. H., Rosen, H. J., Miller, B. L., & Seeley, W. W. (2020). Salience network atrophy links neuron type-specific pathobiology to loss of empathy in frontotemporal dementia. *Cerebral Cortex*, *30*(10). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa119>
- Patel, V., Chisholm, D., Parikh, R., Charlson, F. J., Degenhardt, L., Dua, T., Ferrari, A. J., Hyman, S., Laxminarayan, R., Levin, C., Lund, C., Mora, M. E. M., Petersen, I., Scott, J., Shidhaye, R., Vijayakumar, L., Thornicroft, G., & Whiteford, H. (2016). Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: Key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. In *The Lancet* (Vol. 387, Issue 10028). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00390-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00390-6)
- Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2006). An Insular View of Anxiety. In *Biological Psychiatry* (Vol. 60, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.042>

- Penninx, B. W., Pine, D. S., Holmes, E. A., & Reif, A. (2021). Anxiety disorders. In *The Lancet* (Vol. 397, Issue 10277, pp. 914–927). Elsevier B.V.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7)
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (2007). Efferent association pathways from the rostral prefrontal cortex in the macaque monkey. *Journal of Neuroscience*, 27(43).
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2419-07.2007>
- Pfefferbaum, B., & North, C. S. (2020). Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *New England Journal of Medicine*, 383(6). <https://doi.org/10.1056/nejmp2008017>
- Plomin, R. (1999). Genetics and general cognitive ability. *Nature*, 402(6761 SUPPL. 1).
<https://doi.org/10.1038/35011520>
- Pompili, M., Gibiino, S., Innamorati, M., Serafini, G., Del Casale, A., De Risio, L., Palermo, M., Montebovi, F., Campi, S., De Luca, V., Sher, L., Tatarelli, R., Biondi, M., Duval, F., Serretti, A., & Girardi, P. (2012). Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients. *Psychiatry Research*, 200(2–3).
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.05.010>
- Portellano-Ortiz, C., & Conde-Sala, J. L. (2018). Cognition and its association with the factors of the EURO-D: Suffering and Motivation. Findings from SHARE Wave 6. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(12). <https://doi.org/10.1002/gps.4967>
- Prince, M. J., Reischies, F., Beekman, A. T. F., Fuhrer, R., Jonker, C., Kivela, S. L., Lawlor, B. A., Lobo, A., Magnusson, H., Fichter, M., Van Oyen, H., Roelands, M., Skoog, I., Turrina, C., & Copeland, J. R. M. (1999). Development of the EURO-D scale - A European Union initiative to compare symptoms of depression in 14 European centres. *British Journal of Psychiatry*, 174(APR.). <https://doi.org/10.1192/bjp.174.4.330>
- Pruessner, J. C., Dedovic, K., Khalili-Mahani, N., Engert, V., Pruessner, M., Buss, C., Renwick, R., Dagher, A., Meaney, M. J., & Lupien, S. (2008). Deactivation of the Limbic System During Acute Psychosocial Stress: Evidence from Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biological Psychiatry*, 63(2). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.041>
- Quiroga, C. V., Janosz, M., Bisset, S., & Morin, A. J. S. (2013). Early adolescent depression symptoms and school dropout: Mediating processes involving self-reported academic competence and achievement. *Journal of Educational Psychology*, 105(2).
<https://doi.org/10.1037/a0031524>
- Ramnani, N., & Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex: Insights into function from anatomy and neuroimaging. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 5, Issue 3).
<https://doi.org/10.1038/nrn1343>
- Reynolds, C. F., & Patel, V. (2017). Screening for depression: the global mental health context. In *World Psychiatry* (Vol. 16, Issue 3). <https://doi.org/10.1002/wps.20459>
- Rindermann, H., & Ceci, S. J. (2018). Parents' Education Is More Important Than Their Wealth in Shaping Their Children's Intelligence: Results of 19 Samples in Seven Countries at Different Developmental Levels. *Journal for the Education of the Gifted*, 41(4). <https://doi.org/10.1177/0162353218799481>
- Roberts, M., Tolar-Peterson, T., Reynolds, A., Wall, C., Reeder, N., & Rico Mendez, G. (2022). The Effects of Nutritional Interventions on the Cognitive Development of Preschool-Age Children: A Systematic Review. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 3).
<https://doi.org/10.3390/nu14030532>
- Rodriguez, E. T., Tamis-LeMonda, C. S., Spellmann, M. E., Pan, B. A., Raikes, H., Lugo-Gil, J., & Luze, G. (2009). The formative role of home literacy experiences across the first three years of life in children from low-income families. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 30(6). <https://doi.org/10.1016/j.appdev.2009.01.003>

- Roos, J. M., & Nielsen, F. (2019). Outrageous fortune or destiny? Family influences on status achievement in the early life course. *Social Science Research, 80*.
<https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2018.12.007>
- Rowe, M. L., Pan, B. A., & Ayoub, C. (2005). Predictors of Variation in Maternal Talk to Children: A Longitudinal Study of Low-Income Families. *Parenting, 5*(3).
https://doi.org/10.1207/s15327922par0503_3
- Sanderson, E., Davey Smith, G., Bowden, J., & Munafò, M. R. (2019). Mendelian randomisation analysis of the effect of educational attainment and cognitive ability on smoking behaviour. *Nature Communications, 10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10679-y>
- Schlicht, R., Stadelmann-Steffen, I., & Freitag, M. (2010). Educational Inequality in the EU. *European Union Politics, 11*(1), 29–59. <https://doi.org/10.1177/1465116509346387>
- Schultz, D. H., & Cole, M. W. (2016). Higher intelligence is associated with less task-related brain network reconfiguration. *Journal of Neuroscience, 36*(33).
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0358-16.2016>
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., Evans, A., Rapoport, J., & Giedd, J. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature, 440*(7084). <https://doi.org/10.1038/nature04513>
- Sirin, S. R. (2005). The relationship between socioeconomic status and school outcomes: A Meta-Analytic Review of Research. *Review of Educational Research, 75*(3).
- Sonego, M., Llácer, A., Galán, I., & Simón, F. (2013). The influence of parental education on child mental health in Spain. *Quality of Life Research, 22*(1).
<https://doi.org/10.1007/s11136-012-0130-x>
- Spielberger, C. D. (1983). State-Trait Anxiety Inventory for Adults™. In *Mind Garden*.
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105*(34).
<https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Steckermeier, L. C., & Delhey, J. (2019). Better for Everyone? Egalitarian Culture and Social Wellbeing in Europe. *Social Indicators Research, 143*(3).
<https://doi.org/10.1007/s11205-018-2007-z>
- Suizzo, M. A., & Stapleton, L. M. (2007). Home-based parental involvement in young children's education: Examining the effects of maternal education across U.S. ethnic groups. *Educational Psychology, 27*(4). <https://doi.org/10.1080/01443410601159936>
- Tam, W. C. C. (2004). The utility of seven-subtest short forms of the wechsler adult intelligence scale-III in young adults. *Journal of Psychoeducational Assessment, 22*(1).
<https://doi.org/10.1177/073428290402200105>
- Tetzner, J., & Schuth, M. (2016a). Anxiety in late adulthood: Associations with gender, education, and physical and cognitive functioning. *Psychology and Aging, 31*(5).
<https://doi.org/10.1037/pag0000108>
- Tetzner, J., & Schuth, M. (2016b). Anxiety in late adulthood: Associations with gender, education, and physical and cognitive functioning. *Psychology and Aging, 31*(5).
<https://doi.org/10.1037/pag0000108>
- Tinner, L., Caldwell, D., Hickman, M., MacArthur, G. J., Gottfredson, D., Lana Perez, A., Moberg, D. P., Wolfe, D., & Campbell, R. (2018). Examining subgroup effects by socioeconomic status of public health interventions targeting multiple risk behaviour in adolescence. *BMC Public Health, 18*(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6042-0>
- Tomás, J. M., Torres, Z., Oliver, A., Enrique, S., & Fernández, I. (2022). Psychometric properties of the EURO-D scale of depressive symptomatology: Evidence from SHARE wave 8. *Journal of Affective Disorders, 313*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.079>

- Tong, S., Baghurst, P., Vimpani, G., & McMichael, A. (2007). Socioeconomic Position, Maternal IQ, Home Environment, and Cognitive Development. *Journal of Pediatrics*, *151*(3). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.020>
- UNESCO. (1999). Classifying Educational Programmes. Manual for ISCED-97 Implementation in OECD Countries. *Classifying Educational Programmes*.
- United Nations Development Reports. (2020). Human Development Index (HDI) | Human Development Reports. In *United Nations*.
- von Bastian, C. C., Belleville, S., Udale, R. C., Reinhartz, A., Essoumni, M., & Strobach, T. (2022). Mechanisms underlying training-induced cognitive change. *Nature Reviews Psychology*, *1*(1). <https://doi.org/10.1038/s44159-021-00001-3>
- Wandell, B. A., Dumoulin, S. O., & Brewer, A. A. (2007). Visual field maps in human cortex. In *Neuron* (Vol. 56, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.012>
- Wang, Y., Pan, Y., & Li, H. (2020). What is brain health and why is it important? *The BMJ*, *371*. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3683>
- Wen, X., Bulotsky-Shearer, R. J., Hahs-Vaughn, D. L., & Korfmacher, J. (2012). Head Start program quality: Examination of classroom quality and parent involvement in predicting children's vocabulary, literacy, and mathematics achievement trajectories. *Early Childhood Research Quarterly*, *27*(4). <https://doi.org/10.1016/j.ecresq.2012.01.004>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J. M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. In *Annual Review of Clinical Psychology* (Vol. 8). <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, *2*(3). <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- WHO. (2014, May 4). *Mental health: strengthening our response*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
- WHO. (2020, June 22). *Mental disorders*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- WHO. (2021, October 4). *Ageing and health*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- WHO. (2022). *Optimizing brain health across the life course*. <http://apps.who.int/bookorders>.
- WHO. (2023). *Depressive disorder (depression)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Winkler, P., Formanek, T., Mlada, K., Kagstrom, A., Mohrova, Z., Mohr, P., & Csemy, L. (2020). Increase in prevalence of current mental disorders in the context of COVID-19: Analysis of repeated nationwide cross-sectional surveys. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000888>
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., & Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, *21*(9). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
- Wolbers, M. H. (2003). Job Mismatches and their Effects among in Europe School-Leavers. *European Sociological Review*, *19*(3).
- World Health Organisation. (2017). *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. World Health Organization.

Zhang, Z., Liu, H., & Choi, S. won. (2020). Early-life socioeconomic status, adolescent cognitive ability, and cognition in late midlife: Evidence from the Wisconsin Longitudinal Study. *Social Science and Medicine*, 244.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.112575>