

MỨC ĐỘ BIỂU HIỆN MICRORNA-132 HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN RỐI LOẠN TRẦM CẢM

Đỗ Xuân Tĩnh^{1,2}, Trần Lê Nguyệt Minh^{1,3}

Đặng Tiến Trường⁴, Lê Văn Quân^{3*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét giá trị chẩn đoán mức độ biểu hiện microRNA-132 (miR-132) trong huyết tương ở bệnh nhân rối loạn trầm cảm. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 60 bệnh nhân (BN) người lớn bị rối loạn trầm cảm và 60 người thuộc nhóm chứng. Định lượng mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương bằng phản ứng chuỗi polymerase kỹ thuật số (digital polymerase chain reaction - dPCR). **Kết quả:** Độ tuổi của BN từ 18 - 60. Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương ở nhóm rối loạn trầm cảm có trung vị cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (0,336 copies/ μ L so với 0,144 copies/ μ L; $p < 0,001$). Nhóm rối loạn trầm cảm có độ phân tán lớn hơn, xuất hiện các giá trị cao bất thường, trong khi nhóm chứng ít phân tán hơn. Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương có giá trị chẩn đoán rối loạn trầm cảm ở mức khá (AUC = 0,72), với độ nhạy là 83,33%, độ đặc hiệu là 58,33%, điểm cắt là 0,192 copies/ μ L. Ở BN rối loạn trầm cảm mức độ vừa và nặng (theo ICD-10), giai đoạn vừa và nặng (theo ICD-10), mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p < 0,01$). **Kết luận:** Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương có giá trị chẩn đoán rối loạn trầm cảm ở mức khá.

Từ khóa: Rối loạn trầm cảm; MicroRNA-132; Phản ứng chuỗi polymerase kỹ thuật số.

PLASMA MICRORNA-132 EXPRESSION LEVELS IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDER

Abstract

Objectives: To evaluate the diagnostic value of plasma microRNA-132 (miR-132) expression levels in patients depressive disorder. **Methods:** A prospective, cross-sectional

¹Bộ môn Tâm thần, Học viện Quân y

²Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

³Bộ môn - Khoa Chẩn đoán chức năng, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

⁴Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lê Văn Quân (levanquanc9@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 21/3/2026

Ngày được chấp nhận đăng: 19/5/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i7.2018>

descriptive, study was conducted on 60 adult patients with depressive disorder and 60 healthy controls. The expression level of miR-132 was quantified using digital Polymerase Chain Reaction (dPCR). **Results:** Patients' age ranged from 18 - 60 years. The median expression level of miR-132 in the depression group was significantly higher than that in the control group (0.336 copies/ μ L vs. 0.144 copies/ μ L; $p < 0.001$). The depression group showed greater variability with the presence of unusually high values, whereas the control group demonstrated less dispersion. The expression level of miR-132 showed good diagnostic value for depression (AUC = 0.72), with a sensitivity of 83.33%, a specificity of 58.33%, and a cut-off value of 0.192 copies/ μ L. In patients with moderate and severe depression (according to ICD-10), corresponding to stages moderate and severe (according to ICD-10), the expression level of serum miR-132 was significantly higher than that in the control group ($p < 0.01$). **Conclusion:** The expression level of miR-132 shows fair diagnostic value for depression.

Keywords: Depressive disorder; MicroRNA-132; Digital PCR.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn trầm cảm là bệnh phổ biến trên thế giới với tỷ lệ ngày càng gia tăng. Các nghiên cứu về rối loạn trầm cảm cho thấy nguy cơ bị bệnh này trong toàn bộ cuộc đời là 10 - 25% ở nữ và 5 - 12% ở nam [1]. Bệnh sinh của rối loạn trầm cảm khá phức tạp, có nhiều giả thuyết được đưa ra và được chứng minh trong cơ chế của rối loạn trầm cảm. MiR là những đoạn RNA ngắn khoảng từ 19 - 24 nucleotit liên quan đến cơ chế bệnh sinh của rối loạn trầm cảm, ảnh hưởng đến các chất dẫn truyền thần kinh monoamine và non-monoamine [2]. Trong đó, miR-132 huyết tương của người gồm 22 nucleotide, nằm trên nhiễm sắc thể 17 ở vị trí 17p13.3. Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương ở BN rối

loạn trầm cảm cao hơn đáng kể so với người khỏe mạnh, tương quan thuận với điểm HAMA và điểm HAMD [3 - 5]. Ở Việt Nam, chưa có các công bố về mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương trên BN rối loạn trầm cảm. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Nhận xét giá trị chẩn đoán rối loạn trầm cảm của mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 60 BN người lớn bị rối loạn trầm cảm được chẩn đoán theo ICD-10, điều trị tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2023 - 12/2024 và nhóm đối chứng gồm 60 người lớn.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Cán bộ, công nhân viên, học viên của Học viện Quân y

khám sức khoẻ định kỳ hàng năm, thoả mãn đủ các điều kiện sau: Tuổi từ 18 - 60; không có tiền sử mắc các bệnh mạn tính, không mắc các bệnh ung thư; không mắc các bệnh cấp tính tại thời điểm lấy máu; HbsAg, HIV, HCV âm tính; tuổi, giới tính không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm nghiên cứu; thân nhân người bệnh và nhóm chứng đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có chấn thương sọ não; HbsAg, HIV, HCV dương tính; BN suy thận, suy gan; BN đã được điều trị bằng sốc điện; BN nghiện ma túy và rượu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang theo tỷ lệ 1:1.

* *Phương pháp chọn cỡ mẫu*: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó, α : Mức ý nghĩa thống kê (chọn $\alpha = 0,05$); $Z_{1-\alpha/2}$: Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị α có $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$; p: Tỷ lệ % người mắc bệnh rối loạn trầm cảm nói chung, khoảng 17% theo nghiên cứu của một số tác giả đã báo cáo [6], có $p = 0,17$; $q = 1 - p = 1 - 0,17 = 0,83$; d: Sai số tuyệt đối mong muốn (0,1), có $n = (1,96)^2 \times 0,17 \times 0,83 / (0,1)^2 = 54,20$.

Nghiên cứu lấy 60 BN rối loạn trầm cảm, định lượng mức độ biểu hiện của miR-132. Nhóm chứng gồm 60 người thoả mãn các tiêu chí lựa chọn để định

lượng mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương.

* *Định lượng mức độ biểu hiện của miR-132*: Sử dụng dPCR. Sử dụng bộ kit hsa-miR-132-5p (Qiagen, số lô sản xuất: 339306).

Thời điểm lấy máu: Đối với nhóm nghiên cứu, lấy mẫu máu sau khi đo điện não đồ định lượng tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103. Đối với nhóm chứng gồm người khỏe mạnh, lấy mẫu tại thời điểm hiến máu tình nguyện hoặc buổi sáng đi kiểm tra sức khỏe.

Cách thức thực hiện: Lấy 5mL máu tĩnh mạch ngoại vi cho vào ống có chất kháng đông Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), chuyển đến Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Quân y 103. Ly tâm 3.000 vòng/phút trong 5 phút, tách lấy huyết tương bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ -80°C . Sau khi thu thập đủ số lượng mẫu, tiến hành định lượng microRNA tại Bộ môn Giải phẫu, Học viện Quân y.

Định lượng số bản sao của miR-132 huyết tương và các đối chứng ngoại sinh (spike-in control), bao gồm UniSp4 dùng để kiểm soát quá trình tách chiết RNA và UniSp6 dùng để kiểm soát bước phiên mã ngược (RT-PCR).

* *Phân tích số liệu*: Số liệu thu thập được phân tích và xử lý bằng phần mềm Stata 14.0, với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Các giá trị miR-132 huyết tương do không tuân theo quy luật phân phối chuẩn, nên được biểu hiện dưới dạng trung vị (khoảng tứ phân vị).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Bệnh viện Quân y 103 trước khi triển khai nghiên cứu (Giấy chứng nhận số

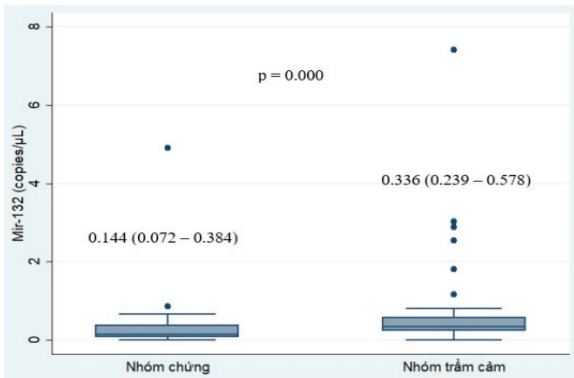
19/CNChT-HĐĐĐ ngày 06/01/2023). Số liệu nghiên cứu được Bộ môn - Khoa Tâm thần, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu.

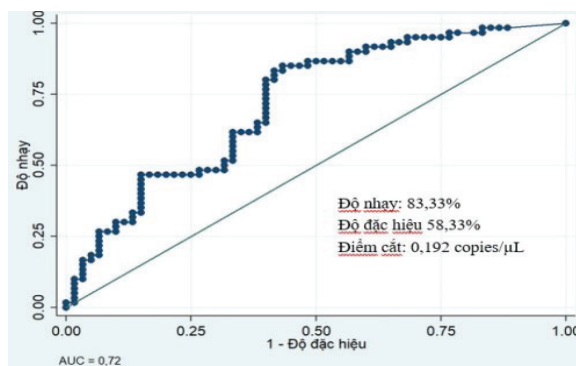
Thông số	Nhóm nghiên cứu (n = 60)	Nhóm chứng (n = 60)	p
Tuổi, n (%)			
18 - 39	38 (63,33)	35 (58,33)	0,575
40 - 60	22 (36,67)	25 (41,67)	
Trung vị (Q1 - Q3)	33,5 (22 - 45,5)	34 (22 - 43)	0,891
Giới tính, n (%)			
Nữ	25 (41,67)	35 (58,33)	0,068
Nam	35 (58,33)	25 (41,67)	

Không có sự khác biệt về nhóm tuổi và giới tính ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng (p > 0,05).



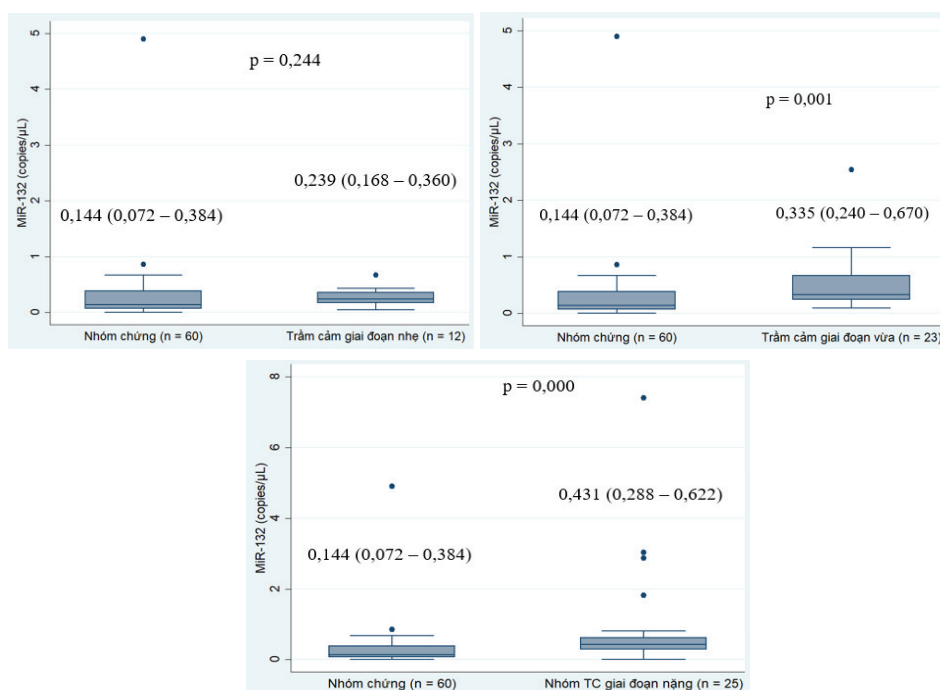
Biểu đồ 1. Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương ở nhóm rối loạn trầm cảm và nhóm chứng.

Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương ở nhóm rối loạn trầm cảm có trung vị cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (p < 0,001). Nhóm rối loạn trầm cảm có độ phân tán lớn hơn, xuất hiện các giá trị cao bất thường, trong khi nhóm chứng ít phân tán hơn.



Biểu đồ 2. AUC thể hiện giá trị chẩn đoán rối loạn trầm cảm của mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương.

Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương có giá trị chẩn đoán rối loạn trầm cảm ở mức khá (AUC = 0,72), với độ nhạy là 83,33%, độ đặc hiệu là 58,33%, điểm cắt là 0,192 copies/μL.



Biểu đồ 3. Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương ở BN rối loạn trầm cảm theo giai đoạn ICD-10 và nhóm chứng.

Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương ở nhóm rối loạn trầm cảm giai đoạn vừa và nặng theo ICD-10 cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Trong khi ở nhóm rối loạn trầm cảm giai đoạn nhẹ có mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

MicroRNA-132 huyết tương là phân tử được bảo tồn cao, đóng vai trò điều hòa quan trọng trong các rối loạn hệ thần kinh trung ương. Mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương thể hiện sự thay đổi trong nhiều loại rối loạn thần kinh khác nhau và có liên quan chặt chẽ đến sự khởi phát và tiến triển của bệnh. Mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương trong hệ thần kinh trung ương được điều hòa bởi nhiều kích thích và con đường truyền tín hiệu khác nhau, bao gồm sự di chuyển và tích hợp của tế bào thần kinh, sự phát triển và phức tạp của nhánh cây, sự hình thành khớp thần kinh, tính linh hoạt của synap thần kinh, cũng như tình trạng viêm. Sự biểu hiện bất thường của miR-132 huyết tương trong nhiều bệnh thần kinh trung ương đã được chú ý rộng rãi. Các nghiên cứu lâm sàng đã phát hiện ra mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương thay đổi ở cả bệnh thần kinh trung ương mãn tính và cấp tính, định vị miR-132 huyết tương như một dấu ấn sinh học hoặc mục tiêu điều trị tiềm năng [7]. Aten S và CS (2019) cho rằng miR-132 huyết tương là microRNA có liên quan về mặt cấu trúc được biểu hiện từ cùng một bản sao không mã hóa. Biểu hiện thay đổi của miR-132 huyết tương liên quan đến một số rối loạn tâm thần do sang chấn tâm lý. Các tác giả đã kiểm tra sự đóng góp về mặt chức năng của locus miR-132 huyết tương vào sự phát triển của các hành vi gây ra bởi căng thẳng và

giống như lo âu. Ban đầu, các tác giả đã kiểm tra biểu hiện từ locus miR-132 huyết tương có bị thay đổi bởi các yếu tố gây căng thẳng hay không. Dưới tác động của căng thẳng cấp tính kéo dài 5 giờ, nhóm tác giả đã chứng minh miR-132 huyết tương tăng hơn gấp đôi ở hồi hải mã và hạnh nhân ở chuột. Khi bị căng thẳng mãn tính kéo dài 15 ngày, biểu hiện của miR-132 huyết tương tăng gấp đôi ở hạnh nhân nhưng không tăng ở hồi hải mã. Nhóm tác giả nhận định những dữ liệu này đưa ra triển vọng miR-132 huyết tương có thể đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa phản ứng với căng thẳng và lo âu [8].

Bên cạnh đó, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) là chất điều hòa đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của rối loạn trầm cảm. Các nghiên cứu nhận thấy, mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương tương quan nghịch với mức độ biểu hiện của BDNF ở vùng hải mã thông qua tương tác cân bằng nội môi với MeCP2 [3, 9]. Hơn nữa, rối loạn điều hòa miR-132 huyết tương trong rối loạn trầm cảm ảnh hưởng đến chức năng và cấu trúc vỏ não trước trán và hệ limbic: (1) Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương cao liên quan đến gián đoạn biên độ của các tần số thấp và giảm khối lượng chất xám ở vỏ não trước trán và hệ limbic; (2) Giảm sự chú ý và điều khiển của các vùng não có liên quan đến mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương tăng cao [10].

Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương ở nhóm rối loạn trầm cảm cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Giá trị chẩn đoán rối loạn trầm cảm đạt mức khá. Ở BN rối loạn trầm cảm, mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương có độ phân tán lớn, ghi nhận nhiều giá trị cao bất thường. Ở nhóm rối loạn trầm cảm giai đoạn vừa và nặng, mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,01$), trong khi ở nhóm rối loạn trầm cảm giai đoạn nhẹ, giá trị trung vị cũng cao hơn nhóm chứng, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này có thể do cỡ mẫu còn nhỏ. Kết quả này được giải thích do miR-132 huyết tương phản ánh tình trạng rối loạn điều hòa thần kinh - miễn dịch.

Các nghiên cứu lâm sàng trước đây cũng cho thấy sự khác biệt về mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương ở BN rối loạn trầm cảm và người khỏe mạnh. Nghiên cứu lâm sàng của Li YJ và CS (2013) so sánh 40 BN rối loạn trầm cảm và 40 người khỏe mạnh không có sự khác biệt về tuổi, giới tính và trình độ học vấn. Định lượng nồng độ BDNF huyết thanh bằng phương pháp ELISA, mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương được xác định bằng rPCR. Sau đó xác định vai trò điều chỉnh nồng độ BDNF huyết thanh của miR-132 huyết tương bằng mô hình tế bào SH-SY5Y của u nguyên bào thần kinh ở người. Kết quả cho thấy mức độ biểu hiện của miR-132

huyết tương ở BN rối loạn trầm cảm cao hơn đáng kể so với người khỏe mạnh ($0,58 \times 10^3$ copies/mL so với $0,13 \times 10^3$ copies/mL; $p < 0,01$), nồng độ BDNF huyết tương ở nhóm rối loạn trầm cảm thấp hơn đáng kể so với người khỏe mạnh ($20,05 \pm 5,98$ ng/mL so với $25,22 \pm 5,17$ ng/mL; $p < 0,001$). Có mối tương quan nghịch giữa mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương và BDNF huyết tương ($r = -0,307$; $p = 0,006$). Kết quả cũng chỉ ra mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương điều chỉnh nồng độ BDNF trong huyết thanh [9]. Liu Y và CS (2016) so sánh mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương ở 62 BN rối loạn trầm cảm không dùng thuốc và 73 người khỏe mạnh cho thấy mức độ biểu hiện của miR-132 trong huyết tương được tính bằng phương pháp so sánh ΔCt với U6-snRNA làm nội chuẩn; không có sự khác biệt về tuổi, giới tính và trình độ học vấn của hai nhóm rối loạn trầm cảm và người khỏe mạnh. Kết quả cho thấy mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương tăng đáng kể ở nhóm rối loạn trầm cảm so với nhóm khỏe mạnh ($t = -2,613$; $p = 0,01$) [4].

Nghiên cứu lâm sàng của Fang Y và CS (2018) trên 45 BN rối loạn trầm cảm không được điều trị (nhóm NT) và 32 người khỏe mạnh (nhóm HC), xác định mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương bằng phương pháp rPCR, tính bằng phương pháp so sánh ΔCt với RNA-5s làm nội chuẩn. Kết quả cho thấy mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương

tăng cao hơn ở nhóm rối loạn trầm cảm không dùng thuốc so với nhóm khỏe mạnh ($2,4 \pm 1,814$ so với $1 \pm 0,849$; $p = 0,000$). Mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương là dấu ấn sinh học để chẩn đoán rối loạn trầm cảm [5]. Shile Q và CS (2018) đánh giá mức độ biểu hiện của miR-132 huyết tương cùng với chụp cộng hưởng từ não bộ trên 81 BN rối loạn trầm cảm và 123 người khỏe mạnh. Tất cả các BN được chụp MRI não bộ xác định 3 đặc điểm: Biên độ dao động tần số thấp phân đoạn (fractional amplitude of low frequency fluctuations - fALFF) từ MRI chức năng trạng thái nghỉ (resting-state functional MRI - rs-fMRI), thể tích chất xám (grey matter - GM) từ MRI cấu trúc và mức độ dị hướng từ MRI khuếch tán (fractional anisotropy - FA). Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương được xác định bằng phương pháp rPCR, tính bằng phương pháp so sánh ΔCt với U6-snRNA làm nội chuẩn. Kết quả cho thấy, mức độ biểu hiện miR-132 trong huyết tương ở các BN rối loạn trầm cảm không dùng thuốc cao hơn đáng kể so với người khỏe mạnh ($p = 0,0136$). Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương cao hơn ở các BN rối loạn trầm cảm liên quan đến giảm fALFF và thể tích chất xám ở hồi hải mã (hippocampus - HIPPO), hồi cận hải mã, hạch hạnh nhân (amygdala - AMY), vỏ não trước trán lưng bên (dorsolateral prefrontal cortex - DLPFC), thùy đảo và hệ thống limbic. Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương cao hơn ở các BN rối loạn trầm cảm liên quan đến giảm fALFF

ở vỏ não vành trước và thùy đỉnh dưới, tăng fALFF ở vỏ não thị giác. Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương tăng liên quan đến giảm thể tích chất xám ở đồi thị, nhân đuôi và vỏ não vành trước [10].

Những kết quả trên cùng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị tiềm năng của miR-132 huyết tương trong phát hiện sớm rối loạn trầm cảm.

KẾT LUẬN

Mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương có giá trị chẩn đoán rối loạn trầm cảm ở mức khá. Ở BN rối loạn trầm cảm giai đoạn vừa và nặng (ICD-10), mức độ biểu hiện miR-132 huyết tương cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p < 0,01$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Quang Huy. Rối loạn trầm cảm. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2019; 44.
2. Ortega MA, Alvarez-Mon MA, García-Montero C, et al. MicroRNAs as critical biomarkers of major depressive disorder: A comprehensive perspective. *Biomedicines*. 2021; 9(11):1659.
3. Su M, Hong J, Zhao Y, et al. MeCP2 controls hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression via homeostatic interactions with microRNA-132 in rats with depression. *Molecular medicine reports*. 2015; 12(4):5399-5406.
4. Liu Y, Yang X, Zhao L, et al. Increased miR-132 level is associated

with visual memory dysfunction in patients with depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016; 12:2905.

5. Fang Y, Qiu Q, Zhang S, et al. Changes in miRNA-132 and miR-124 levels in non-treated and citalopram-treated patients with depression. *Journal of Affective Disorders*. 2018; 227:745-751.

6. Bùi Quang Huy, Đỗ Xuân Tĩnh, Đinh Việt Hùng. Rối loạn trầm cảm. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2016.

7. Mu C, Gao M, Xu W, et al. Mechanisms of microRNA-132 in central neurodegenerative diseases: A comprehensive review. *Biomedicine &*

Pharmacotherapy. 2024; 170:116029.

8. Aten S, Page CE, Kalidindi A, et al. miR-132/212 is induced by stress and its dysregulation triggers anxiety-related behavior. *Neuropharmacology*. 2019; 144:256-270.

9. Li YJ, Xu M, Gao ZH, et al. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *PLoS One*. 2013; 8(5):e63648.

10. Qi S, Yang X, Zhao L, et al. MicroRNA132 associated multimodal neuroimaging patterns in unmedicated major depressive disorder. *Brain*. 2018; 141(3):916-926.