UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta

Habilitační práce

Bio-psycho-sociální faktory úzkostných poruch

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D.

Olomouc 2016

V Olomouci, 30. srpna 2016

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D.

Obsah

ÚZKOSTNÉ PORUCHY – ÚVOD 5
Panická porucha 7
Obsedantně-kompulzivní porucha 11
SOCIÁLNÍ FAKTORY 13
Partnerství 13
Zaměstnanost 15
Kvalita života 15
PSYCHOLOGICKÉ FAKTORY 17
Sebe-stigmatizace 17
Disociace 19
Osobnostní charakteristiky 21
Kognitivní změny u OCD 22
BIOLOGICKÉ FAKTORY 23
EEG 27
HRV 42
Funkční magnetická rezonance 44
ZÁVĚR 45
LITERATURA 48
SEZNAM ZKRATEK 65
SEZNAM PUBLIKACÍ 67

Úzkostné poruchy – úvod

Úzkostným poruchám se věnuji od počátku svojí kariery klinicky i výzkumně. Důvodem mého zaměření je skutečnost, že jde o velmi časté poruchy v populaci s významným dopadem na kvalitu života a somatickou morbiditu, které často zůstávají nerozpoznány a postižení poddiagnostikování (Dell'Osso et al. 2013, Benatti et al. 2016). A i když k rozpoznání dojde, často je diagnóza nepřesná a léčba nedostatečná, pacienti jsou profesionály stigmatizováni a jejich utrpení je podceňováno (Fortney et al. 2016, Patten et al. 2016). Přitom jde o skupinu pacientů, se kterými se setkávají nejen psychiatři a kliničtí psychologové, ale prakticky každodenně praktičtí lékaři i odborníci všech klinických oborů medicíny (Olssøn et al. 2006, Bosman et al. 2016, Feng et al. 2016, Heath et al. 2016, Kyrou et al. 2016, Tselebis et al. 2016).

Jedná se o širokou skupinu psychických poruch spojenou se životním stresem a omezením v mnoha životních rolích (Carrera et al. 2006, Whiteford et al. 2013, Ennis et al. 2016). Tyto poruchy se vyznačují trvalou nebo záchvatovitou úzkostí a strachem v situacích, které většina lidí nevnímá jako ohrožující (Richards et al. 2014, Aue a Okon-Singer 2015). Kromě kognitivní složky jsou doprovázeny i celou řadou somatických příznaků, které jsou nejčastěji způsobeny aktivací sympatického nervového systému, vegetativní labilitou nebo svalovým napětím (Cohen et al. 2000, Slaap et al. 2004, Diveky et al. 2012).

Strach a úzkost jsou normální a důležité emoce, ale mohou se stát problematickými. Potíž začíná tam, kde se úzkost či strach objevují příliš často, trvají příliš dlouho a jejich intenzita je vzhledem k situaci, která je spustila, příliš velká, nebo když se objevují v běžných situacích, kde se většina lidi nebojí a narušují fungování jedince (WHO 1993, APA 2013).

Pohled na úzkostné poruchy se v průběhu uplynulých desetiletí významně proměnil, protože se ukázalo, že jde o závažné poruchy s vysokou prevalencí a důsledky pro život (APA 2000, APA 2013). Na druhou stranu přetrvává ve společnosti laická představa, která významně ovlivňuje i pohled lékařů a to, že lidé s úzkostnými poruchami jsou v zásadě slaboši, kteří by se měli vzchopit a

trošku „vzmužit“, místo aby naříkali, vymlouvali se a měli nepochopitelné slabošské nároky na druhé (Fortney et al. 2016, Marchand et al. 2016, Patten et al. 2016). Tento pohled vychází z hlubokého neporozumění problému, což je pochopitelné z historického kontextu – většina biologických poznatků, genetické i neurobiologické nálezy jsou relativně nové a nemohly zatím být integrovány do všeobecných znalostí (Clement et al. 2013). Z toho plyne významná stigmatizace těchto pacientů a často nekorektní jednání lékařů s nimi, což je vidět snad nejpregnantněji na zacházení s lidmi s panickou poruchou na urgentních odděleních. Je vidět, že jak postoje k těmto pacientům, tak jejich léčba podléhají iracionálnímu společenskému diskurzu (Crisp et al. 2005, Lam a Salkovskis 2007, Roberge et al. 2016).

Je proto důležité informovat o tom, jaký je vědecký posun v chápání úzkostných poruch i přístupů k jejich léčbě. Vhodné bylo začít zabývat se tím, jak jsou tyto problémy mapovány, tříděny a hodnoceny tak, aby pro pochopení i léčbu byla získaná relevantní data. Proto bylo nutné vytvořit přesné měřicí nástroje a validizovat je psychometricky tak, aby hodnoty, které přinášejí, bylo možné použít standardními způsoby (Kjaergaard et al. 2014, van Ballegooijen et al. 2016). Tento vývoj je v celém světě významný v posledních 10 letech – prakticky bez precizní standardizace psychometrických hodnotících nástrojů, není možné publikovat ve význačnějších světových periodicích (Bunevicius et al. 2012). Jednou z věcí, které jsem si uvědomila, bylo, že u nás jsou po léta užívané posuzovací stupnice, které nejsou standardizované pro naši populaci.

Pro měření míry úzkosti byla vytvořena řada posuzovacích stupnic a dotazníků. Některé z nich jsou specifické a zkoumají závažnost konkrétní úzkostné poruchy. Jedná se např. o škálu PDSS u panické poruchy, Liebowitzovu škálu sociální úzkosti u pacientů se sociální fobií nebo škálu Y-BOCS u pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou (Keough et al. 2012, dos Santos et al. 2013, Wu et al. 2016a). Jiné měří obecnou míru úzkosti (de Lima et al. 2011). Škály měřící úzkost mohou být sebeposuzovací (jako jsou Sheehanova škála úzkosti, Beckův inventář úzkosti, Zungův dotazník úzkosti nebo Self-Report Symptom Inventory) nebo objektivní (příkladem jsou Hamiltonova škála úzkosti nebo de

Bonis Anxieté Traite-Érat Inventory). Škála CGI (Celkový klinický dojem) je unikátní tím, že se zaměřuje na celkový stav a míru úzkosti tak hodnotí nepřímo (Guy 1976). Ve výzkumech prováděných na našem pracovišti jsme často používali Beckův inventář úzkosti (BAI – Beck Anxiety Inventory) (Beck 1990). Jedná se o sebeposuzující dotazník, který hodnotí zastoupení somatických a psychických příznaků úzkosti. Česká verze tohoto dotazníku byla na našem pracovišti validizována. Stejně jako v originální verzi i český překlad prokázal dobrou celkovou reliabilitu i validitu (Kamarádová et al. 2015). Další škálou, kterou jsme se rozhodli použít v našich výzkumech, a tedy jsme ji na našem pracovišti validizovali pro českou populaci, bylo ISMI (The internalized Stigma of Mental Illness Scale). Tato škála hodnotí míru internalizovaného stigmatu (sebe-stigmatizace). Naše práce ukázala jak dobrou reliabilitu, tak validitu českého překladu, a zároveň jsme stanovili normy pro tuto škálu (Ocisková et al. 2014). Obě škály pak bylo možné validně používat v celé řadě následujících studií (Kamaradova et al. 2015, Ociskova et al. 2015a, 2016, Grambal et al. 2016, Prasko et al. 2016).

Ve své práci jsem se soustředila na hledání souvislostí mezi biologickými a psychosociálními faktory u vybraných úzkostných poruch. K tomu jsem si vybrala zejména dvě poruchy (panickou poruchu a obsedantně-kompulzivní poruchu), které jsou diametrálně odlišné a přitom velmi dobře diagnosticky ohraničené.

Panická porucha

Pojem panika je starého původu. Odvozuje se od řeckého boha Pana, ochránce lesů, pastvin, stád, pastýřů a lovců. Bájná vyprávění mluví o tom, že byl velmi náladový. Pokud byl probuzen náhodným poutníkem, vydral se mu z hrdla tak děsivý křik, až „tuhla krev v žilách“ a hrůzou „vstávaly vlasy na hlavě“ (Pichot 1996). Někdy byl Panův křik natolik silný, že cestovatelé hrůzou zemřeli. Podle této báje je tak náhlý, nečekaný, ohromující děs či úlek nazývaný panikou (Schmidt a Warner 2002, Papakostas et al. 2003). Také v Bibli se o strachu, hrůze a úzkosti lze dočíst poměrně často. Bibličtí hrdinové nejsou tak odvážní

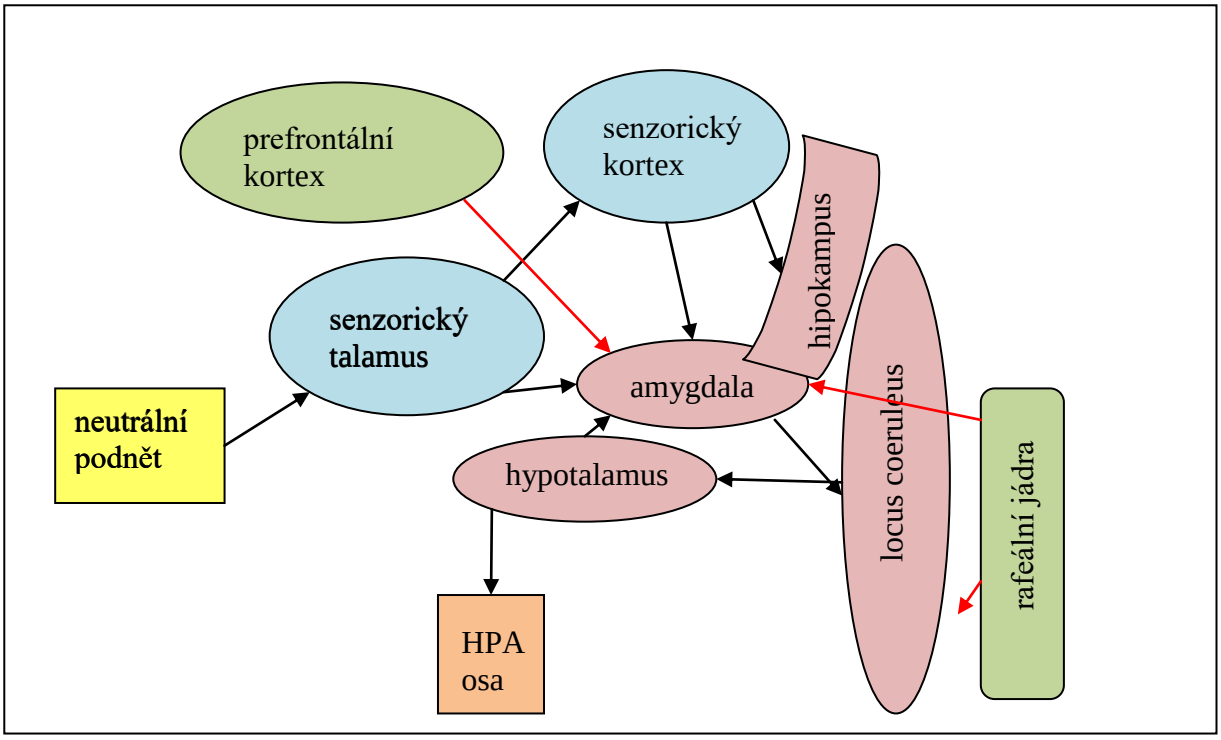
jako například ti antičtí. Spíše se potýkají s pocity úzkosti a viny, trpí bázní a strachem z Boha (Saffady 1976, Vymětal 1999, Millar 2001). O úzkosti se lze dočíst např. v knize Exodus, Mojžíšova píseň, verš 14 - *Národy roztřesou se, až to uslyší, filištínský lid úzkost zachvátí* a kniha Izaiáš, Kámen úrazu, verš 13 - *Jen Hospodin zástupů ať je vám svatý – před ním mějte bázeň, jen z něho mějte strach* (Bible 2009). Emocím se ve svém spise „Výraz emocí u člověka a u zvířat“ věnoval i Charles Darwin (1809-1882). Ten považoval emoce za adaptivní fenomén, který je udržován, jelikož je evolučně výhodný. V minulosti úzkost a strach chránily člověka před ohrožujícími okolnostmi, které se objevovaly prakticky každodenně v konfrontaci s divokou přírodou a jinými kmeny. Charles Darwin také ve svém díle „O vzniku druhů přírodním výběrem“ spojil depresi s negativně prožitými zážitky v minulosti, zatímco úzkost s obavami z událostí budoucích (Darwin 2007). Není bez zajímavosti, že Charles Darwin sám panickou poruchou trpěl (Barloon a Noyes 1997).

Otázce úzkosti se věnoval i Sigmund Freud (1856-1939), zakladatel psychoanalýzy (Freud 1969). Ten chápal úzkost jednoduše jako fyziologický následek nevybitého sexuálního napětí, později ji spojil se separací od matky, nakonec ji bral jako reakci ega na zvýšené pudové nebo emoční napětí pocházející z vnitřního konfliktu (Roose a Glick 2013). Dle Freudovy teorie prochází vývoj libida v ontogenezi řadou fázi (orální, sadisticko-anální, falická, Oidipovským komplexem, pak obdobím latence a normální genitální sexualitou). Člověk se socializuje ve vztahu k nejbližším v prvních letech života tím, že se učí zvládat své pudové potřeby. Nevědomé potřeby vedou k vytváření napětí-puzení, které se dostává do konfliktu s požadavky okolí (Freud 1969). Primárně máme tendenci vyhledávat příjemné a libé (princip slasti) a vyhnout se nepříjemnému. Toto jednání podléhá kontrole okolí (hrozba trestu za tato přáni), a proto se tak snažíme činit společensky únosným způsobem. Libido a požadavky vyplývající ze sexuálního pudu se dostávají do konfliktu se společenskými, mravními, estetickými a dalšími normami. Proto je vědomé já musí pomoci cenzury ovládnout a vytěsnit zpět do nevědomí. Pro souhrn norem zavedl pojem Superego, pudový základ nazval Id a regulující instanci,

komunikující s realitou, Egem (Freud 1969). Freud pokládal vnitřní konflikt mezi nevědomými pudovými, zvláště sexuálními tendencemi a zvnitřnělou morálkou, tedy mezi Superegem a Id, za zdroj napětí, úzkosti a neuróz vůbec (Freud 1969, Kardiner et al. 1959).

Současné porozumění etiologii tohoto onemocnění je založeno na biologických a psychologických modelech (Fonzo et al. 2016). První, kdo popsal neuroanatomický model, specifický pro panickou poruchu, byl Gorman s kolegy (1989). Na tomto modelu autoři představili různé klinické projevy panické poruchy a jejich vztahy k neuronálním okruhům v mozku. Model se vztahoval ke klinickému fenoménu neočekávaných panických atak (jádra mozkového kmene), anticipační úzkosti (limbický systém) a vyhýbání se (mediální prefrontální kůra). Panická porucha se v současné době řadí mezi jednu z nejfrekventovanějších psychických poruch s udávanou celoživotní prevalencí kolem 4 % (Kessler et al. 2006), 12 měsíční prevalence se pak odhaduje na 1,8 % (Goodwin et al. 2005).

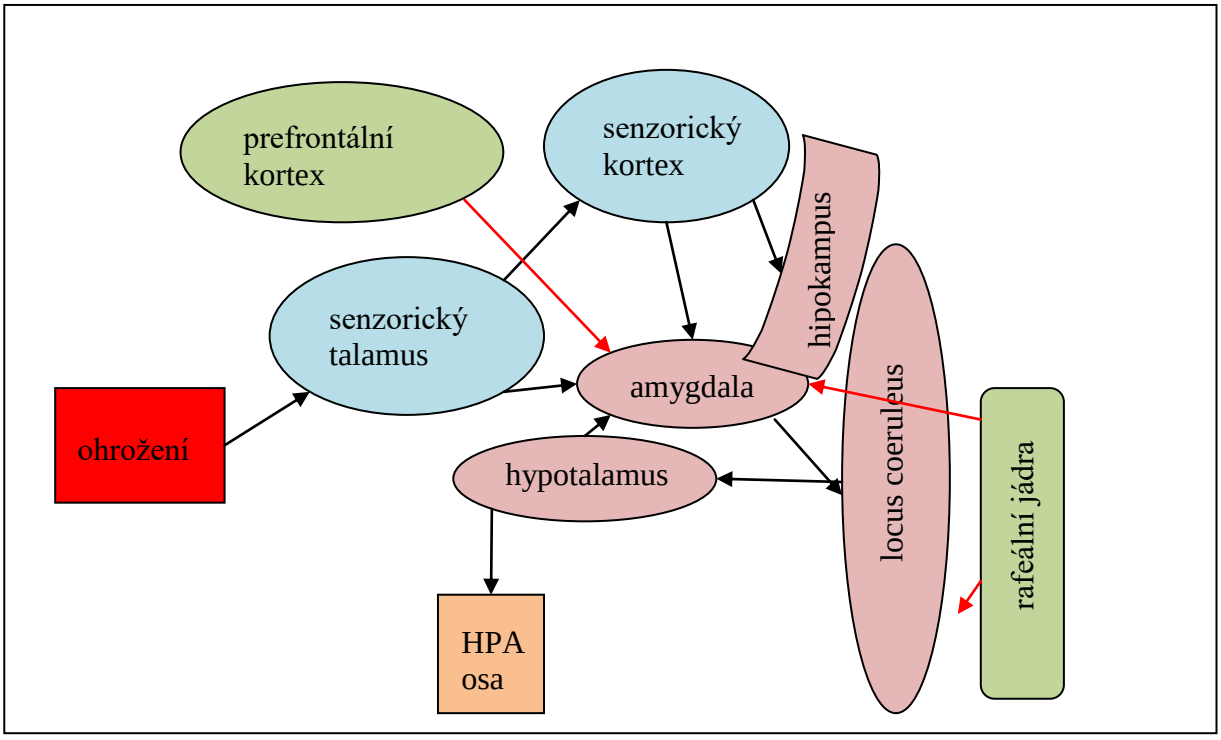
Obrázek 1: Schéma aktivity a propojení základních struktur zapojených do zpracování neutrálních podnětů



HPA osa – hypotalamo-hypofyzo-adrenergní osa, fialově – relativně hypoaktivní oblast, zeleně – relativně aktivní oblast, černá šipka – aktivace, červená šipka - inhibice

Při vystavení konkrétnímu averzivnímu podnětu vyhodnocují amygdalární jádra míru jeho nebezpečnosti a aktivují noradrenergní neurony locus coeruleus. Zvýšená aktivita LC tlumí firing rafeálních jader a tím aktivuje amygdalo-hipokampální okruhy. Aktivované amygdalo-hipokampální okruhy zvyšují citlivost při rozeznávání averzivních podnětů a jejich paměťovém zpracování. Dochází ke zvýšené produkci kortikoliberinu a kortisolu. Aktivita limbických okruhů převládá nad afektivní kontrolou uplatňovanou z prefrontálních oblastí. Organismus se dostává do stavu vybuzení a je připravený k obranné reakci (Ressler a Nemeroff 2000) (obrázek 1) (obrázek 2).

Obrázek 2: Schéma aktivity a propojení základních struktur zapojených do zpracování ohrožujících podnětů



HPA osa – hypotalamo-hypofyzo-adrenergní osa, fialově relativně aktivní oblast, modře relativně hypoaktivní oblast, černá šipka – aktivace, červená šipka - inhibice

Existují však i novější pohledy na neurobiologii tohoto onemocnění. Feinstein et al. (2013) ve své studii vyvolávali pomocí CO_2 panické ataky u pacientů s bilaterální lézí amygdaly a zpochybnili teorii, že funkce amygdaly je základním předpokladem pro rozvoj úzkosti a strachu.

Obsedantně-kompulzivní porucha

První zmínky o obsedantně kompulzivní poruše lze najít již v díle sv. Jana Klimaka (Ióannés Klimakos řecky Ἰωάννης τῆς Κλίμακος, zvaný též Jan Sinaita nebo Jan Lestvičník), s názvem Scara Paradis („Žebřík do ráje“) z 6. století n.l. Jedná se o soupis pravidel řeholního života. Autor se zde zmiňuje o nevyřčených rouhačských myšlenkách, které svým popisem odpovídají vtíravým nechtěným obsedantním myšlenkám. Sv. Jan Klimak od 16 let žil v klášteře sv. Kateřiny na Sinaji. Zde vynikl velkou poslušností vůči představeným, která šla až tak daleko,

že budil dojem, že nemá žádnou vlastní vůli. Po čtyřech letech života v klášteře se uchýlil jako poustevník do jeskyně a prožil takto čtyřicet let. Během této doby konal pokání a bojoval s démony. Do kláštera docházel pouze na soboty a neděle, aby se mohl zúčastnit společných bohoslužeb místních mnichů. Poté byl zvolen v klášteře sv. Kateřiny opatem. Řídil komunitu po čtyři roky. Posledních několik let svého života prožil opět z vlastní vůle jako poustevník. Zemřel někdy v rozmezí let 595-680. V období renesance se spíše hovoří o nadměrné svědomitosti. První „návod“ na to, jak si poradit s příznaky OCD nacházíme v autobiografické knize sepsané Margery Kempe (1373 – po 1438) jménem The Book of Margery Kempe. V 17. století je patrný větší zájem lékařů o duševní onemocnění. Tehdejší možnosti léčby však byly velmi omezené. Lékaři tehdy léčili OCD pomocí venepunkcí či laxativy. V té době se také setkáváme s popisy dalších forem OCD jako jsou umývání, kontrola a agresivní obsese (Burton 1621). Vzhledem k tomu, že takováto léčba bývala neúspěšná, nemocní bývali umisťování v tzv. azylech pro blázny. V 19. století už bylo na postižené nahlíženo jako na nemocné a k léčbě byl používán i morfin (Koran et al. 2005). Velký posun v porozumění psychických poruch, a tedy i OCD, uskutečnili Pierre Janet a Sigmund Freud. Pierre Janet sepsal svou teorii OCD v roce 1903 (Pitman 1987). Bohužel tato publikace nebyla nikdy přeložena do angličtiny a tím pádem i méně oslovila lékařský či akademický svět. Známější se staly teorie Sigmunda Freuda (Pitman 1984, Oberbeck et al. 2013), který vykládal příznaky OCD symbolicky. Podle Freudovy teorie je OCD spojeno s nechopností adekvátně zvládat impulzi libida a agrese (Thompson et al. 1992). V dalších letech se pohled na OCD dále vyvíjel. V německé odborné literatuře se setkáváme s pojmem „Zwangsneurose“ (nutkavá neuróza), v anglické s pojmem obsession (obsese), ve Spojených státech pak zavádějí pojem compulsion (kompulze) (Oberbeck et al. 2013).

Příznaky této poruchy jsou v populaci poměrně často zastoupené. Podle práce Ruscia et al. (2010), která byla zaměřena na americkou dospělou populaci, splňovalo DSM-IV kritéria pro obsedantně-kompulzivní poruch 2,3% probandů. Dle současného pohledu se na etiologii OCD podílí souhra biologických a

psychologických faktorů. Mezi nejznámější teorie patří model přímé a nepřímé kortiko-striato-thalamo-kortiální cesty Saxeny et al. (1999).

Sociální faktory

Relativně často předchází rozvoji úzkostné poruchy závažná životní událost, často spojená s interpersonálními vztahy (van der Veen et al. 2016). Může jít o událost, která vede k sociální izolaci (ztráta partnera nebo jeho odchod), změnu role (přechod ze školy do zaměstnání, porod a příchod dítěte do rodiny, přechod na jiné zaměstnání), ztrátě důležité role (odchod dospělých dětí z rodiny), ztrátu autonomie, přirozené aktivity a důležitosti (odchod z práce na mateřskou dovolenou) apod.

Lidé trpící panickou poruchou bývají často závislí na svých blízkých, které chtě nechtě spoutávají svým strachem (Praško et al. 2007). Zda strach z opuštění předcházel panické poruše nebo je jejím důsledkem, je obtížné určit. V dětství nicméně často zjistíme předčasnou separaci od rodičů, která byla zvládnuta s úzkostí či rezignací. V těžších případech musí být někdo z blízkých osob neustále přítomen, aby postiženému mohl případně pomoci. Partneři pacientů se často cítí být spoutáni. Někdy jim to však může vyhovovat, protože jim dává pocit dominance a potřebnosti ve vztahu nebo pocit hodnoty. Jindy to však cítí jako výrazné omezení a dochází ke konfliktům, které pak zhoršují agorafobii či panickou poruchu nebo můžou vést k rozvoji druhotné deprese

Zároveň platí, že přítomnost poruchy se může promítat do jednotlivých životních sfér a tím negativně ovlivňovat partnerské vztahy, zaměstnanost, ekonomické zázemí apod (Strauss et al. 2015, Hollander et al. 2016).

Partnerství

Řada úzkostných poruch, včetně panické poruchy a OCD, má svůj počátek již v adolescenci, popř. časné dospělosti (Hollander et al. 2016). Právě v tomto věku řada lidí nachází své životní partnery a zakládá rodiny. Přítomnost úzkostné symptomatologie může tento proces výrazně ovlivnit (Doron a Szepsenwol

2015). Pacienti zůstávají bez partnera, často u rodičů (Strauss et al. 2015). Na druhou stranu je ale možné očekávat, že partnerství s úzkostným člověkem může být natolik nesnadné, že může vést častěji k rozvodům (Wu et al. 2016b). Velmi často se u blízkých objevuje snaha pomoci. Blízcí lidé začnou jedince s panickou poruchou či agorafobii „šetřit“ tím, že mu umožňují, aby se obávaným situacím vyhnul (Marazziti et al. 2007). Záhy bývá chování postiženého člověka hodnoceno jako „ustrašenost“, někdy při vytrvalém vyhýbavém chování jako „tvrdohlavost“. Tato „ustrašenost“ nebo „tvrdohlavost“ pak bývá terčem nejrůznějšího povzbuzování nebo posmívání či kárání, které dále postiženého utvrzuje, že je neschopný (Picardi et al. 2013). Rodinný stav se také liší u jednotlivých úzkostných poruch. Což dokazují např. naše údaje získané od 637 pacientů trpících některou z úzkostných poruch. Dle našich nálezů jsou nejčastěji svobodní pacienti trpící sociální fobií (82,4 %), poté pacienti s OCD (70,8 %) a následně pacienti trpící adaptační poruchou (45%) a posttraumatickou stresovou poruchou (40,1 %). V manželském svazku byli nejčastěji pacienti s generalizovanou úzkostnou poruchou (55 %) a panickou poruchou (40,8 %). Rozvod pak byl nejčastější u pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou (PTSD) (37,0 %) a adaptační poruchou (27,9 %). V kontrolní (věkově srovnatelné skupině) skupině bylo svobodných 50 %, ženatých/vdaných 43 % a rozvedených 7 % (Kamarádová et al. nepublikovaná data). Tyto naše nálezy jsou v souladu s prací Kroenekeho a kolektivu z roku 2007, která se věnovala pacientům s úzkostnými poruchami léčenými v primární péči. I v této skupině pacientů byli ženatí/vdané nejčastěji probandi trpící generalizovanou úzkostnou poruchou a rozvod byl nejčastější u pacientů s PTSD.

V pracích prováděných na našem pracovišti jsme se zabývali vlivem partnerství na úspěch komplexní terapie. Ve skupině pacientů trpících sociální fobií se nepodařilo prokázat statisticky významný vliv partnerství na úspěch terapie (Kamarádová et al. 2013a). Oproti tomu ve skupině panických pacientů, bylo partnerství negativním faktorem, neboli lidé žijící v partnerství dosáhli horší odpovědi na léčbu než svobodní a rozvedení (Kamaradova et al. 2013b). Této otázce se ve své práci věnoval Faravelli s kolegy (1995). Dle jejich nálezů je

manželský vztah spojený s nižší frekvencí odpovědi na léčbu než u neženatých. Důvodů pro tuto skutečnost může být celá řada. Jedním z nich může být např. více stresující domácí prostředí nebo větší obavy ze selhání.

Zaměstnanost

Dalším důležitým sociálním faktorem je zaměstnanost. Stejně tak jako jiná psychická onemocnění jsou úzkostné poruchy často chronifikující a mohou vést k invalidizaci pacientů (Camuri et al. 2014). V našich pracích jsme se zaměřili převáženě na to, jak zaměstnanost ovlivňuje úspěšnost komplexního terapeutického programu. Naše výsledky neukazují, že by zaměstnanost měla vliv na účinnost komplexní terapie ani u pacientů trpících sociální fobií (Kamarádová et al. 2013a) ani panickou poruchou (Kamarádová et al. 2013b). Jiné nálezy ukazují, že zaměstanost nemá souvislost ani s tíží úzkostné symptomatiky (Katzelnick et al. 2001). Zdá se, že tento faktor nehraje v případě úzkostných poruch tak zásadní roli.

Kvalita života

Tento pojem byl do psychologie uveden už koncem 30. let minulého století a postupně se stal významným zájmem medicíny. Postupná tendence v medicíně k humanizaci postupů a rozvoji bio-psycho-sociálního pohledu vedla k důrazu na kvalitu života (East 1968, Hoy 1985). Psychiatrie se začala tímto tématem zabývat až v 80. letech, tedy dlouho poté, co byl zaveden do somatické medicíny (Posin et al. 1972, Tennant a Andrews 1978). Na počátku byl tento pojem spojován zejména s léčbou hypertenze (Jachuck et al. 1982, Gill a Beevers 1983). Kvalita života je podle WHO komplexní měření fyzické, psychické a sociální pohody, štěstí, spokojenosti a naplnění tak, jak je vnímána každým jedincem či skupinou (Browne et al. 1996, Strand a Russell 1997, Jané-Llopis 2007). Znamená individuální, subjektivní emoční stav ve vztahu k okolí, je ovlivněn stejně sociálními a kulturními charakteristikami. Zohledňuje to, jak člověk subjektivně hodnotí svou životní situaci (Müllerova 2001, Dragomirecká a Škoda 1997).

Existuje řada studií zkoumajících kvalitu života u pacientů trpících úzkostnými poruchami (Candilis et al. 1999, Carrera et al. 2006, Wilson et al. 2015, Eustis et al. 2016). Na základě klinických zkušeností lze říci, že jednotlivé úzkostné poruchy budou ovlivňovat kvalitu života pacientů různými způsoby. Na kvalitu života této skupiny pacientů bude mít vliv zejména vyhýbavé chování a sebestigmatizace (Eustis et al. 2016). Jedna ze studií prováděná Cramerem et al. (2006) prokázala negativní dopad panické poruchy, sociální fobie a generalizované úzkostné poruchy na kvalitu života. Systematické review a meta-analýza studii zabývajících se kvalitou života u pacientů s OCD ukázala na významně sníženou kvalitu života u této populace (Coluccia et al. 2016). Kvalitou života u úzkostných pacientů jsme se věnovali rovněž v naší práci z roku 2016 (Kamaradova et al. v recenzním řízení). V ní jsme srovnávali jak kvalitu života mezi jednotlivými skupinami pacientů neurotického spektra, tak jsme zkoumali vliv komorbidní poruchy. V naší práci jsme se zaměřili na pacienty trpící panickou poruchou, obsedantně-kompulzivní poruchou, sociální fobií, generalizovanou úzkostnou poruchou a adaptační poruchou. Statisticky významného rozdílu bylo dosaženo při srovnání se zdravými kontrolami. Ovšem mezi jednotlivými skupinami pacientů nebyl statisticky významný rozdíl zaznamenán. Stejně tak se nepodařilo prokázat vliv komorbidní poruchy osobnosti na kvalitu života pacientů trpících vybranými úzkostnými poruchami.

V další části výzkumu jsme se soustředili na vliv kvality života na úspěšnost komplexního (psychoterapeutického a farmakoterapeutického) programu. V průběhu 6 týdenního programu došlo ke statisticky významnému poklesu ve všech použitých posuzovacích škálách (Celkový klinický dojem (CGI), Beckův inventář deprese (BDI) a Beckův inventář úzkosti (BAI). Naše výsledky dále ukázali, že celková kvalita koreluje negativně s rozdílem mezi CGI na počátku a na konci léčby a pozitivně se změnami ve škálách BDI a BAI. Lze tedy říci, že pacienti s vyšší kvalitou života na počátku léčby dosahovali nižších hodnot ve škálách hodnotících závažnost příznaků a zároveň dosahovali nižší skóre na konci léčby (Kamarádová et al. nepublikovaná data).

Psychologické faktory

Kromě biologických byla vytvořena i celá řada psychologických modelů úzkostných poruch (Otto 1992, Wise a Mann 1994, Abramowitz et al. 2003, Verhaeghe et al. 2007, Osman 2009, Maniglio 2013, Zunhammer et al. 2013). S rozvojem úzkosti v dospělosti často souvisí stres v časném dětství nebo ztráta důležité osoby v dětství, ať úmrtím nebo rozchodem rodičů (Fonzo et al. 2016). Rovněž předčasné oddělení od matky, nedostatečná péče, týrání dítěte nebo naopak přílišné rozmazlování a ulevování mívají často souvislost s rozvojem úzkostné poruchy v dospělém věku (Fonzo et al. 2016). Velkou roli hraje také výchova. Například perfekcionistická a nadměrně kritizující výchova, přehnaně pečující a rozmazlující výchova a výchova rodiči, kteří dávají dítěti najevo, že svět je plný nebezpečí (Praško et al. 2007). U psychologických faktorů jsme se na našem pracovišti zaměřili zejména na zkoumání sebe-stigmatizace, disociace a osobnostních charakteristik (cílesměrnost, naděje a vyhýbání se nebezpečí) (Ociskova et al. 2016).

Sebe-stigmatizace

Stigma je pojem, který původně označoval vypálená znamení otroků. Některé nemoci byly stigmatizovány od starověku (lepra, psychické nemoci), což s sebou přinášelou pohrdání a diskriminaci nositelů. Stigmatizace postihuje těžce jedince, kteří se trápí psychickou poruchou, jejich rodiny ale také obor, který je léčí (Crisp et al. 2005, Clement et al. 2013, Kamaradova et al. 2016). Méně známý je pojem sebe-stigmatizace, tj. přijetí společenského stigmatu jako pravdivého pohledu na sebe jedincem samotným (Ociskova et al. 2014a). Téma je závažné v celé medicíně, týká se kožních či nádorových onemocnění, epilepsie, ale i obesity, nicméně nejzávažněji dopadá ne psychicky nemocné (Patten et al. 2016). Sebe-stigmatizací jsme se na klinice zabývali v celé řadě studií a ukázali jsme, jak neblahé dopady má jak na spolupráci v léčbě, tak i na samotné výsledky léčby u celého spektra psychických poruch (Cinculova et al. 2015, Kamaradova et al. 2016a, Grambal et al. 2016, Hajda et al. 2014, 2015, Latalova et al. 2014, Ociskova et al. 2014b, 2015b, 2016, Prasko et al. 2016,

Holubova et al. 2015, 2016). Organizovala jsem studií, zabývající se otázkou, nakolik sebe-stigmatizace souvisí se spolupráci v léčbě, což je vážný problém, protože lék může pomoci pouze pacientovi, který jej užívá (Kamaradova et al. 2016). Výsledky studie potvrdily souvislost mezi mírou sebe-stigmatizace a adherencí léčbě v celém spektru psychiatrických pacientů. Což dále podtrhuje důležitost tohoto tématu a nutnost věnovat mu dostatečnou pozornost v léčbě pacientů.

Pod pojmem stigmatizace rozumíme sociální jev, jenž spočívá v negativním pohledu běžné populace na jedince, kteří disponují vlastnostmi vnímanými většinovou populace (Link et al. 1999). Nedílnou součástí tohoto procesu je také nerovné zacházení s těmito osobami. Mezi nejzávažnější příčiny stigmatizace můžeme zařadit duševní onemocnění (Goffman 2003, Link et al. 1999). Pacienti jsou zpravidla dobře obeznámeni se stereotypy, které společnost chová vůči lidem, jenž se léčí na psychiatrii, a mají z nich obavy. Úzkost z možné stigmatizace se zvyšuje u lidí, kteří mají vyšší tendenci stigmatizovat se sami (Rüsch et al. 2005). Tato sebe-stigmatizace může vést dokonce k závažnějším následkům než nálepkování ze strany druhých, protože vede k vyhýbání se druhým a ztrátě naděje (Ociskova et al. 2016). Sebestigmatizace, jinak také internalizované stigma, je postupný proces, během něhož člověk nekriticky přijímá za své negativní hodnocení společnosti, jenž se týká rysů, které jsou druhými znevažovány (Corrigan, 2011). V očekávání nepřijetí nebo odsouzení druhými má jedinec sklon se společensky izolovat (Livingston a Boyd 2010). Ambulantní pacienti, kteří předsudky o psychiatrických pacientech přijali za své, věří méně, že se jejich duševní stav zlepší, jsou více depresivní a vykazují negativnější sebehodnocení (Ritscher a Phelan, 2004).

Naše dřívější studie (Ocisková et al. 2015a), v níž jsme se zaměřili na pacienty s úzkostnými poruchami, s případnými komorbidními depresivními poruchami a poruchami osobnostmi, ukázala, že jedinci s vyšší mírou sebestigmatizace preferují spíše vyhýbavé strategie zvládání stresu, mezi ně můžeme řadit např. sklon k předčasnému vzdávání se při řešení problému (tzv. behaviorální rezignace) nebo zneužívání návykových látek. Zároveň jsou méně schopni

plánovat řešení nepříjemných situací a nalézat v nich prvky a zdroje poučení, které by stimulovaly osobnostní růst. Stigmatizace sama o sobě působí jako udržovací faktor duševní poruchy. Pokud se pacient cítí nadměrně nervózní a neustále kontroluje zevní projevy svojí nervozity („aby ostatní nepoznali, že je blázen“), zákonitě se jeho stav zhoršuje. V jiné naší práci (Kamarádová et al. 2015) jsme se zaměřili na srovnání míry adherence mezi jednotlivými skupinami pacientů léčených na Klinice psychiatrie FNOL. Srovnáváni byli pacienti léčeni pro úzkostné poruchy, závislost na návykových látkách, trpící onemocněním schizofrenního okruhu, některou z depresivních poruch, bipolární poruchou nebo některou z poruch osobnosti. Překvapivým nálezem bylo, že se míra sebe-stigmatizace nelišila mezi jednotlivými diagnostickými skupinami. Sebe-stigmatizace však negativně koreluje s adherencí k léčbě. V další naší studii jsme se zaměřili výhradně na pacienty trpící úzkostnými poruchami a zkoumali jsme souvislost mezi sebe-stigmatizací, adherencí k léčbě a svévolným vysazováním medikace. Jak se ukázalo, míra sebestigmatizace statisticky významně korelovala s tíží příznaků (hodnocené pomocí CGI), adherencí k léčbě (hodnocené pomocí dotazníku DAI-10) i vysazováním medikace z vlastní vůle (Kamaradova et al. 2016a). Sebestigmatizace se tedy ukázala být důležitým psychologickým faktorem spojeným nejen se závažnými duševními onemocněními, ale i se závažností úzkostných poruch. Jak se ukázalo, může mít výrazný vliv na léčbu pacientů a to jak pomocí psychofarmak, tak psychoterapie. Terapeutická práce zaměřená na snížení sebestigmatizace by se měla stát součástí terapie pacientů.

Disociace

Disociace je důležitý psychický fenomén, kterého si ze samotné jeho podstaty nejsme vědomí (McKinnon et al. 2016). Znamená oddělení určitých obsahů psychiky tak, že nejsou vnímány jako související nebo nejsou vnímány vůbec (Amrhein et al. 2008). Tento fenomén nebo proces umožňuje sugesci, hypnózu, vytěsňování nepříjemných psychických obsahů, rozvoj psychopatologie, ale také nás chrání v nadměrném stresu před zmatečným chováním, zahlcením a naprostým vyčerpáním (Diseth 2005). Ve všeobecném povědomí je spojovaná

s psychoanalýzou a jménem Sigmunda Freuda, nicméně známa byla již dávno před ním, popsána podrobně zejména pak francouzskými neurology Charcotem a Janettem (Dorahy a van der Hart 2006, Nijenhuis 2014). Proč je tento mechanismus z hlediska psychiatra zajímavý? Jednak se podílí na celé řadě psychopatologických fenoménů, od prostého zapomenutí traumatické události, vytěsnění uvědomění si ohrožující situace, přes ochrnutí končetin, psychogenní slepotu, hypochondrii, až po flashbacky a halucinace, jednak proto, že významně zasahuje do léčby samotné. Fenoménu disociace se na klinice Psychiatrie věnujeme 8 let a publikovali jsme v této oblasti řadu originálních studií (Prasko et al. 2010, 2011, 2016). Sama jsem se věnovala zejména fenoménů disociace u úzkostných poruch, podílela jsem však se také na studiích u bipolární poruchy (Prasko et al. 2010, Latalova et al. 2010, 2011).

S disociací se můžeme setkat nejen u pacientů trpících úzkostnými poruchami, ale i jinými duševními nemocemi (Latalova et al. 2010, McKinnon et al. 2016). Zároveň se však relativně často vyskytuje i ve zdravé populaci (Diseth 2005, Dorahy a van der Hart 2006). Pojem disociace, neboli rozštěpení, zavedl v psychiatrii Pierre Janet. Tento ho však na rozdíl od jiných (např. Sigmunda Freuda) nepovažoval za obranný mechanismus, ale za charakteristiku spojenou s vrozenou slabostí. Mezi základní disociativní fenomény je řazena tzv. depersonalizace, neboli pocit odosobnění, a derealizace, pocit odcizení od okolí. S těmito příznaky se mohou pacienti setkat v průběhu panické ataky a mohou vést k obavám ze „zbláznění se“ nebo ztráty kontroly. V práci Ocisková et al. (2015b) prováděné na celém spektru úzkostných pacientů se nám podařilo prokázat, že vyšší míra disociace je spojena s nižší mírou odpovědi na komplexní terapeutický program. V jiné naší práci z roku 2012 jsme se věnovali problematice disociace u panické poruchy (Diveky et al. 2012). V této studii jsme se zaměřili na zkoumání souvislosti mezi mírou disociace a variabilitou srdečního pulzu u pacientů s panickou poruchou. Základem naší hypotézy byla skutečnost, že u pacientů trpících panickou poruchou častěji dochází k rozvoji onemocnění kardiovaskulárního systému (Esler et al. 2008). Další hypotézou bylo, že disociace bude mít vliv na autonomní nervový systém. Naše výsledky

potvrdily souvislost mezi variabilitou srdečního tepu a disociací. Vyšší míra disociace byla spojena s nižší variabilitou měřenou v průběhu ortostatického testu. Tedy vyšší míra disociace byla spojena s nižší přizpůsobivostí autonomního nervového systému (Diveky et al. 2012). V jiné práci jsme se zaměřili na pacienty trpící obsedantně-kompulzivní poruchou. Dle našich výsledků měli pacienti trpící touto poruchou nižší míru disociace ve srovnání se zdravými kontrolami. Úroveň disociace pozitivně korelovala s úzkostností (hodnocená pomocí BAI), mírou depresivity (hodnoceno BDI) a závažností OCD symptomatologie (hodnoceno pomocí Y-BOCS) (Praško et al. 2010).

Osobnostní charakteristiky

Na tom, že se u jedinece rozvine úzkostná porucha, se podílí jak současný stres, na který se složitě adaptuje, tak jeho dispozice, které jsou jak biologické, tak osobnostní (Archer et al. 2013, Perkins et al. 2015, Nieto et al. 2016). Osobnostní rysy spoluurčují schopnost zvládat zátěžové situace a jsou podmíněny jak hereditárně, tak epigeneticky, zejména averzivními zážitky z dětství (Fonzo et al. 2016). K zážitkům z dětství a jejich verifikaci je obtížné se přiblížit, nicméně osobnostní rysy schopni studovat jsme. Na osobnosti rysy u pacientů trpících vybranými psychickými poruchami jsme se zaměřili hned v několika výzkumech, já jsem se spolupodílela zejména na těch, které se zaměřovali na úzkostné pouruchy (Ociskova et al. 2016, Prasko et al. 2016). Pro hodnocení rysů osobnosti jsme použili Cloningerův TCI-R, což je výzkumný osobnostní dotazník, standardizovaný v naší populaci, který ukazuje 4 temperamentové (převážně vrozené) a 3 charakterové (převážně naučené) rysy osobnosti (Preiss et al. 2007). Ukázalo se, že u úzkostných poruch proti zdravým normám převažuje rys osobnosti Vyhýbání se ohrožení (Harm Avoidance) a nedostatečné je přítomen rys Odolnost (Persistence) a nedostatečně charakterový rys Sebeřízení (Self-directedness) (Ociskova et al. 2016). Jedinci, kteří vykazují tyto rysy jako výrazněji odlišné od normy, se ukázali být více rezistentní k léčbě, zatímco jedinci, kteří mají tyto rysy bližší zdravým kontrolám, odpovídají na léčbu velmi dobře. Jako nejvýznamnější faktor rezistence se však opět ukázala míra sebestigmatizace (Ociskova et al. 2016). Osobnostním charakteristikám a

jejich vlivu na terapeutickou odpověď jsme se věnovali i ve starší práci (Ocisková et al. 2015c). V této studii se nám podařilo prokázat, že úspěšnost léčby je ovlivňována mírou naděje. Čím větší měli pacienti na počátku léčby naději v uzdravení, tím vyšší byla úspěšnost léčby. Tento fenomén je pravděpodobně spojen s motivací (Snyder et al. 2006). Vyšší naděje ovlivnila míru motivace a tím i úspěšnost terapeutického programu. Osobnostní charakteristiky, zejména pak vyhýbání se ohrožení (harm-avoidance - pozitivní korelace) a sebeřízení (self-directedness – negativní korelace) u úzkostných pacientů také výrazně souvisí s mírou sebestigmatizace (Ociskova et al. 2015c), která se při našich výzkumech opakovaně ukázala být klíčovým faktorem při léčbě úzkostných pacientů.

Kognitivní změny u OCD

Řada neurokognitivních studií ukazuje, že pacienti s OCD vykazují některé neurokognitivní změny, zejména pak abnormality v kognitivní flexibilitě a schopnosti plánovat. Meta-analytická hodnocení ukazují především na nedostatek kognitivní flexibility (Gruner a Pittenger 2016, Paast et al., 2016). Neuropsychologická posouzení kognitivní flexibility zahrnují měření přepínání pozornosti, hodnocení motorické excitace a inhibice, kam patří měření jako Trail-Making a Stroopův test (Chamberlain et al. 2005, Finebert et al. 2015, Grassi et al. 2015).

Další zkoumanou oblastí jsou exekutivní funkce. Jedná se o schopnost rozhodovat, plánovat a provádět cílené výkony a řešit potíže. Exekutivní funkce zajišťují samostatné fungování člověka. Tyto funkce jsou spřaženy především s funkcí prefronálního kortexu (Lezak 1995), který, jak se ukázalo, hraje významnou roli v neurobiologii OCD (Reess et al. 2016). Kvalita exekutivních funkcí je u pacientů s OCD intenzivně zkoumána.

Další zkoumanou položkou je verbální paměť. Výsledky studií však nejsou jednoznačné. Některé z nich neprokázali její narušení (Cohen et al. 1996, Mataix-Cols et al. 1999), jiné prokázali její zhoršení (Savage et al. 2000,

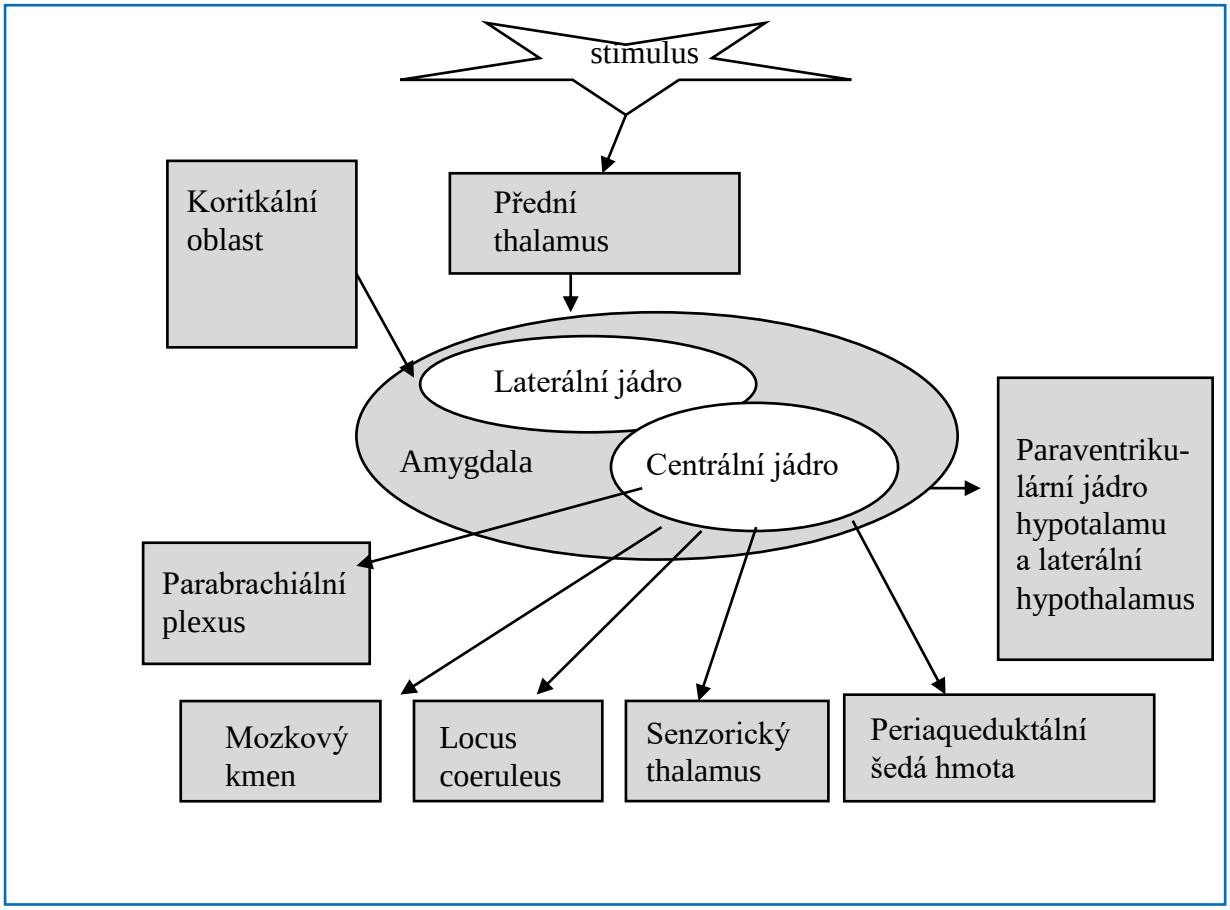
Deckersbach et al. 2000). Narušení bylo prokázáno i v oblasti non-verbální paměti (Deckersbach et al. 2000, Kim et al. 2002).

Biologické faktory

Do současné chvíle byla vytvořena řada biologických modelů jednotlivých úzkostných poruch. Mezi nejvíce zkoumané poruchy se řadí panická porucha a obsedantně-kompulzivní porucha.

První biologický model panické poruchy pochází již z roku 1989 (Gorman et al.) (obrázek 3). Zdůraznil roli amygdaly při spouštění panického záchvatu. Autoři předpokládali, že senzorický stimulus putuje cestou zahrnující přední části thalamu přes laterální jádro amygdaly k centrálnímu jádru amygdaly. A touto cestou aktivuje další mozkové struktury, včetně locus coeruleus, který svými noradrenergními ascendentními drahami aktivuje celý mozek (zvýší selektivní pozornost pro nebezpečí, urychlí reaktivitu na podněty, omezí kognitivní výkon na útok nebo útěk) a descendentně pak autonomní nervový systém, který je zodpovědný za tělesnou komponentu panických atak (Gorman et al. 1989) V průběhu následujících let byla tato teorie mnohokrát revidována a doplňována, její základní atributy však zůstávají stejné (Grove et al. 1997, Goddard a Charney 1997, Coplan a Lydaird 1998, Gorman et al. 2000).

Obrázek 3: Mozkové oblasti hrající roli v panické reakci organismu podle Gorman et al. (1989)



V blízkosti amygdaly se nachází hippocampus. Ten zprostředkovává kontextuální a prostorové aspekty podmiňování strachu a tak flexibilně upravuje vyhýbavé chování u panické poruchy (Fendt et al. 2005). Hippocampus je bohatě propojen pomocí limbických spojů s prefrontálními oblastmi a předpokládá se, že zprostředkovává „vědomou“ odpověď na situace provokující strach.

Tento model předpokládá, že jak farmakoterapie, tak kognitivně behaviorální terapie může být účinná v léčbě úzkostných poruch včetně paniky. Kognitivně behaviorální terapie modifikuje katastrofizující kognice (kognitivní procesy), což vede k tomu, že nejsou už vnímány jako ohrožujíjcí, k čemuž dochází na úrovni prefrontálního kortexu a hippokampu (Prasko et al. 2004, Linden 2008),

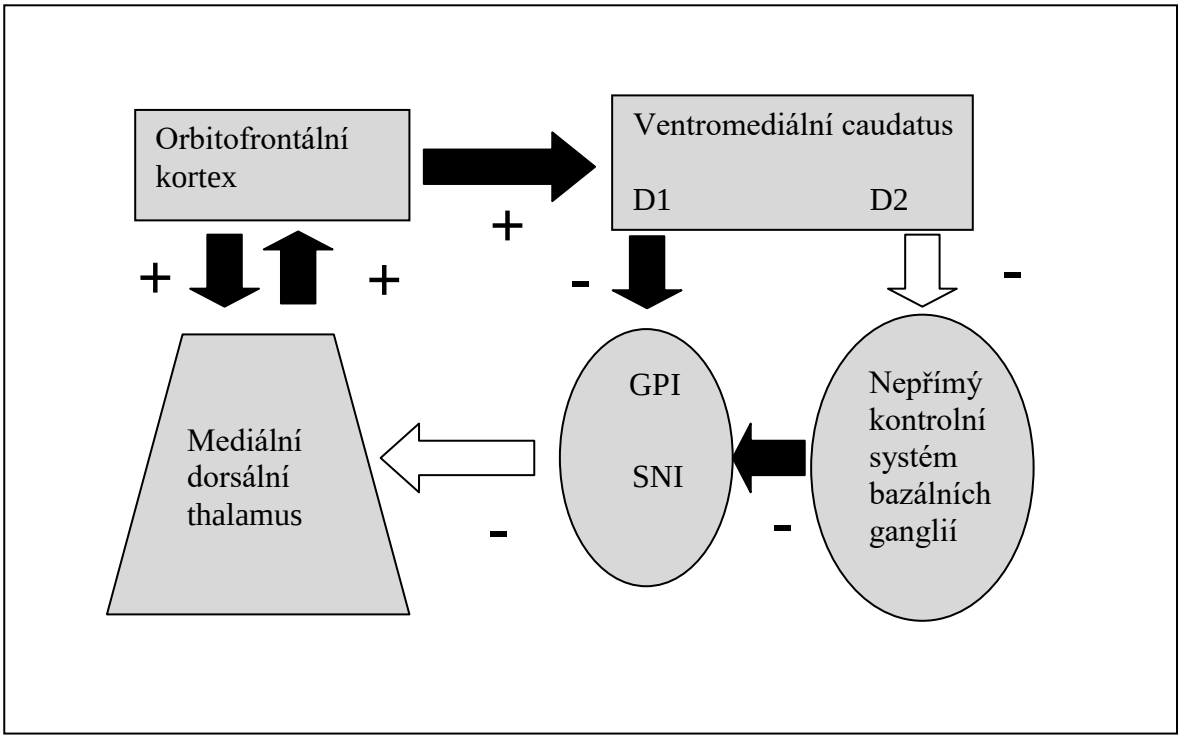
k čemuž dochází na úrovni prefrontálního kortexu a hippokampu. Medikamenty pak pravděpodobně fungují cestou stabilizace fugování jader mozkového kmene a amygdaly (Bocchio et al. 2016). Očekává se, že kognitivně behaviorální terapie ovlivňuje panickou poruchu pomocí behaviorální desenzitizace hippokampem řízeného kontextuálního podmiňování nebo pomocí kognitivních technik posilujících inhibici amygdali cestou mediálního prefrontálního kortexu (Gorman et al. 2000). Nicméně v této chvíli neexistuje dostatek kvalitních, relevantních studií, které by potvrzovaly tuto teorii. Od prezentování Gormanovy neuroanatomické hypotézi uplynulo již mnoho let, ve kterých došlo ke značnému technologickému pokroku, což vedlo i k vytvoření dílčích revizí a úprav této teorie (Grove et al. 1997, Goddard a Charney 1997, Coplan a Lydaird 1998a, Gorman et al. 2000a).

Na vzniku panické poruchy se tak jako u mnoha jiných psychických poruch podílí specifická dysregulace v některých neurotransmiterových systémech, zejména serotoninu a noradrenalinu (Karacetin et al. 2012, Kang et al. 2016, Park et al. 2016). Narušení přenosu vzruchu na synaptické štěrbině v těchto důležitých neurotransmiterových systémech, regulujících úzkost a její tlumení, vede ke snížení funkčnosti mozkových okruhů podílejících se na reakcí strachu a vzniku panické poruchy. Není však jisté, zda proces neprobíhá naopak, tj. zda primárně snížení funkčnosti mozkových okruhů vede k dysregulaci neurotransmiterových systémů (Charney 1984, Mathew et al. 2008, Rotella et al. 2014). Předpokládaná je klíčová role serotoninergního a noradrenergního systému. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu vedou k regulaci výdeje serotoninu na zakončeních v amygdale, hippocampu a periaqueduktální šedé hmotě, čímž se pravděpodobně snižuje jejich hypersenzitivita ke spouštění reakce „boj nebo útěk“ (Squire, 2009). Serotoninový a noradrenergní systém se vzájemně ovlivňují. Zvýšený výdej serotoninu z nucleus raphe ovlivňuje produkci noradrenalinu v locus coeruleus a produkce noradrenalinu v locus coeruleus zpětně ovlivňuje sekreci serotoninu v nucleus raphe (Coplan a Lydiard 1998b). Z locus coeruleus vedou projekce do kortikálních a limbických oblastí,

které se podílejí na spouštění reakcí strachu (Redmond a Huang , 1979, Kalk et al. 2011).

Neuroanatomický model obsedantně kompulzivní poruchy vytvořili Saxena a Rauch (2000). Jde o model přímé a nepřímé kortiko-striato-thalamo-kortiální cesty. Rozvoj OCD souvisí s nerovnováhou mezi aktivací přímé (excitační) dráhy, která spojuje orbitofrontální kůru, striatum, globus pallidum, thalamus a zpět kortikální struktury a nepřímé (inhibiční) dráhy, ve kterých je zapojena dorsolaterarní prefrontální kůra, striatum, globus palidum, subthalamické jádro a kortikální oblasti (obrázek 4).

Obrázek 4 : Neuroanatomický model obsedantně kompulzivní poruchy dle Saxena a Rauch (2000)



plná šipka – přímá cesta, prázdná šipka – nepřímá cesta

Podle této teorie dochází k jisté formě „zablokování“ v oblasti nucleus caudatus a tím k hyperaktivaci mezi orbitofrontální kůrou a thalamem (Saxena a Rauch 2000). Tento model byl opakovaně revidován a značně doplněn, zejména o práce mapující konektivitu mezi jednotlivými anatomickými strukturami a její alterace

(Posner et al. 2014, Reess et al. 2016). Práce Menziese et al. (2008) ještě zdůrazňuje vliv amygdaly a parietálních oblastí.

Dále byl zkoumán vliv jednotlivých neurotransmiterů. Vliv serotoninergního systému potvrdila, jak řada studí, tak na něj lze usuzovat na základě úspěšnosti léčby OCD pomocí SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) (Hollander 1998, Stein a Lochner 2006, Brakoulias a Tsalamanios 2016). Oba systémy (serotoninergní a dopaminergní) jsou však výrazně propojeny a je tedy obtížné jejich vliv od sebe jednoznačně oddělit (Westenberg et al. 2007). Zvýšený obrat serotoninu v mozku, a tedy zvýšené množství 5-hydroxy-indol-octové kyseliny v mozkomíšním moku u pacientu s OCD prokázala již studie v roku 1985 (Insel et al. 1985). Současné studie se zabývají rolemi jednotlivých subskupin serotoninergních receptorů v neurobiologii této poruchy (Mössnere et al. 2007, Shanahan et al. 2009, Pittenger et al. 2016, Aznar a Hervig Mel-S 2016). Důkaz o vlivu dopaminergního systému lze také hledat v účinnosti léčby pacientů pomocí antidopaminergních preparátů (Koo et al. 2010).

EEG

Elektroencefalografie umožňuje přímé sledování neuronální aktivity v reálném čase. EEG je metoda měřící elektrickou aktivitu kortikálních mozkových oblastí. Pomocí standardního EEG můžeme snímat časoprostorovou sumaci postsynaptických potenciálů pyramidových kortikálních neuronů pacienta. EEG je metodou neinvazivní. Hluboké mozkové struktury, jakými jsou například amygdala či hipokampus, neovlivňují EEG signál takovou měrou jako kortikální struktury (Grillon 2008). Pomocí konvenční elektroencefalografie jsme schopni vizuálně hodnotit aktivitu pozadí (převládající typ rytmu) a transienty (zejména epileptogenní). Modernější metodou, která umožňuje přesnější hodnocení signálu je kvantitativní EEG. Tato metoda je založena na principu hodnocení bezartefaktových úseků, které jsou následně analyzovány pomocí rychlé Fourierovy transfomace. Výsledkem tohoto výpočtu je informace o zastoupení jednotlivých frekvenčních pásem. Jedním z nejnovějších přístupů je použití

softwaru sLORETA (standartized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography), který umožňuje vytvoření 3D obrazu proudových hustot s minimální lokalizační chybou (Pascual-Margui 2002). Tato metoda je ze všech současně používaných nejpřesnější při řešení tzv. inverzního problému (na základě změřeného signálu na povrchu kalvy je odhadována distribuce a amplituda zdrojů signálu). sLORETA lokalizuje vypočtené proudové hustoty v 6239 voxelech mozkové kůry s rozlišením 5mm^3 (Pascual-Margui 2002). Tento software je volně ke stažení a je pravidelně inovován (http://www.uzh.ch/keyinst/NewLORETA/Software/Software.htm). V současné době se celosvětově jedná o jeden z nejoblíbenějších nástrojů využívaných při výzkumech zkoumajících elektroencefalogram (Palmero-Soler et al. 2007).

Vzhledem k jeho unikátním rozlišovacím schopnostem a možnosti srovnání svých výsledků s dalšími specializovanými autory jsem se rozhodla k užívání tohoto softwaru.

V jedné z prvních prací využívající kvantitativní EEG byl prokázán vyšší absolutní výkon v delta, theta a alfa frekvenčních pásem a nižší relativní zastoupení beta pásma (Knott et al. 1996). Při indukci emocí pomocí relaxační a zúzkostňující hudby došlo na rozdíl od pacientů u zdravých kontrol k nárůstu pomalých aktivit. Nezávisle na přehrávané nahrávce byla u pacientů méně zastoupena vysokofrekvenční beta aktivita (Knott et al. 1997). Dalším zajímavým nálezem je průkaz zvýšené aktivace pravostranných frontálních oblastí (Wiedermann et al. 1999). Ukázalo se totiž, že relativně vyšší levá frontální aktivita (alfa aktivita negativně koreluje s neuronální aktivitou) je spojena s vyšší tendencí intenzivněji reagovat na dosažení nebo pozitivní afektivní stimuly, kdežto aktivace pravé frontální oblasti koresponduje s reakcí na odejmutí nebo negativní stimuly (Coan et al. 2004). Kopřivová et al. (2009) ve své práci využívající software LORETA, který umožňuje přesnou lokalizaci signálu, zjistili vyšší absolutní zastoupení výkonu v beta-1 (12,5 – 16 Hz) a beta-2 (16,5 – 21,5Hz) frekvenčních pásmech v laterálním prefrontálním kortexu. Statisticky významná predominance v pravé hemisféře nebyla nalezena. Výsledky recentních prací týkajících se EEG nálezů u pacientů trpících panickou

poruchou jsme shrnuli v přehledném článku (Kamaradova et al. 2014). Článek prezentuje současné informace o elektroencefalografických nálezech u panické poruchy. Především poukazuje na to, že doposud nebyl odhalen žádný specifický vzorec typický pro pacienty trpící panickou poruchou. Dále se věnuje fenoménu nočních panických atak a anticipační úzkosti.

I my jsme se v naší studii (Kamarádová et al. 2013) pokoušeli identifikovat změnu elektroencefalografické odpovědi pacientů s panickou poruchou na komplexní terapii. Do studie bylo zařazeno 24 pacientů trpících panickou poruchou, kteří byli léčeni jak pomocí psychofarmak, tak pomocí kognitivně-behaviorální terapii. EEG monitorace probíhala na počátku a po ukončení léčby. Vzhledem k originalitě metodiky si dovolím ji zde popsat. Nahrávání EEG záznamu trvalo 20 minut. Bylo prováděno mezi 9 – 10 hodinou dopoledne. Použili jsme standardní 21kanálový EEG zesilovač Walter Graphtek PL-Winsor 3.0 s 19 elektrodami. Před samotnou analýzou byly ze záznamu vizuálně odstraněny všechny EEG segmenty obsahující oční, pohybové či svalové artefakty, které by mohly zkreslit výsledky hodnocení. Celé frekvenční spektrum (1,5 – 30 Hz) bylo počítačovým softwarem sLORETA pomocí rychlé Fourierovy transformace rozděleno do sedmi frekvenčních pásem (delta (1,5 – 6 Hz), theta (6,5 – 8 Hz), alfa-1 (8,5 – 10 Hz), alfa-2 (10,5 – 12 Hz), beta-1 (12,5 – 18 Hz), beta-2 (18,5 – 21 Hz) a beta-3 (21,5 – 30 Hz)). Následně jsme provedli výpočet proudových hustot v trojdimensionálním Tailarach/MNI prostoru pomocí sLORETA/eLORETA softwaru (Pascual-Marqui 2002).

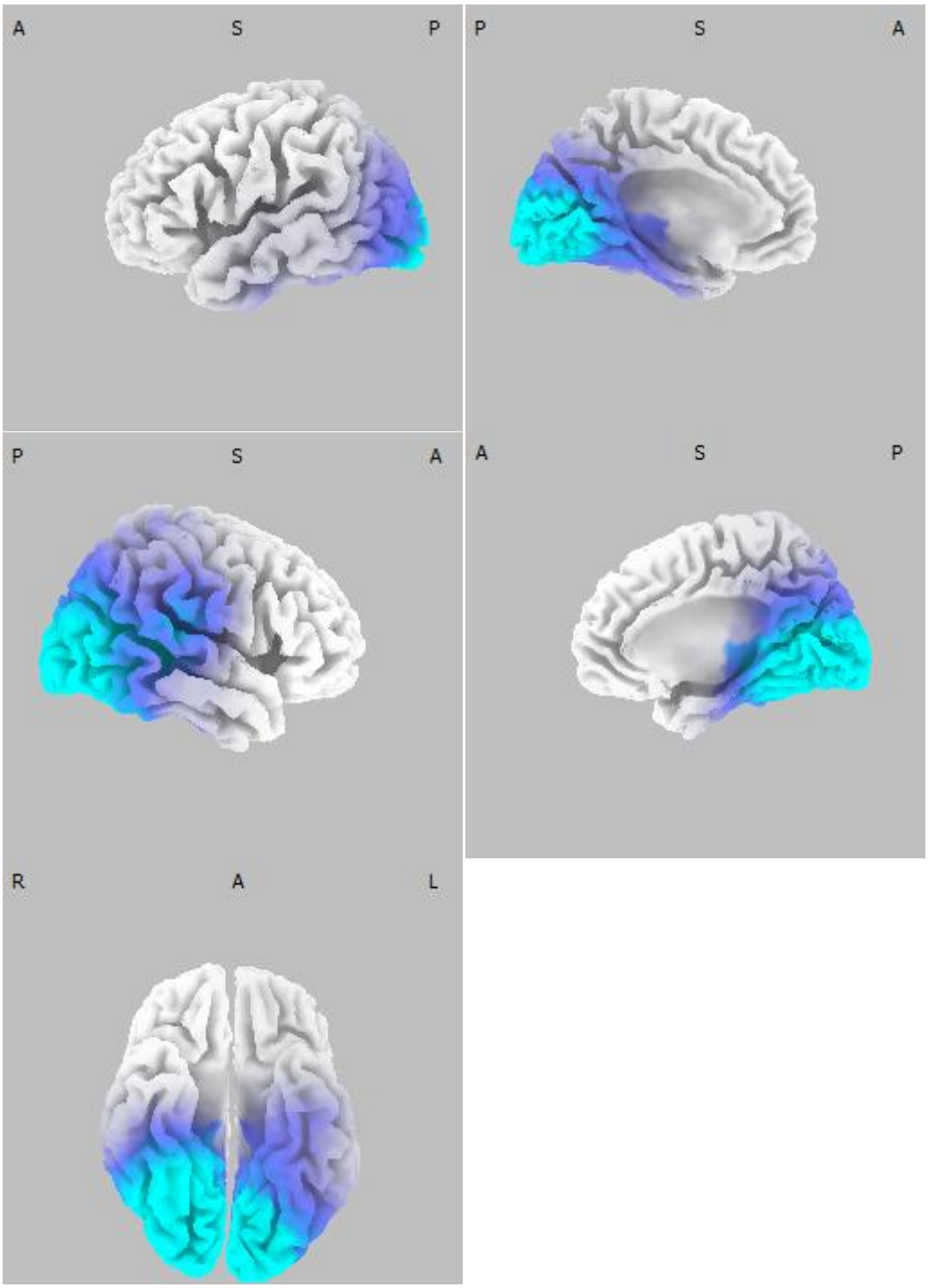
Pacienti podstoupili 6 týdenní skupinovou kongitivně-behaviorální terapii. Na základě poklesu v posuzovací stupnici pro hodnocení úzkosti BAI (za terapeutickou odpověď byl považován pokles o více než 25 % v celkovém skóre) byli probandi rozděleni do dvou skupin na ty, kteří se během léčby zlepšili (zlepšení) a ty, kteří se nezlepšili dostatečně (nezlepšení). Skupiny zlepšených (respondérů = RS) a nezlepšených (non-respondérů = NRS) byly v souboru zastoupení přesně napůl. Skupiny se od sebe navzájem významně nelišily v rozložení pohlaví (RS ženy n = 10; NRS ženy n = 9). Počáteční hodnoty BAI byly u RS 22,67 ± 9,65 a NRS 28,83 ± 11,07, tento rozdíl

nedosahoval statistické významnosti (nepárový t-test: $t = 1,459$; $df = 22$; $p =$ n.s.).

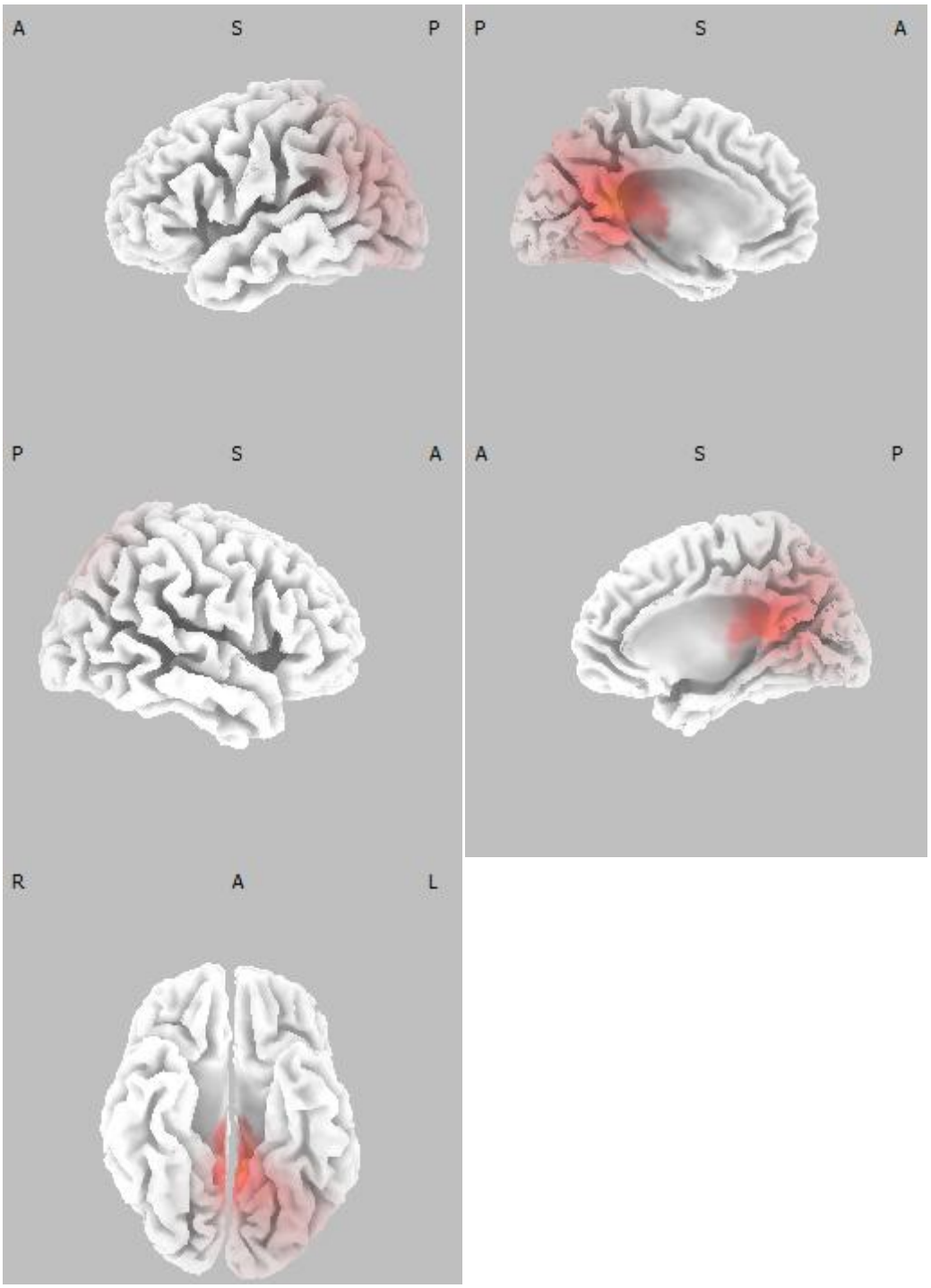
Za použití metody sLORETA se nám nepodařilo nalézt odlišnosti v mozkové elektrické aktivitě, které by na začátku terapie determinovaly, zda bude pacient reagovat na léčbu či nikoliv. Ukázalo se však, že u pacientů, kteří reagovali na léčbu významným zlepšením stavu, se objevují významné změny v mozkové aktivitě, zatímco u non-respondérů k žádným změnám nedochází. Ve srovnání s počátkem léčby jsme u respondérů nalezli snížení alfa-2 aktivit v okcipitálních lalocích a posteriorním cingulu bilaterálně ($p < 0,05$; $t = 4,282$) (obrázek 5).

Dále jsme nalezli signifikantní trend k navýšení beta-3 aktivity v zadním cingulu bilaterálně ($p < 0,10$; $t = 3,813$) (Obrázek 6).

Obrázek 5. Výsledky statistického neparametrického mapování (SnMP) rozdílů sLORETA hodnot před a po terapii u skupiny respondérů. Modrá/Azurová barva značí statisticky významný (azurová pro p<0,05; modrá pro p<0,1) pokles v alfa-2 frekvenčním pásmu v oblasti okcipitálního gyru a posteriorního cingula. Strukturální anatomie je zobrazována v odstínech šedé (A = anterior; S = superior; P = posterior; L = levá; Pr = pravá).



Obrázek 6. Výsledky statistického neparametrického mapování (SnMP) rozdílů sLORETA hodnot před a po terapii u skupiny respondérů. Žlutá/červená barva značí statisticky významný (žlutá pro p<0,05; červená pro p<0,1) nárůst v beta-3 frekvenčním pásmu v oblasti posteriorního cingula. Strukturální anatomie je zobrazována v odstínech šedé (A = anterior; S = superior; P = posterior; L = levá; Pr = pravá).



Jiné signifikantní změny v oblasti delta, theta, alfa-1, beta-1 a beta-2 aktivit jsme neprokázali. Naproti tomu ve skupině non-respondérů jsme neprokázali žádný signifikantní rozdíl či trend k statistické významnosti ve změnách sLORETA obrazů po přídatné KBT terapii. Na základě našich nálezů můžeme říci, že za použití metody sLORETA se nám nepodařilo nalézt odlišnosti v mozkové elektrické aktivitě, které by na začátku terapie determinovaly, zda bude pacient reagovat na léčbu či nikoliv. Ukázalo se však, že u pacientů, kteří reagovali na léčbu významným zlepšením stavu, se objevují významné změny v mozkové aktivitě, zatímco u non-respondérů k žádným změnám nedochází.

V dalších výzkumech jsme se zaměřili na pacienty trpící obsedantně-kompulzivní poruchou. V současné době existuje několik prací využívajících metody kvantitativního EEG u této skupiny pacientů, které poměrně konstantně prokázaly abnormity ve frontálních a orbitofrontálních oblastech (Karadag et al. 2003, Buci et al. 2004, Sherlin et al. 2005, Fontenelle et al. 2006, Velikova et al. 2010, Koprivova at al. 2011, Olbrich et al. 2013, Ischebeck et al. 2014). Na druhou stranu, pokud hodnotíme výsledky elektroencefalografických studií, můžeme spatřovat značnou nekonzistenci výsledků týkající se jednotlivých frekvenčních pásem. Existují práce, které prokazují jak pokles, tak nárůst aktivit pomalofrekvenčních pásem (delta, theta) (Koprivova et al. 2011, Karadag et al. 2003, Velikova et al. 2010), stejně tak jako v oblasti vysokofrekvenčních pásem (alfa, beta) (Karadag et al. 2003, Sherlin et al. 2005, Velikova et al. 2010).

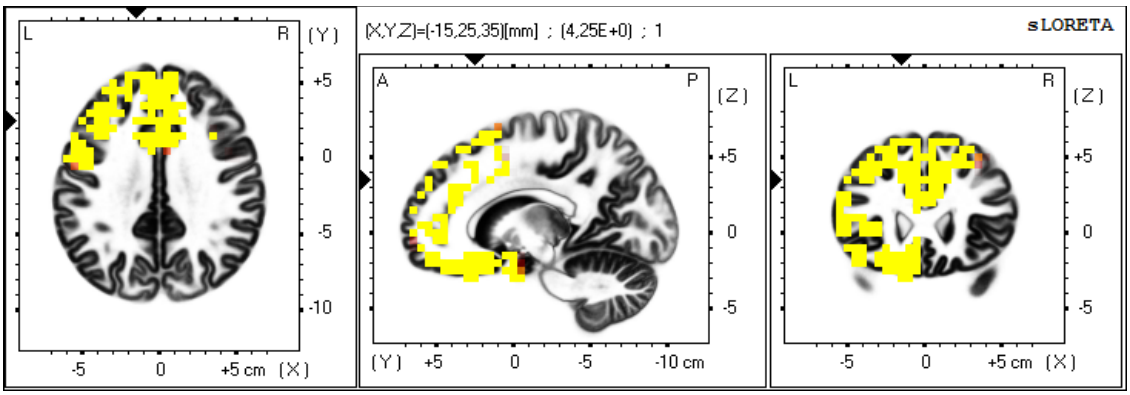
V roce 2016 jsme uspořádali výzkum, který se zabýval zkoumáním souvislostí mezi kognitivním deficitem a EEG nálezy u pacientů s OCD. Existuje řada neuropsychologických studií, které prokázali narušení kognitivních funkcí u OCD pacientů (Chamberlain et al. 2005, Fenger et al. 2005, Bannon et al. 2006, Cavedini et al. 2006, Menzies et al. 2007, Yucel et al. 2007). Jedna z těchto kognitivních funkcí, rozhodovací procesy, se zdají být klíčem k porozumění této poruše (Sachdev a Malhi 2005, Cavedini et al. 2006, Lawrence et al. 2006). Kognitivní dysfunkce může také ovlivňovat závažnost příznaků (Nakao et al. 2005). Pacienti s delším trváním poruchy mají větší množství kompulzí a také

vykazují horší výsledky v kognitivních testech. Tato skupina pacientů taky vykazuje horší terapeutickou odezvu.

V naší práci (Kamaradova et al. 2016) byla zkoumána data 20 pacientů trpících OCD a 15 zdravých kontrol. EEG signál byl hodnocen pomocí sLORETA. Kognitivní funkce byly hodnoceny pomocí Testu cesty (verze A i B) (Reitan 1958).

V naší studii se nám podařilo replikovat dřívější nálezy prokazující zvýšené zastoupení pomalovlných frekvencí ve frontálních oblastech (Karadag et al. 2003, Koprivova et al. 2011, Ischebeck et al. 2014). Ve srovnání se zdravými kontrolami zaznamenán byl statisticky významný narůst delta aktivity v oblasti superiorního, středního, inferiorního, precentrální, orbitálního a rektálního frontálního gyru ve frontálním laloku, dále v sub-gyrální oblasti, v oblasti superiorního a středního temporálního gyru, také v parahipokampálním gyrs, extranukleární oblasti, limbickém cingulu, gyrus anterior cinguli a insuli. Nejvyšší hodnota t byla zaznamenána v oblasti mediálního frontálního gyru (Brodmannova area 9) (Obrázek 7).

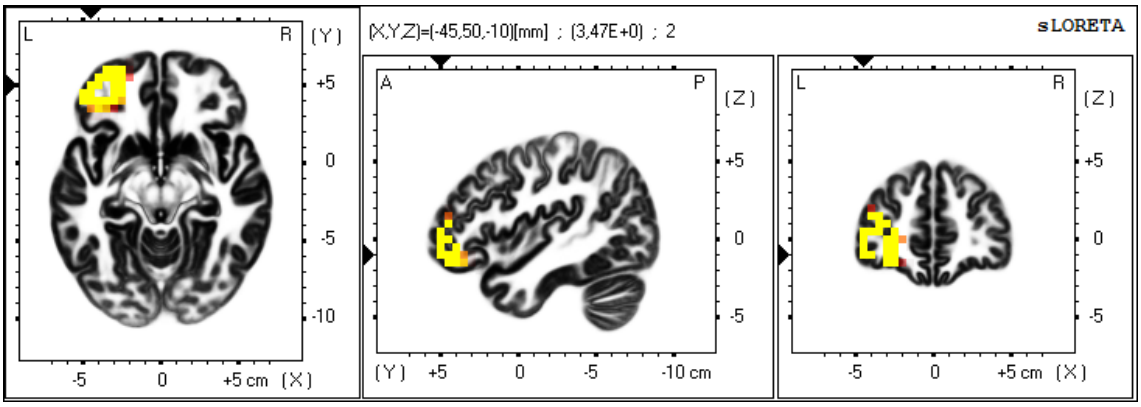
Obrázek 7. Voxel-wise statistická non-parametrická mapa (SnPM) sLORETA zobrazení skupiny pacientů (n=20) ve srovnání se zdravými kontrolami (n=15) na hladině statistické významnosti 0,05 po korekci pro mnohočetné srovnání. Žlutá/červená barva označují zvýšené zastoupení delta aktivit (červená pro p<0,1 a žlutá pro p<0,05). Strukturální anatomie je označená ve stupních šedi (A – anterior, S – superior, P – posterior, L – levá, R – pravá).



Dále jsme zaznamenali narůst theta aktivity v oblasti inferiorního, středního a superiorního frontální gyru v oblasti levé hemisféry. Nejvyšší hodnoty t byly

lokalizovány v oblasti středního frontálního gyru (Brodmannova area 10) (Obrázek 8).

Obrázek 8. Voxel-wise statistická non-parametrická mapa (SnPM) sLORETA zobrazení skupiny pacientů (n=20) ve srovnání se zdravými kontrolami (n=15) na hladině statistické významnosti 0,05 po korekci pro mnohočetné srovnání. Žlutá/červená barva označují zvýšené zastoupení theta aktivit (červená pro p<0,1 a žlutá pro p<0,05). Strukturální anatomie je označená ve stupních šedi (A – anterior, S – superior, P – posterior, L – levá, R – pravá).



V dalším kroku jsme poté pacienty na základě Reitanových norem (1958) rozdělili do dvou skupin podle výsledku v testu cesty (Trial Making Test verze A a B). (Tabulka 1). Průměrný čas TMT-A u pacientů byl 42,95 ± 18,62 sekund a ve verzi B 115,45 ± 62,05 sekund. Zdravé kontroly vyplnili verzi A za 25,07 ± 8,34 sekund a verzi B za 72,27 ± 28,76 sekund.

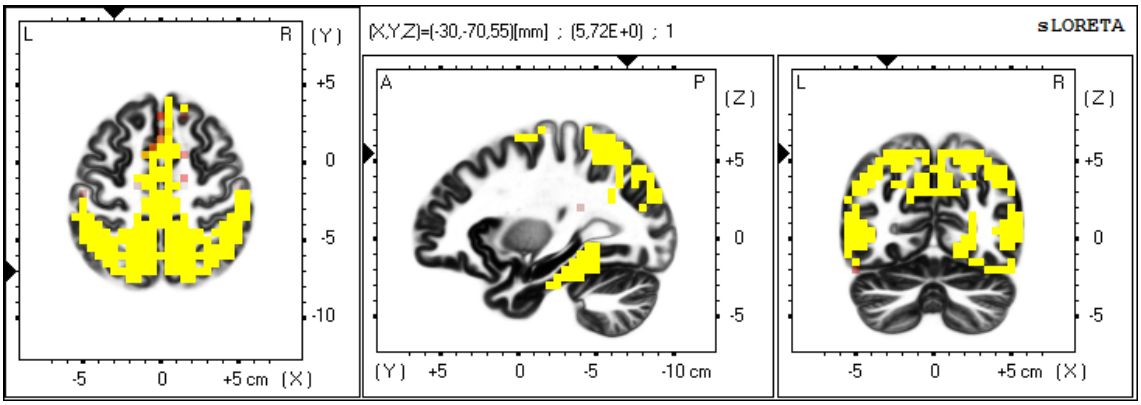
Tabulka 1 – Trial-Making Test - Reitan (1992)

Výsledky	**TMT-A Počet pacientů**	**TMT-A Počet zdravých kontrol**	**TMT-B Počet pacientů**	**TMT-B Počet zdravých kontrol**
Excelentní	3	9	5	9
Normální	6	6	3	3
Mírné až střední postižení	8	0	4	1
Střední až závažné postižení	3	0	8	2

Tento test zkoumá především stav psychomotorického tempa, vizuo-motorickou koordinaci, zrakové vyhledávání, zaměřenou pozornost (verze A), dále flexibilitu, zaměřenou a rozdělenou pozornost (verze B) (Bowie a Harvey PD 2006). Podle našich výsledků se výše zmíněné abnormity vyskytovaly pouze ve skupině pacientů s mírným až těžkým postižením. Skupina pacientů, která v testu dosahovala normálních nebo excelentních výsledků neprokazovala statisticky významné změny v EEG signálů. Výsledky naší práce naznačují, že zvýšené zastoupení delta a theta aktivit ve frontálních oblastech může souviset s mírou kognitivního postižení u pacientů s OCD.

V poslední doposud nepublikované studii pacientů s OCD jsme sledovali rozdílnost EEG signálu v průběhu vystavení standardním způsobem vyprovokovanému emočnímu stavu (Kamaradova et al. v recenzním řízení). Cílem naší práce bylo porovnat mozkovou aktivitu v průběhu klidového stavu, při vystavení povšechně zúzkostňující situaci (u pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou a zdravými kontrolami) a v průběhu vystavení specifické úzkosti (srovnání proti povšechně zúzkostňující situaci u pacientů s OCD). Emoční stavy byly navozovány pomocí dvou scénářů. První scénář si kladl za cíl navodit u probandů povšechnou úzkost. Cílem pacientů bylo navodit si emoční stav (úzkost), který by prožívali v průběhu hrozící dopravní nehody. Druhý scénář byl pak sestaven specificky pro každého pacienta a týkal se výhradně jeho dané vtíravé myšlenky. EEG signál byl hodnocen pomocí sLORETA. Zkoumána byla data 19 pacientů trpících obsedantně-kompulzivní poruchou a 15 zdravých kontrol. Zdravé kontroly byly srovnatelné s pacienty jak věkem, tak rozložením pohlaví. V první části výzkumu jsme hodnotili rozdíl aktivit při expozici autobiografickému scénáři ve srovnání s klidovým stavem u pacientů oproti rozdílu při vystavení všeobecné úzkosti proti klidovému stavu u zdravých kontrol. Ve srovnání se zdravými kontrolami došlo k nárůstu pomalých aktivit delta, theta a alfa-1 aktivity. Nárůst delta aktivity byl zaznamenán v oblasti parietálního, temporálního laloku, okcipitálního laloku a frontálního laloku, dále v limbické oblasti a sub-gyrálně. Maximální hodnoty t byly nalezeny v oblasti inferiorního temporálního gyru (Obrázek 9) (Tabulka 2).

Obrázek 9. Voxel-wise statistická non-parametrická mapa (SnPM) sLORETA zobrazení pacientů v průběhu povšechně zúskostňujícímu scénáři mínus klidová aktivita ve srovnání se zdravých kontrolami v průběhu vystavení povšechně zúzkostňujícímu scénáři minus klidový stav na hladině statistické významnosti 0,05 po korekci pro mnohočetné srovnání. Žlutá/červená barva označují zvýšené zastoupení delta aktivit (červená pro p<0,1 a žlutá pro p<0,05). Strukturální anatomie je označená ve stupních šedi (A – anterior, S – superior, P – posterior, L – levá, R – pravá).



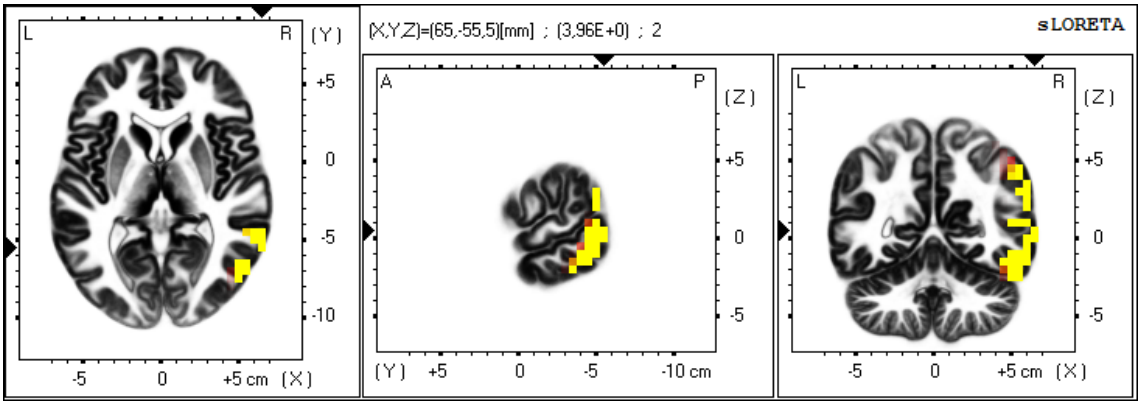
Tabulka 2. Počet a lokalizace nárůstu delta aktivity v průběhu expozice povšechně zúzkostňujícímu scénáři, srovnání pacientů a zdravých kontrol (p≤0,05)

Anatomická lokalizace		**Brodmannova area**	**Počet voxelů**
Parietalní lalok	Inferior Parietal Lobule	40	245
	Precuneus	7	228
	Postcentral Gyrus	7	142
	Superior Parietal Lobule	7	134
	Supramarginal Gyrus	40	37
	Angular Gyrus	39	18
	Sub-gyral	7	11
	Paracentral Lobule	4	7
Temporalní lalok	Middle Temporal Gyrus	39	164
	Fusiform Gyrus	19	141
	Superior Temporal Gyrus	39	91

	Inferior Temporal Gyrus	19	58
	Supramarginal Gyrus	40	15
	Angular Gyrus	39	8
	Sub-Gyral	37	7
	Transverse Temporal Gyrus	41	2
Okcipitální lalok	Middle Occipital Gyrus	19	84
	Cuneus	19	70
	Lingual Gyrus	18	46
	Fusiform Gyrus	19	32
	Inferior Occipital Gyrus	18	19
	Superior Occipital Gyrus	19	15
	Precuneus	31	7
	Parahippocampal Gyrus	37	1
Frontální lalok	Superior Frontal Gyrus	6	94
	Medial Frontal Gyrus	6	85
	Paracentral Lobule	5	68
	Postcentral Gyrus	3	6
Limbická oblast	Parahippocampal Gyrus	37	138
	Cingulate Gyrus	31	7
	Posterior Cingulate	30	5
	Uncus	20	3
	Sub-Gyral	31	2
	Precuneus	31	2
Sub-lobární oblast	Insula	13	11

V oblasti theta aktivity jsme nalezli nárůst EEG aktivity v temporální, parietálním a okcipitálním laloku. Maximální t hodnoty byly zaznamenány v oblasti inferiorního temporálního gyru (Obrázek 10) (Tabulka 3).

Obrázek 10. Voxel-wise statistická non-parametrická mapa (SnPM) sLORETA zobrazení pacientů v průběhu povšechně zúskostňujícímu scénáři mínus klidová aktivita ve srovnání se zdravých kontrolami v průběhu vystavení povšechně zúzkostňujícímu scénáři minus klidový stav na hladině statistické významnosti 0,05 po korekci pro mnohočetné srovnání. Žlutá/červená barva označují zvýšené zastoupení theta aktivit (červená pro p<0,1 a žlutá pro p<0,05). Strukturální anatomie je označená ve stupních šedi (A – anterior, S – superior, P – posterior, L – levá, R – pravá).



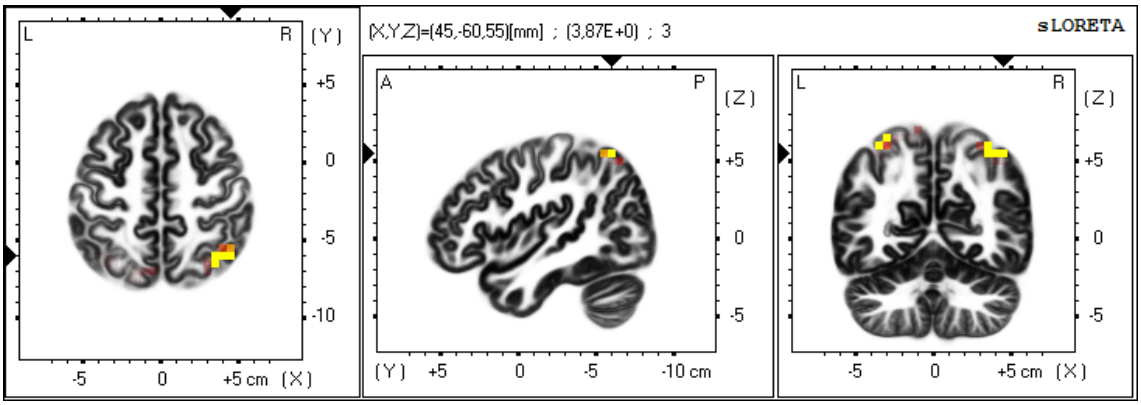
Tabulka 3. Počet a lokalizace nárůstu theta aktivity v průběhu expozice povšechně zúzkostňujícímu scénáři, srovnání pacientů a zdravých kontrol (p≤0,05)

Anatomická lokalizace		**Brodmannova area**	**Počet voxelů**
Temporální lalok	Middle Temporal Gyrus	21	46
	Inferior Temporal Gyrus	37	23
	Superior Temporal Gyrus	22	18
	Fusiform Gyrus	37	15
	Supramarginal Gyrus	40	3
	Sub-Gyral	37	2

Okcipitální lalok	Middle Occipital Gyrus	19	15
	Inferior Occipital Gyrus	18	3
	Fusiform Gyrus	19	3
Parietální lalok	Inferior Parietal Lobule	40	12
	Supramarginal Gyrus	40	5
	Superior Parietal Lobule	7	3
	Angular Gyrus	39	1

Nárůst byl zaznamenán také v oblasti pásma alfa-1 a to v oblasti parietálního laloku, s maximálními hodnotami t v inferiorním parietálním lobulu (Obrázek 11) (Tabulka 4).

Obrázek 11. Voxel-wise statistická non-parametrická mapa (SnPM) sLORETA zobrazení pacientů v průběhu povšechně zúskostňujícímu scénáři mínus klidová aktivita ve srovnání se zdravých kontrolami v průběhu vystavení povšechně zúzkostňujícímu scénáři minus klidový stav na hladině statistické významnosti 0,05 po korekci pro mnohočetné srovnání. Žlutá/červená barva označují zvýšené zastoupení alfa-1 aktivit (červená pro p<0,1 a žlutá pro p<0,05). Strukturální anatomie je označená ve stupních šedi (A – anterior, S – superior, P – posterior, L – levá, R – pravá).

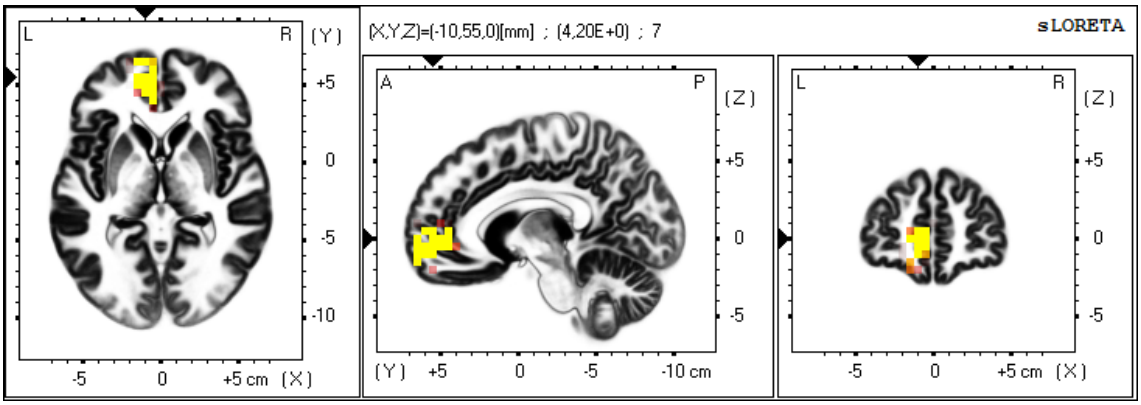


Tabulka 4. Počet a lokalizace nárůstu alfa-1 aktivity v průběhu expozice povšechně zúzkostňujícímu scénáři, srovnání pacientů a zdravých kontrol (p≤0,05).

Anatomická lokalizace		**Brodmannova area**	**Počet voxelů**
Parietalní lalok	Inferior Parietal Lobule	40	2
	Superior Parietal Lobule	7	6

V poslední části výzkumu jsme zkoumali rozdíly v mozkové aktivitě u pacientů v průběhu expozice specifickému scénáři (který odpovídá jeho obsesím) ve srovnání s klidovým stavem. Srovnání ukázalo nárůst beta-3 aktivity v oblasti frontálního laloku a v limbické oblasti (Obrázek 12) (Tabulka 5).

Obrázek 12. Voxel-wise statistická non-parametrická mapa (SnPM) sLORETA zobrazení pacientů v průběhu expozice specifickému scénáři ve srování s klidovým stavem na hladině statistické významnosti 0,05 po korekci pro mnohočetné srovnání. Žlutá/červená barva označují zvýšené zastoupení beta-3 aktivit (červená pro p<0,1 a žlutá pro p<0,05). Strukturální anatomie je označená ve stupních šedi (A – anterior, S – superior, P – posterior, L – levá, R – pravá).



Tabulka 5. Počet a lokalizace nárůstu beta-3 aktivity v průběhu expozice povšechně zúzkostňujícímu scénáři, srovnání pacientů a zdravých kontrol ($p \leq 0,05$).

Anatomical localization		**Brodmann area**	**Number of voxels**
Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus	10	17
	Superior Frontal Gyrus	10	11
Limbic Lobe	Anterior Cingulate	10	10

Při srovnání signálů získaných u pacientů v průběhu expozice povšechně zúzkostňujícímu scénáři a specifickému scénáři nebyl nalezen statisticky významný rozdíl.

Naše výsledky ukazují, že pacienti trpící OCD aktivují v průběhu expozice povšechně zúzkostňujícímu scénáři jiné mozkové struktury než zdravé kontroly. Při vystavení autobiografického scénáře došlo ke změnám v oblastech spojených neurobiologickou podstatou OCD. Tento nález je originální a dosud jej nikdo nepopsal.

HRV

Úzkostné poruchy, zejména panická porucha, se zpravidla projevují dominantními tělesnými příznaky, jako je bušení srdce, hyperventilace, třes, závratě, nauzea a další (APA 2013). Tyto příznaky přicházejí na pacienta náhle, nečekaně, jako z čistého nebe a děsí jej. Protože je pokládá za tělesné onemocnění, většinou si volá pohotovost a odebírá se na oddělení urgentního příjmu (Roy-Byrne et al. 2005). Jeho tělesným projevům často nerozumí ani lékaři, kteří ho vyšetřují. Přenos zpracování informací z mozku na tělesné fungování je z velké části zprostředkován autonomním nervovým systémem (Cohen et al. 2000).

Funkci autonomního nervového systému je možno monitorovat pomocí HRT (Heart rate variability (Cohen et al. 2000, Prasko et al. 2011). Pomocí čidel je měřená pulzová vlna a software provádí spektrální analýzu R-R intervalů srdeční frekvence. Výsledkem Fourierovy transformace těchto intervalů je informace o zastoupení tří frekvenčních pásem - dvou pomalých (LF – low frequency a VLC – very low frequency) a jednoho rychlého frekvenčního pásma (HF – high frequency). U pacientů s panickou poruchou byla opakovaně prokázána snížená variabilita srdeční frekvence (Tak et al. 2009, Garakani et al. 2009). Nízká variabilita srdeční frekvence stojí pravděpodobně za řadou kardiovaskulárních problémů, které nacházíme následně u pacientů s panickou poruchou. Dlouhodobým následkem může být hypertenze a zvýšené riziko náhlé smrti na infarkt myokardu (Yeragani et al. 1997, Gorman et al. 2000b).

U pacientů trpících panickou poruchou se nám podařilo prokázat sníženou variabilitu srdeční frekvence při provádění ortostatického testu ve srovnání se zdravými kontrolami. V průběhu tohoto testu je pacient vyzván k tomu, aby 5 minut stál ve vzpřímené pozici, poté si na 5 minut lehl na lůžko a následně opět 5 minut stál (Praško et al. 2010, Diveky et al. 2012). Tento manévr slouží k testování schopnosti autonomního nervového systému reagovat na zátěž. Statisticky významné změny byly zaznamenány zejména v průběhu druhé pozice (a to ve všech třech komponentách) tak ve třetí pozici (LF a HF) (Prasko et al. 2011). Jak ukázala jiná studie prováděná na našem pracovišti, regulace srdeční frekvence měla po 6 týdenní komplexní terapii tendenci k úpravě. Ke statisticky významným změnám došlo v oblasti VLF a LF pásma v průběhu druhé pozice. Tento nález lze interpretovat jako zlepšení aktivity sympatického nervového systému a tím i zlepšení schopnosti organismu reagovat na ortostatickou zátěž. Dalším výsledkem byl prokázání statisticky významného rozdílu v poměru VLF+LH/ HF pásem v průběhu třetí pozice. Po terapii došlo k poklesu tohoto poměru, což lze interpretovat jako zvýšení podílu parasympatiku při změně pozice do lehu (Diveky et al. 2013).

Funkční magnetická rezonance

Přestože příznaky se často projeví tělesně na periferii, impulz k panickému záchvatu začíná v mozku (Bystrisky et al. 2001). Funkční magnetická resonance (fMRI) znamenala velký posun při zkoumání neurobiologie psychických onemocnění (Maddock et al. 2002). Umožňuje sledování aktivity v průběhu stimulace různými podněty, při zadávání úkolů, vystavení různých zvuků, obrazů, apod. Zároveň odpadla nevýhoda vystavování pacientů záření. fMRI vychází z principu, že na základě změny oxygenace krve a lokálního krevního průtoku je možné nepřímo detekovat části mozku, které jsou v průběhu konkrétní stimulace aktivovány (Bystrisky et al. 2001). U pacientů s panickou poruchou byly, podobně jako v PET studiích, nalezeny změny v inferiorním frontálním kortexu, hipokampalně, v oblasti předního a zadního cingula, v orbitofrontálním kortexu, v oblasti putamen a amygdaly (Bystrisky et al. 2001, Pfleiderer et al. 2007, Marchand et al 2009, Maddock et al. 2002). Pomocí fMRI byla také sledován efekt kognitivně-behaviorální terapie. Ve dvou studiích se podařilo prokázat úpravu abnormálně hyperaktivované amygdaly a hippokampu, hypoaktivního prefrontálního kortexu a inferiorního frontálního gyru při expozici zúzkostňujícímu stimulu (Beutel et al. 2010, Kircher et al. 2013).

Ve studii prováděné na našem pracovišti (Grambal et al. 2015) jsme využili funkční magnetickou rezonanci při hledání prediktorů úspěšnosti KBT. U pacientů s dobrou odpovědí na KBT byla na počátku vyšší reaktivní odpověď na zúzkostňující podněty v oblasti pravé amygdaly. Jako negativní prediktor se ukázala být hyperaktivita v Brodmanových areách 45 a 46 (levý dorsolaterální prefrontální kortex). Také se podařilo replikovat nálezy Beutela et al. (2010) a prokázali snížení hyperaktivity amygdaly při expozici zúzkostňujícím podnětům po úspěšné kognitivně-behaviorální terapii.

Závěr

Hlavní směr mého bádání se věnoval hledání dílků skládačky pro komplexní porozumění pacientů s úzkostnými poruchami. V této oblasti se mi podařilo publikovat řadu originálních výzkumných prací.

Při zkoumání sociálních faktorů spojených s úzkostnými poruchami se nám při našich výzkumech podařilo nalézt souvislost mezi kvalitou odpovědi na komplexní psychoterapeutický program a partnerstvím u pacientů s panickou poruchou. Ti pacienti, kteří žili v partnerství, dosahovali menšího poklesu v BAI. Post-hoc analýza posledních a předposledních skóre skupiny pacientů žijících v manželství vs. žijící mimo manželství ukázala opačný vývoj ve skóre. Tedy pacienti žijící v manželství se zlepšovali srovnatelně jako žijící mimo, nicméně s blížícím se koncem programu (poslední 2 týdny) se naopak jejich stav (hodnoceno pomocí BAI) zhoršoval. O příčinách tohoto výsledku lze pouze spekulovat. Důvodem může být např. zvýšený stres v domácím prostředí, vyšší nároky nebo větší obavy ze selhání.

Dalším zkoumaným faktorem byla kvalita života. Naše práce ukázaly, že mezi jednotlivými skupinami pacientů trpících úzkostnými poruchami nebyl v celkovém skóre dotazníku Q-LES-Q statisticky významný rozdíl. Tento se ukázal až při hodnocení jednotlivých domén dotazníku a to konkrétně v subškále „Domácnost“. V této položce dosahovali pacienti trpící generalizovanou úzkostnou poruchou statisticky významně nižšího skóre než ostatní pacienti. Důvodem tohoto poklesu u této skupiny pacientů může být jejich snížené sociální fungování. Tito pacienti bývají často nadměrně kritičtí, hašteřiví, obtížně si udržují vztahy a soužití s nimi může být obtížné. Dalším zajímavým nálezem bylo to, že přítomnost komorbidní poruchy osobnosti, která já obecně považována za závažnou komorbiditu, neovlivňuje kvalitu života těchto pacientů. Zdá se, že úzkost jako taková má na subjektivně vnímanou kvalitu života vyšší dopad než maladaptivní vnímání sebe a okolí, jak to spatřujeme u poruch osobnosti.

Při zkoumání psychologických faktorů jsme se zaměřili zejména na sebestigmatizaci. Jak se ukázalo, tento fenomén ovlivňuje nejen farmakoterapii, ale hraje významnou roli i při úspěšnosti psychoterapie. A není přítomný pouze u pacientů trpících závažnými duševními chorobami, mezi které se řadí například schizofrenie a bipolární afektivní porucha, ale je srovnatelný i u pacientů s úzkostnými poruchami. Míra sebe-stigmatizace má významnou souvislost s tíží úzkostné symptomatiky.

Důležitým faktorem, který ovlivňuje úspěšnost komplexní terapie, se ukázala být disociace. Tento zajímavý fenomén měl u pacientů s panickou poruchou také souvislost s nižší variabilitou srdečního tepu. Disociace má negativní vliv na schopnost organizmu přizpůsobit se změně pozice. Na míru disociace jsme se zaměřili i u pacientů trpících OCD. Překvapivě při srovnání se zdravými kontrolami byla jejích míra disociace nižší. Dle očekávání se podařilo prokázat souvislost mezi tíží úzkostné symptomatiky a mírou disociace.

Z osobnostních charakteristik se u pacientů s úzkostnými poruchami ukázali být zásadní rys vyhýbání se ohrožení, odolnost a sebeřízení. Nadměrné vyhýbání se, nedostatečná odolnost a malé míra sebeřízení byli spojeny s nižší odpovědí na komplexní terapii. Naopak pozitivně její efekt ovlivňuje míra naděje.

Další naše práce se zabývaly biologickými faktory úzkostných poruch. Zaměřili jsme se na zkoumání variability nervového systému, elektroencefalografického signálu a obrazů magnetické rezonance. Pomocí EEG se nám sice nepodařilo nalézl prediktor odpovědi na terapii, ve skupině respondérů došlo ke změně mozkové aktivity v oblasti alfa-2 pásma v okcipitálních lalocích a posteriorním cingulu. EEG nálezy pacientů trpících OCD ukázali souvislost mezi kogntiviním deficitem a nárůstem pomalých aktivti delta, theta ve frontálních oblastech. Unikátní práce zkoumala rozdílnost EEG signálu v průběhu expozice povšechně zúzkostňujícímu scénáři a specifickému scénáři, který navozoval úzkost související s OCD. Oproti očekávání se ukázalo, že v průběhu expozice povšechně zúzkostňujícího scénáře existuje rozdíl mezi pacienty a zdravými kontrolami. Ve srovnání se zdravými kontrolami došlo k nárůstu pomalých

aktivit delta, theta, a alfa-1 aktivity, s maximi v temporálním a parietálním laloku. V průběhu expozice specifickému scénáři došlo naopak k nárustu rychlé beta-3 aktivity v oblasti frontálního laloku.

Ani metoda HRV se neukázala být platnou při hledání prediktoru terapeutické odpovědi u pacientů s úzkostnými poruchami. Prokázali jsme však rozdíl variability v průběhu ortostatického testu v průběhu druhé a třetí pozice (stoj a leh). Dále jsme nalezli statisticky významou změnu variability po 6 týdenním psychoterapeutickém programu. I když variabilita na konci terapie nebyla srovnatelná se zdravými kontrolami, blížila se jim víc než na počátku terapie.

Při hledání prediktoru terapeutické odpovědi byla úspěšná metoda funkční magnetické rezonance. U pacientů s panickou poruchou, kteří odpověděli na psychoterapeutický program, byla na počátku terapie vyšší reaktivní odpověd pravé amygdaly na zúzkostňující podněty. Naopak negativním prediktorem se úkázala být hyperaktivita v Brodmanových areách 45 a 46.

Literatura

Abramowitz JS, Whiteside S, Lynam D, Kalsy S. Is thought-action fusion specific to obsessive-compulsive disorder?: a mediating role of negative affect. Behav Res Ther. 2003;41(9):1069-1079.

American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., (Text rev.), Washigton, DC, 2000.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washigton, DC, 2013.

Amrhein C, Hengmith S, Maragkos M, Hennig-Fast K. Neuropsychological characteristics of highly dissociative healthy individuals. J Trauma Dissociation. 2008;9(4):525-542.

Archer T, Oscar-Berman M, Blum K, Gold M. Epigenetic Modulation of Mood Disorders. J Genet Syndr Gene Ther. 2013;4(120). pii: 1000120.

Aue T, Okon-Singer H. Expectancy biases in fear and anxiety and their link to biases in attention. Clin Psychol Rev. 2015;42:83-95.

Aznar S, Hervig Mel-S. The 5-HT2A serotonin receptor in executive function: Implications for neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. Neurosci Biobehav Rev. 2016;64:63-82.

Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM: Executive functions in obsessive–compulsive disorder: state or trait deficits? Aust N Z J Psychiatry 2006;40:1031–1038.

Brakoulias V, Tsalamanios E. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder (OCD): predicting response and moving beyond serotonin re-uptake inhibitors. Expert Opin Pharmacother. 2016;28:1-3.

Barloon TJ, Noyes R Jr. Charles Darwin and panic disorder. JAMA. 1997;277(2):138-41.

Beck AT, Steer RA. Beck Anxiety Inventory Manual. San Antonio: The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, Inc. 1990.

Benatti B, Camuri G, Dell'Osso B, Cremaschi L, Sembira E, Palazzo C, Oldani L, Dobrea C, Arici C, Primavera D, Carpiniello B, Castellano F, Carrà G, Clerici M, Baldwin DS, Altamura AC. Which factors influence onset and latency to treatment in generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder? Int Clin Psychopharmacol. 2016;31(6):347-352.

Beutel ME, Stark R, Pan H, Silbersweig D, Dietrich S. Changes of brain activation pre- post short-term psychodynamic inpatient psychotherapy: an fMRI study of panic disorder patients. Psychiatry Res. 2010;184(2):96-104.

Bible, překlad 21 století. Vedoucí projektu: Alexandr Flek, B.A., M.Th. Vydal BIBLION, o. s., © 2009

Bocchio M, McHugh SB, Bannerman DM, Sharp T, Capogna M. Serotonin, Amygdala and Fear: Assembling the Puzzle. Front Neural Circuits. 2016 Apr 5;10:24.

Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, Batelaan NM. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. Br J Gen Pract. 2016;66(651):e708-719.

Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. Nat Protoc. 2006;1(5):2277-81.

Browne S, Roe M, Lane A, Gervin M, Morris M, Kinsella A, et al. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. Acta Psychiatr Scand. 1996;94:118-124.

Bucci P, Mucci A, Volpe U, Merlotti E, Galderisi S, Maj M. Executive hypercontrol in obsessive-compulsive disorder: electrophysiological and neuropsychological indices. Clin Neurophysiol. 2004;115(6):1340-8.

Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Bunevicius R. Diagnostic accuracy of self-rating scales for screening of depression in coronary artery disease patients. J Psychosom Res. 2012;72(1):22-25.

Burton R. The Anatomy of Melancholy, What it is: With all the Kinds, Causes, Symptomes, Prognostickes, and Several Cures of it. In Three Maine Partitions with their several Sections, Members, and Subsections. Philosophically, Medicinally, Historically, Opened and Cut Up) is a book by Robert Burton, first published in 1621. http://bookforum.com/archive/fall_01/monahan.html.

Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, Sabb FW, Craske MG, Bookheimer SY. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. Neuroreport 2001;12(18):3953 – 3957.

Camuri G, Oldani L, Dell'Osso B, Benatti B, Lietti L, Palazzo C, Altamura AC. Prevalence and disability of comorbid social phobia and obsessive-compulsive disorder in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder. Int J Psychiatry Clin Pract. 2014;18(4):248-254.

Candilis PJ, McLean RY, Otto MW, Manfro GG, Worthington JJ 3rd, Penava SJ, Marzol PC, Pollack MH. Quality of life in patients with panic disorder. J Nerv Ment Dis. 1999;187(7):429-434.

Carrera M, Herrán A, Ayuso-Mateos JL, Sierra-Biddle D, Ramírez ML, Ayestarán A, Hoyuela F, Rodríguez-Cabo B, Vázquez-Barquero JL. Quality of life in early phases of panic disorder: predictive factors. J Affect Disord. 2006;94(1-3):127-134.

Cavedini P, Gorini A, Bellodi L: Understanding obsessive–compulsive disorder: focus on decision making. Neuropsychol Rev. 2006;16(1):3–15.

Cinculová A, Kamarádová D, Ocisková M, Praško J, Látalová K, Vrbová K, Kubínek R, Mainerová B, Ticháčková A. Sebestigmatizace, adherence k léčbě a vysazování medikace u úzkostných poruch – průřezová studie. Čes a slov Psychiatr. 2015;111(1): 7 -13.

Clement S, Lassman F, Barley E, Evans-Lacko S, Williams P, Yamaguchi S, Slade M, Rüsch N, Thornicroft G. Mass media interventions for reducing mental health-related stigma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(7):CD009453.

Coan JA, Allen JJB. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. Biological Psychology 2004;67:7-49.

Cohen LJ, Hollander E, DeCaria CM, Stein DJ, Simeon D, Liebowitz MR, Aronowitz BR. Specificity of neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder: a comparison with social phobic and normal control subjects. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1996;8(1):82-5.

Cohen H, Benjamin J, Geva AB, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. Psychiatry Res. 2000;96(1):1-13.

Coluccia A, Fagiolini A, Ferretti F, Pozza A, Costoloni G, Bolognesi S, Goracci A. Adult obsessive-compulsive disorder and quality of life outcomes: A systematic review and meta-analysis. Asian J Psychiatr. 2016;22:41-52.

Coplan JD, Lydiard RB. Brain circuits in panic disorder. Biol Psychiatry 1998a;44:1264-1276.

Coplan JD, Lydiard BR. The Neurobiology of Anxiety Disorders. Brain Circuits in Panic Disorder. Biological Psychiatry 1998b; 44: 1264 – 1276.

Corrigan PW, Rafacz J, Rüsch N. Examining a progressive model of self-stigma and its impact on people with serious mental illness. Psychiatry Res 2011;189(3):339–343.

Cramer V, Torgersen S, Kringlen E. Personality disorders and quality of life. A population study. Compr Psychiatry. 2006;47(3):178-84.

Crisp A, Gelder M, Goddard E, Meltzer H. Stigmatization of people with mental illnesses: a follow-up study within the Changing Minds campaign of the Royal College of Psychiatrists. World Psychiatry. 2005;4(2):106-113.

Darwin Ch. O vzniku druhů přírodním výběrem (překlad Hadáč E, Hadáčová A). Academia 2007

Deckersbach T, Otto MW, Savage CR, Baer L, Jenike MA. The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. Psychother Psychosom. 2000;69(2):101-7.

de Lima Osório F, Crippa JA, Loureiro SR. Further psychometric study of the Beck Anxiety Inventory including factorial analysis and social anxiety disorder screening. Int J Psychiatry Clin Pract. 2011;15(4):255-262.

Dell'Osso B, Camuri G, Benatti B, Buoli M, Altamura AC. Differences in latency to first pharmacological treatment (duration of untreated illness) in anxiety disorders: a study on patients with panic disorder, generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. Early Interv Psychiatry. 2013;7(4):374-380.

Diseth TH. Dissociation in children and adolescents as reaction to trauma--an overview of conceptual issues and neurobiological factors. Nord J Psychiatry. 2005;59(2):79-91.

Diveky T, Prasko J, Latalova K, Grambal A, Kamaradova D, Silhan P, Obereigneru R, Salinger J, Opavsky J, Tonhajzerova I. Heart rate variability spectral analysis in patients with panic disorder compare to healthy controls. Neuroendocrinology Letters. 2012;33(2):156-166.

Diveky T, Prasko J, Kamaradova D, Grambal A, Latalova K, Silhan P, Obereigneru R, Salinger J, Opavsky J, Tonhajzerova I. Comparison of heart rate variability in patient with panic disorder during cognitive behavioral therapy program. Psychiatria Danubina. 2013;25(1):62-67.

Dorahy MJ, van der Hart O. Fable or fact?: did Janet really come to repudiate his dissociation theory? J Trauma Dissociation. 2006;7(2):29-37.

Doron G, Szepsenwol O. Partner-focused obsessions and self-esteem: An experimental investigation. J Behav Ther Exp Psychiatry. 2015;49(Pt B):173-179.

Dos Santos LF, Loureiro SR, Crippa JA, de Lima Osório F. Adaptation and initial psychometric study of the self-report version of Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS-SR). Int J Psychiatry Clin Pract. 2013;17(2):139-143.

Dragomirecká E, Škoda C: Měření kvality života v sociální psychiatrii. Česká a slovenská psychiatrie 1997; 93(8): 423- 432.

East D. Health and wealth: goals of the New Orleans public health movement, 1879-84. La Hist. 1968:245-275.

Ennis E, O'Neill S, Murphy S, Bunting B. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the Northern Ireland study of health and stress. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2016(12). PubMed PMID: 27517674.

Esler M, Eikelis N, Schlaich M, Lambert G, Alvarenga M, Kaye D, El-Osta A, Guo L, Barton D, Pier C, Brenchley C, Dawood T, Jennings G, Lambert E. Human sympathetic nerve biology: parallel influences of stress and epigenetics in essential hypertension and panic disorder. Ann N Y Acad Sci. 2008;1148: 338–348.

Eustis EH, Hayes-Skelton SA, Roemer L, Orsillo SM. Reductions in experiential avoidance as a mediator of change in symptom outcome and quality of life in acceptance-based behavior therapy and applied relaxation for generalized anxiety disorder. Behav Res Ther. 2016;87:188-195.

Faravelli C, Paterniti S, Scarpato A: 5-year prospective, naturalistic follow-up study of panic disorder. Comprehensive Psychiatry 1995;36(4):271-277.

Fendt M, Fanselow MS, Koch M: Lesions of the dorsal hippocampus block trace fear conditioned potentiation of startle. Behav Neurosci 2005;119:834–838.

Feng HP, Chien WC, Cheng WT, Chung CH, Cheng SM, Tzeng WC. Risk of anxiety and depressive disorders in patients with myocardial infarction: A nationwide population based cohort study. Medicine (Baltimore). 2016 Aug;95(34):e4464.

Fenger MM, Gade A, Adams KH, Hansen ES, Bolwig TG, Knudsen GM: Cognitive deficits in obsessive–compulsive disorder on tests of frontal lobe functions. Nord J Psychiatry 2005;59(1):39–44.

Feinstein JS, Buzza C, Hurlemann R, et al . Fear and panic in humans with bilateral amygdala damage. Nat Neurosci 20013;16(3): 270–272.

Fineberg NA, Day GA, de Koenigswarter N, Reghunandanan S, Kolli S, Jefferies-Sewell K, Hranov G, Laws KR. The neuropsychology of obsessive-compulsive personality disorder: a new analysis. CNS Spectr. 2015;20(5):490-499.

Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Ribeiro P, Piedade RA, Versiani M. Low-resolution electromagnetic tomography and treatment response in obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2006;9(1):89-94.

Fonzo GA, Ramsawh HJ, Flagan TM, Simmons AN, Sullivan SG, Allard CB, Paulus MP, Stein MB. Early life stress and the anxious brain: evidence for a neural mechanism linking childhood emotional maltreatment to anxiety in adulthood. Psychol Med. 2016;46(5):1037-1054.

Fortney JC, Curran GM, Hunt JB, Cheney AM, Lu L, Valenstein M, Eisenberg D. Prevalence of probable mental disorders and help-seeking behaviors among veteran and non-veteran community college students. Gen Hosp Psychiatry. 2016;38:99-104.

Freud S. Nová řada přednášek k úvodu do psychoanalýzy, in Vybrané spisy I, Praha, Státní zdravotnické nakladatelství 1969.

Garakani A, Martinez JM, Aaronson CJ, Voustianiouk A, Kaufmann H, Gorman JM. Effect of Medication and Psychotherapy on Heart Rate Variability in Panic Disorder. Depression and Anxiety 2009;26: 251 – 258.

Gill JS, Beevers DG. Hypertension and wellbeing. Br Med J (Clin Res Ed). 1983; 287(6404):1490-1.

Goddard AW, Charney DS. Toward an integrated neurobiology of panic disorder. J Clin Psychiatry. 1997;58(2):4–11

Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, de Graaf R, Wittchen HU. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. Eur Neuropsychopharmacol. 2005;15(4):435-43.

Goffman E. Stigma. Poznámky o způsobech zvládání narušené identity. Praha: Slon; 2003.

Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AF, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. Am J Psychiatry. 1989;146:148–161.

Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. Am J Psychiatry. 2000a;157:493–505.

Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. Am Heart J 2000b;140:577–583.

Grambal A, Prasko J, Kamaradova D, Latalova K, Holubova M, Marackova M, Ociskova M, Slepecky M. Self-stigma in borderline personality disorder - cross-sectional comparison with schizophrenia spectrum disorder, major depressive disorder, and anxiety disorders. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:2439-2448.

Grambal A, Prasko J, Kamaradova D, Latalova K, Holubova M, Marackova M, Ociskova M, Slepecky M. Self-stigma in borderline personality disorder - cross-sectional comparison with schizophrenia spectrum disorder, major depressive disorder, and anxiety disorders. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:2439-2448.

Grambal A, Tüdös Z, Hok P, Kamaradova D, Diveky T, Hlustik P, Prasko J. Predictors of poor treatment response to additional CBT in real panic disorder patients: The role of DLPF, orbitofrontal cortex, parietal lobule, frontal eye field and amygdala in PD. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36(3): 101–113

Grassi G, Pallanti S, Righi L, Figee M, Mantione M, Denys D, Piccagliani D, Rossi A, Stratta P. Think twice: Impulsivity and decision making in obsessive-compulsive disorder. J Behav Addict. 2015;4(4):263-272.

Grillon C: Anxiety disorders. Psychophysiological aspects. In Hales RE, Yudofsky SC & Gabbard GO (eds): Textbook of Psychiatry. American Psychiatric Publishing 2008.

Grove G, Coplan JD, Hollander E: The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997;9:198-207.

Gruner P, Pittenger C. Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. Neuroscience. 2016. pii: S0306-4522(16)30335-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.07.030.

Guy W (ed.): ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Rockville, U.S. DHEW; 1976.

Hajda M, Kamaradova D, Latalova K, et al. Self-stigma, treatment adherence, and medication discontinuation in patients with bipolar disorders in remission – a cross-sectional study. Act Nerv Super Rediviva. 2015; 57(1–2):6–11.

Hajda M, Prasko J, Latalova K, Hruby R, Ociskova M, Holubova M, Kamaradova D, Mainerova B. Unmet needs of bipolar disorder patients. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016; 12:1561-1570.

Heath J, Lehman E, Saunders EF, Craig T. Anxiety and depression in adults with primary immunodeficiency: How much do these patients experience and how much do they attribute to their primary immunodeficiency? Allergy Asthma Proc. 2016;37(5):409-415.

Hollander E. Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRIs. Br J Psychiatry Suppl. 1998;(35):7-12.

Hollander E, Doernberg E, Shavitt R, Waterman RJ, Soreni N, Veltman DJ, Sahakian BJ, Fineberg NA. The cost and impact of compulsivity: A research perspective. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(5):800-809.

Holubova M, Prasko J, Hruby R, Kamaradova D, Ociskova M, Latalova K, Grambal A. Coping strategies and quality of life in schizophrenia: cross-sectional study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015 Dec 10;11:3041-3048.

Holubova M, Prasko J, Hruby R, Latalova K, Kamaradova D, Marackova M, Slepecky M, Gubova T. Coping strategies and self-stigma in patients with schizophrenia-spectrum disorders. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1151-1158.

Hoy S. The garbage disposer, the public health, and the good life. Technol Cult. 1985;26(4):758-84.

Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29(3):399-419.

Charney DS, Heninger GR, Breier A.: Noradrenergic function in panic anxiety: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1984;41:751–763.

Insel TR, Mueller EA, Alterman I, Linnoila M, Murphy DL. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? Biol Psychiatry. 1985;20(11):1174-88.

Ischebeck M1, Endrass T, Simon D, Kathmann N. Altered frontal EEG asymmetry in obsessive-compulsive disorder. Psychophysiology. 2014;51(7):596-601.

Jachuck SJ, Brierley H, Jachuck S, Willcox PM. The effect of hypotensive drugs on the quality of life. J R Coll Gen Pract. 1982;32(235):103-105.

Jané-Llopis E. Mental health promotion: concepts and strategies for reaching the population. Health Promot J Austr. 2007;18(3):191-197.

Kalk NJ, Nutt DJ, Lingford-Hughes AR. The role of central noradrenergic dysregulation in anxiety disorders: evidence from clinical studies. J Psychopharmacol. 2011;25(1):3-16.

Kamaradova D, Hajda M, Prasko J, Taborsky J, Grambal A, Latalova K, OciskovaM, Brunovsky M, Hlustik P. Cognitive deficits in patients with obsessive-compulsive disorder - electroencephalography correlates. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:1119-1225.

Kamarádová D, Praško J, Látalová K, Jelenová D, Mainerová B, Grambal A, Sigmundová Z. Terapeutická odezva na komplexní léčbu u pacientů se sociální fobií. Psychiatrie pro praxi. 2013a;14(4):122-127.

Kamarádová D, Praško J, Grambal A, Divéky T, Černá M, Šilhán P, Látalová K. Prediktory terapeutické odpovědi u pacientů s panickou poruchou identifikované pomocí demografických a klinických dat. Čes a slov Psychiat. 2013b;109(4):577–583.

Kamaradova D, Prasko J, Brunovsky M, Grambal A, Diveky T, Latalova K. What are the demographic and EEG differences between responding and non-responding panic disorder patients. Neuroendocrinology Letters. 2013c;34(2):162-171.

Kamaradova D, Prasko J, Diveky T, Grambal A, Latalova K, Silhan P, Tichackova A. Electroencephalography and Panic Disorder. Act Nerv Super Rediviva 2014;56(1–2):101–132.

Kamarádová D, Látalová K, Praško J, Cinculová A, Kubínek R, Mainerová B, Ocisková M, Šmoldasová J, Ticháčková A. Sebestigmatizace, adherence k léčbě a vysazování medikace u psychických poruch – průřezová studie. Psychiatrie. 2015a;19(4):126-134.

Kamaradova D, Prasko J, Latalova K, Panackova L, Svancara J, Grambal A, Sigmundova Z, Ociskova M, Bares V, Cakirpaloglu S, Jelenova D, Kasalova P, Kovacsova A, Vrbova K. Psychometric properties of the Czech version of the Beck Anxiety Inventory - comparison between diagnostic groups. Neuro Endocrinol Lett. 2015b;36(7):706-712.

Kamaradova D, Latalova K, Prasko J, Kubinek R, Vrbova K, Mainerova B, Cinculova A, Ociskova M, Holubova M, Smoldasova J, Tichackova A. Connection between self-stigma, adherence to treatment, and discontinuation of medication. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1289-1298.

Kamaradova D, Latalova K, Prasko J, Grambal A, Sigmundova Z, Kasalova P, Cakirpaloglu S. Minimal role of comorbid personality disorder on the quality of life in anxiety spectrum disorders. Neuroendocrinology Letters. – v recentním řízení.

Kang E, Choe AY, Kim B, Lee JY, Choi TK, Na HR, Lee SH. Serotonin Transporter and COMT Polymorphisms as Independent Predictors of Health-related Quality of Life in Patients with Panic Disorder. J Korean Med Sci. 2016;31(5):757-763.

Karacetin G, Bayoglu B, Cengiz M, Demir T, Kocabasoglu N, Uysal O, Bayar R, Balcioglu I. Serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase polymorphisms in panic disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012;36(1):5-10.

Karadag F, Oguzhanoglu NK, Kurt T, Oguzhanoglu A, Ateşci F, Ozdel O. Quantitative EEG analysis in obsessive compulsive disorder. Int J Neurosci. 2003;113(6):833-47

Kardiner A, Karush A, Ovesey L. A methodological study of Freudian theory: IV. The structural hypothesis, the problem of anxiety, and post-Freudian ego psychology. Journal of Nervous & Mental Disease. 1959;129(4):341-356.

Katzelnick DJ, Kobak KA, DeLeire T, Henk HJ, Greist JH, Davidson JR, Schneier FR, Stein MB, Helstad CP. Impact of generalized social anxiety disorder in managed care. Am J Psychiatry. 2001;158(12):1999-2007.

Keough ME, Porter E, Kredlow MA, Worthington JJ, Hoge EA, Pollack MH, Shear MK, Simon NM. Anchoring the Panic Disorder Severity Scale. Assessment. 2012;19(2):257-259.

Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. Archives of general psychiatry. *2006;*63(4):415-424.

Kim MS, Park SJ, Shin MS, Kwon JS. Neuropsychological profile in patients with obsessive-compulsive disorder over a period of 4-month treatment. J Psychiatr Res. 2002;36(4):257-65.

Kircher T, Arolt V, Jansen A, Pyka M, Reinhardt I, Kellermann T, Konrad C, Lueken U, Gloster AT, Gerlach AL, Ströhle A, Wittmann A, Pfleiderer B, Wittchen HU, Straube B. Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder. Biol Psychiatry. 2013 Jan 1;73(1):93-101.

Kjaergaard M, Arfwedson Wang CE, Waterloo K, Jorde R. A study of the psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II, the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale in a sample from a healthy population. Scand J Psychol. 2014;55(1):83-9. doi: 10.1111/sjop.12090.

Knott V, Bakish D, Lusk S, Barkely J. Relaxation-induced EEG alterations in panic disorder patients. J Anxiety Disord 1997;11:365-376.

Knott VJ, Bakish D, Lusk S, Barkely J, Perugini M. Quantitative EEG correlates of panic disorder. Psychiatry Res 1996;68:31-39.

Koo MS, Kim EJ, Roh D, Kim CH. Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. Expert Rev Neurother. 2010;10(2):275-90.

Koprivova J, Sos P, Prasko J. Analyza zdroju EEG pomoci standartizovane elektromagnetické tomografie (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou. Psychiatrie 2009;13:4.

Kopřivová J, Congedo M, Horáček J, Praško J, Raszka M, Brunovský M, Kohútová B, Höschl C. EEG source analysis in obsessive-compulsive disorder. Clin Neurophysiol. 2011;122(9):1735-43

Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, Franz B, Gamel N, Elliott M. Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66(3):353-359.

Kyrou I, Kollia N, Panagiotakos D, Georgousopoulou E, Chrysohoou C, Tsigos C, Randeva HS, Yannakoulia M, Stefanadis C, Papageorgiou C, Pitsavos C; ATTICA Study investigators.. Association of depression and anxiety status with 10-year cardiovascular disease incidence among apparently healthy Greek adults: The ATTICA Study. Eur J Prev Cardiol. 2016;26. pii: 2047487316670918.

Lam DC, Salkovskis PM. An experimental investigation of the impact of biological and psychological causal explanations on anxious and depressed patients' perception of a person with panic disorder. Behav Res Ther. 2007;45(2):405-411.

Latalova K, Prasko J, Diveky T, Kamaradova D, Velartova H. Cognitive dysfunction, dissociation and quality of life in bipolar affective disorders in remission. Psychiatr Danub. 2010;22(4):528-34.

Latalova K, Prasko J, Pastucha P, Grambal A, Kamaradova D, Diveky T, Jelenova D, Mainerova B, Vrbova K. Bipolar affective disorder and dissociation — comparison with healthy controls. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011; 155(2):181-186.

Latalova K, Prasko J, Kamaradova D, Ociskova M, Cinculova A, Grambal A, Kubinek R, Mainerova B, Smoldasova J, Tichackova A, Sigmundova Z. Self-stigma and suicidality in patients with neurotic spectrum disorder - a cross sectional study. Neuro Endocrinol Lett. 2014;35(6):474-480.

Lawrence NS, Wooderson S, Mataix-Cols D, David R, Speckens A, Phillips ML: Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive–compulsive disorder. Neuropsychology 2006;20(4):409–419.

Lezak, K., 1995. Neuropsychological Assessment. University Press, Oxford

Linden DE. Brain imaging and psychotherapy: methodological considerations and practical implications. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2008;258(Suppl 5):71-5.

Link BG, Phelan JC, Bresnahan M, Stueve A, Pescosolido BA. Public conceptions of mental illness: labels, causes, dangerousness, and social distance. Am J Public Health 1999; 89 (9): 1328-1333.

Livingston JD, Boyd JE. Correlates and consequences of internalized stigma for people living with mental illness: A systematic review and meta-analysis. Social Science & Medicine 2010;71:2150-2161.

Maddock RJ, Buonocore MH, Kile SJ, Garrett AS. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. Neuroreport. 2003;14(3):325-8.

Maniglio R. Child sexual abuse in the etiology of anxiety disorders: a systematic review of reviews. Trauma Violence Abuse. 2013;14(2):96-112.

Marazziti D, Dell'osso B, Catena Dell'Osso M, Consoli G, Del Debbio A, Mungai F, Vivarelli L, Albanese F, Piccinni A, Rucci P, Dell'Osso L. Romantic attachment in patients with mood and anxiety disorders. CNS Spectr. 2007;12(10):751-756.

Marchand K, Palis H, Oviedo-Joekes E. Patient Perceptions of Prejudice and Discrimination by Health Care Providers and its Relationship with Mental Disorders: Results from the 2012 Canadian Community Health-Mental Health Survey Data. Community Ment Health J. 2016;52(3):294-301.

Marchand WR, Lee JN, Healy L, Thatcher JW, Rashkin E, Starr J, Hsu E. An fMRI motor activation paradigm demonstrates abnormalities of putamen activation in females with panic disorder. J Affect Disord. 2009 Jul;116(1-2):121-5.

Mataix-Cols D, Junqué C, Sànchez-Turet M, Vallejo J, Verger K, Barrios M. Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive sample. Biol Psychiatry. 1999;45(7):898-904.

Mathew SJ, Price RB, Charney DS. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2008;148C(2):89-98.

McKinnon MC, Boyd JE, Frewen PA, Lanius UF, Jetly R, Richardson JD, Lanius RA. A review of the relation between dissociation, memory, executive functioning and social cognition in military members and civilians with neuropsychiatric conditions. Neuropsychologia. 2016;90:210-234.

Menzies L, Achard S, Chamberlain SR, Fineberg N, Chen CH, del Campo N, et al: Neurocognitive endophenotypes of obsessive–compulsive disorder. Brain 2007;130:3223–3236.

Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(3):525-49.

Millar D. A psychoanalytic view of Biblical myth. Int J Psychoanal. 2001;82(Pt 5):965-979.

Mössner R, Döring N, Scherag A, Schäfer H, Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H, Schulz E, Renner T, Wewetzer C, Warnke A, Lesch KP, Walitza S. Transmission disequilibrium analysis of the functional 5-HT3A receptor variant C178T in early-onset obsessive compulsive-disorder. J Psychopharmacol. 2007;21(8):833-6.

Müllerova H. Transcultural transmission and validation of the quality life questionnaire Q-LES-Q. (in Czech: Mezikulturní přenos a validace dotazníku kvality života Q-LES- Q.) Psychiatrie 2001; 5:80- 87.

Nakao T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshioka K, Tomita M, Nakagawa A: Duration effect on neuropsychological function and treatment response of OCD. Seishin Shinkeigaku Zasshi 2005; 107: 1286–1298.

Nieto SJ, Patriquin MA, Nielsen DA, Kosten TA. Don't worry; be informed about the epigenetics of anxiety. Pharmacol Biochem Behav. 2016;146-147:60-72.

Nijenhuis ER. Dissociation in the DSM-5: your view S'Il Vous Plaît, Docteur Janet? J Trauma Dissociation. 2014;15(3):245-253.

Oberbeck A, Stengler K, Steinberg H. [On the history of obsessive compulsive disorders: their place in the nosological classifications up to the beginning of the 20th century]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2013;81(12):706-714.

Ociskova M, Prasko J, Kamaradova D, Grambal A, Kasalova P, Sigmundova Z, Latalova K, Vrbova K. Coping strategies, hope, and treatment efficacy in pharmacoresistant inpatients with neurotic spectrum disorders. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015; 11: 1191-1201.

Ociskova M, Prasko J, Kamaradova D, Grambal A, Sigmundova Z. Individual correlates of self-stigma in patients with anxiety disorders with and without comorbiditis. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015;11:1767-1779.

Ociskova M, Prasko J, Kamaradova D. Relation between personality and slf-stigma in mixed neurotic spectrum and depressive disorders – cross sectional study. Act Nerv Super Rediviva. 2015;57(1-2):22-29.

Ociskova M, Prasko J, Latalova K, Kamaradova D, Grambal A. Psychological factors and treatment effectivness in resistant anxiety disorders in highly comorbid inpatients. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2016;12:1539-1551.

Ocisková M, Praško J, Dostálová L, Kamarádová D, Látalová K, Cinculová A, Kubínek R, Mainerová B, Vrbová K, Ticháčková A. Sebestigmatizace u psychiatrických pacientů – standartizace škály. Čes a slov Psychiat. 2014;110(6):301–310.

Ocisková M, Praško J, Látalová K, Kamarádová D, Grambal A, Sigmundová Z, Sedláčková Z. Internalizované stigma a efektivita farmakoterapie a psychoterapie u úzkostných poruch aporuch neurotického spektra. Česká a Slovenská Psychiatrie 2014;110(3):133-143.

Olbrich S, Olbrich H, Adamaszek M, Jahn I, Hegerl U, Stengler K. Altered EEG lagged coherence during rest in obsessive-compulsive disorder. Clin Neurophysiol. 2013;124(12):2421-30.

Olssøn I, Mykletun A, Dahl AA. Recognition and treatment recommendations for generalized anxiety disorder and major depressive episode: a cross-sectional study among general practitioners in norway. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2006;8(6):340-347.

Osman MP. Freud's Rat Man from the perspective of an early-life variant of the Oedipus complex. Psychoanal Q. 2009;78(3):765-790.

Otto MW. Normal and abnormal information processing. A neuropsychological perspective on obsessive compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am. 1992;15(4):825-848.

Paast N, Khosravi Z, Memari AH, Shayestehfar M, Arbabi M. Comparison of cognitive flexibility and planning ability in patients with obsessive compulsive disorder, patients with obsessive compulsive personality disorder, and healthy controls. Shanghai Arch Psychiatry. 2016;28(1):28-34.

Palmero-Soler E, Dolan K, Hadamschek V, Tass PA. swLORETA: a novel approach to robust source localization and synchronization tomography. Phys Med Biol. 2007;52(7):1783-800.

Papakostas YG, Eftychiadis A, Papakostas GI, Christodoulou GN. A historical inquiry into the appropriateness of the term "panic disorder". Hist Psychiatry. 2003;14(54 Pt 2):195-204.

Park HJ, Kim SK, Kang WS, Kim YJ, Cho AR, Park JK. Potential involvement of NET polymorphism in serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor response in panic disorder. Nord J Psychiatry. 2016;70(4):314-317.

Pascual-Marqui RD: Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002;24(D):5–12.

Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Bulloch AG, Charbonneau M, Gautam M, Moss P, Abbey S, Stuart H. Perceived Stigma among Recipients of Mental Health Care in the General Canadian Population. Can J Psychiatry. 2016;61(8):480-488.

Perkins AM, Arnone D, Smallwood J, Mobbs D. Thinking too much: self-generated thought as the engine of neuroticism. Trends Cogn Sci. 2015;19(9):492-498.

Pfleiderer B, Zinkirciran S, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Domschke K. fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. World J Biol Psychiatry. 2007;8(4):269-72.

Picardi A, Caroppo E, Fabi E, Proietti S, Di Gennaro G, Meldolesi GN, Martinotti G. Attachment and parenting in adult patients with anxiety disorders. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2013;9:157-163.

Pichot P. [Panic: attack and disorder. History of the word and concepts]. Encephale. 1996;22 Spec No 5:3-8. French. PubMed PMID: 9138944.

Pitman RK. Janet's Obsessions and Psychasthenia: a synopsis. Psychiatr Q. 1984; 56(4):291-314.

Pitman RK. Pierre Janet on obsessive-compulsive disorder (1903). Review and commentary. Arch Gen Psychiatry. 1987;44(3):226-232.

Pittenger C, Adams TG Jr, Gallezot JD, Crowley MJ, Nabulsi N, James Ropchan, Gao H, Kichuk SA, Simpson R, Billingslea E, Hannestad J, Bloch M, Mayes L, Bhagwagar Z, Carson RE. OCD is associated with an altered association between sensorimotor gating and cortical and subcortical 5-HT1b receptor binding. J Affect Disord. 2016;196:87-96.

Posin HI, Smith WG, Lebensohn ZM. The quality of life as opposed to the right to life. Am J Psychiatry. 1972;129(3):358-360.

Posner J, Marsh R, Maia TV, Peterson BS, Gruber A, Simpson HB. Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. Hum Brain Mapp. 2014;35(6):2852-2860.

Prasko J, Horácek J, Záleský R, Kopecek M, Novák T, Pasková B, Skrdlantová L, Belohlávek O, Höschl C. The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. Neuro Endocrinol Lett. 2004;25(5):340-8.

Praško, J., Záleský, R., Houbová, P.: Panická porucha. In. Praško, J., Možný, P., Šlepecký, M. (eds): Kognitivně behaviorální terapie psychických poruch. Triton, Praha 2007; 398-438

Prasko J, Razska M, Diveky T, Grambal A, Kamaradova D, Koprivova J, Latalova K, Pastucha P, Sigmundova Z. Obsessive-compulsive disorder and dissociation – comparison with healthy controls. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010;154(2):179-183.

Prasko J, Latalova K, Diveky T, Grambal A, Kamaradova D, Velartova H, Salinger J, Opavsky J, Silhan P. Panic disorder, autonomic nervous systém and dissociation – comparison with healthy controls. Neuroendocrinology Letters. 2011;32(5):101-111.

Praško J, Kamarádová D, Jelenová D, Látalová K, Grambal A, Divéky T. Panická poruchy v průběhu života. Postgraduální medicína. 2012;14(1):102-107.

Prasko J, Ociskova M, Grambal A, Sigmundova Z, Kasalova P, Marackova M, Holubova M, Vrbova K, Latalova K, Slepecky M. Personality features, dissociation, self-stigma, hope, and the complex treatment of depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016; 12: 2539-2552.

Preiss M, Kucharová J, Novák T, Stepánková H. The temperament and character inventory-revised (TCI-R): a psychometric characteristics of the Czech version. Psychiatr Danub. 2007;19(1-2):27-34.

Redmond DE Jr, Huang YH. Current concepts. II. New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. Life Sci. 1979 Dec 24;25(26):2149-62.

Reess TJ, Rus OG, Schmidt R, de Reus MA, Zaudig M, Wagner G, Zimmer C, van den Heuvel MP, Koch K. Connectomics-based structural network alterations in obsessive-compulsive disorder. Transl Psychiatry. 2016;6(9):e882. doi: 10.1038/tp.2016.163.

Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. Percept Mot Skills. 1958;8:271–276.

Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. Depress Anxiety 2000; 12(Suppl 1): 2-19.

Richards HJ, Benson V, Donnelly N, Hadwin JA. Exploring the function of selective attention and hypervigilance for threat in anxiety. Clin Psychol Rev. 2014;34(1):1-13.

Ritsher JB, Phelan JC. Internalized stigma predicts erosion of morale among psychiatric outpatients. Psychiatry Res 2004;129(3):257-265.

Roberge P, Hudon C, Pavilanis A, Beaulieu MC, Benoit A, Brouillet H, Boulianne I, De Pauw A, Frigon S, Gaboury I, Gaudreault M, Girard A, Giroux M, Grégoire É, Langlois L, Lemieux M, Loignon C, Vanasse A. A qualitative study of perceived needs and factors associated with the quality of care for common mental disorders in patients with chronic diseases: the perspective of primary care clinicians and patients. BMC Fam Pract. 2016;17(1):134. doi: 10.1186/s12875-016-0531-y.

Roose SP, Glick RA. Anxiety as Symptom and Signal. Routledge, 2013.

Rotella F, Marinoni M, Lejeune F, Alari F, Depinesi D, Cosci F, Faravelli C. Brain Circulation during Panic Attack: A Transcranial Doppler Study with Clomipramine Challenge. Psychiatry J. 2014;2014:296862.

Roy-Byrne PP, Wagner AW, Schraufnagel TJ. Understanding and treating panic disorder in the primary care setting. J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl 4:16-22.

Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Molecular psychiatry, 2010; 15(1), 53-63.

Rüsch N, Angermeyer MC, Corrigan PW. Mental illness stigma: concepts, consequences, and initiatives to reduce stigma. Eur Psychiatry 2005;20(8):529-539.

Saffady W. New developments in the psychoanalytic study of religion: a bibliographic review of the literature since 1960. Psychoanal Rev. 1976; 63(2):291-299.

Sachdev PS, Malhi GS: Obsessive–compulsive behaviour: a disorder of decisionmaking. Aust N Z J Psychiatry 2005;39(9):757–763.

Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S, Rauch SL, Baer L, Reid T, Jenike MA. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. Neuropsychology. 2000;14(1):141-51

Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am. 2000;23(3):563-86.

Shanahan NA, Holick Pierz KA, Masten VL, Waeber C, Ansorge M, Gingrich JA, Geyer MA, Hen R, Dulawa SC. Chronic reductions in serotonin transporter function prevent 5-HT1B-induced behavioral effects in mice. Biol Psychiatry. 2009;65(5):401-8.

Sherlin L, Congedo M. Obsessive-compulsive dimension localized using low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). Neurosci Lett. 2005;387(2):72-4.

Schmidt LJ, Warner B: Panic Origins, Insight and Treatment (1. vydání). North Atlantic Books; 2002.

Slaap BR, Nielen MM, Boshuisen ML, van Roon AM, den Boer JA. Five-minute recordings of heart rate variability in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy volunteers. J Affect Disord. 2004;78(2):141-148.

Snyder CR, Ritschel LA, Rand KL, Berg CJ. Balancing psychological assessments: including strengths and hope in client reports. J Clin Psychol. 2006;62(1):33-46.

Squire LR. Encyclopedia of Neuroscience. Academic Press, Missouri 2009.

Stein DJ, Lochner C. Obsessive-compulsive spectrum disorders: a multidimensional approach. Psychiatr Clin North Am. 2006;29(2):343-51.

Strand CV, Russell AS. WHO/ILAR Taskforce on quality of life. J Rheumatol. 1997; 24(8):1630-1633.

Strauss C, Hale L, Stobie B. A meta-analytic review of the relationship between family accommodation and OCD symptom severity. J Anxiety Disord. 2015;33:95-102.

Tak, LM., Riese, H., de Bock, GH., et al. (2009): As good as it gets? A meta – analysis and systematic review of methodological quality of heart rate variability studies in functional somatic disorders. Biol Psych 2009;82(2): 101 – 110.

Tennant C, Andrews G. The pathogenic quality of life event stress in neurotic impairment. Arch Gen Psychiatry. 1978;35(7):859-863.

Thompson JM, Baxter LR, Schwartz JM. Freud, obsessive-compulsive disorder and neurobiology. Psychoanalysis & Contemporary Thought. 1992;15(4):483-505.

The Book of Margery Kempe, trans. Anthony Bale. Oxford World's Classics. Oxford: Oxford University Press, 2015.

Tselebis A, Pachi A, Ilias I, Kosmas E, Bratis D, Moussas G, Tzanakis N. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:297-328.

van Ballegooijen W, Riper H, Cuijpers P, van Oppen P, Smit JH. Validation of online psychometric instruments for common mental health disorders: a systematic review. BMC Psychiatry. 2016;16:45.

van der Veen DC, van Dijk SD, Comijs HC, van Zelst WH, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. The importance of personality and life-events in anxious depression: from trait to state anxiety. Aging Ment Health. 2016;4:1-7.

Velikova S, Locatelli M, Insacco C, Smeraldi E, Comi G, Leocani L. Dysfunctional brain circuitry in obsessive-compulsive disorder: source and coherence analysis of EEG rhythms. Neuroimage. 2010;49(1):977-83.

Verhaeghe P, Vanheule S, De Rick A. Actual neurosis as the underlying psychic structure of panic disorder, somatization, and somatoform disorder: an integration of Freudian and attachment perspectives. Psychoanal Q. 2007;76(4):1317-1350.

Vymětal J et al. Speciální psychoterapie (úzkost a strach). Psychanalytické nakladatelství Jiří Kocourek, Praha 1999.

Westenberg HGM, Fineberg NA, Denys D. Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder: Serotonin and Beyond. CNS Spectrums. 2007;12(S3):14-27.

Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N, Burstein R, Murray CJ, Vos T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013;382(9904):1575-1586.

Wiedemann G, Pauli P, Dengler W et al. Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:78-48.

Wilson H, Mannix S, Oko-osi H, Revicki DA. The impact of medication on health-related quality of life in patients with generalized anxiety disorder. CNS Drugs. 2015;29(1):29-40.

Wise TN, Mann LS. The relationship between somatosensory amplification, alexithymia, and neuroticism. J Psychosom Res. 1994;38(6):515-521.

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization; 1993

Wu MS, McGuire JF, Horng B, Storch EA. Further psychometric properties of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale - Second Edition. Compr Psychiatry. 2016a;66:96-103.

Wu MS, McGuire JF, Martino C, Phares V, Selles RR, Storch EA. A meta-analysis of family accommodation and OCD symptom severity. Clin Psychol Rev. 2016b;45:34-44.

Yeragani, V.,K., Sobolewski, E., Kay, J., Jampala, V.,C., Igel, G.: Effect of age on long-term heart rate variability. Cardiovascular Research 1997;35:35–42.

Yucel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, et al: Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive–compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 2007;64(8):946–955.

Zunhammer M, Eberle H, Eichhammer P, Busch V. Somatic symptoms evoked by exam stress in university students: the role of alexithymia, neuroticism, anxiety and depression. PLoS One. 2013 Dec 18;8(12):e84911. doi:10.1371/journal.pone.0084911.

Seznam zkratek

PDSS – Panic Disorder Severity Scale – Stupnice závažnosti panické poruchy

Y-BOCS – Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale – Yale-Brown škála obsesí a kompulzí

CGI – Clinical Global Impression – Celkový klinický dojem

BDI – Beck Depressive Inventory – Beckův inventář deprese

BAI – Beck Anxiety Inventory – Beckův inventář úzkosti

ISMI – Internalized Stigma of Mental Disorder Scale – Škála internalizovaného stimatu u pacientů trpících duševními poruchami

OCD – Obsessive compulsive disorder – Obsedantně kompulzivní porucha

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders fourth edition – Diagnotický a statistický manuál mentálních poruch, čtvrtá revize

PTSD – Post Traumatic Stress Disorder – Posttraumatická stresová porucha

DAI-10 – Drug Attitude Inventory-10 – Dotazník hodnotící postoj pacientů k lékům

TCI-R – Temperament and Character Inventory-revised – Temperamentový a charakterový inventář-revidovaný

SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – Inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

EEG – Elektroencefalografie

sLORETA – Standartized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography

TMT-A – Trial Making Test-A – Trial Making Test verze A

TMT-B – Trial Making Test-B – Trial Making Test verze B

HRV – Heart rate variability – Variabilita srdečního pulzu

LF – low frequency – nízko frekvenční pásmo

VLF – very low frequency – velmi nízké frekvenční pásmo

HF – high frequence – vysokofrekvenční pásmo

fMRI – Functional Magnetic Resonance Imaging - Funkční magnetická rezonance

PET – Positron Emission Tomography – Pozitronová emisní tomografie

KBT – Kognitivně-behaviorální terapie

Seznam publikací

- Kamaradova D, Prasko J, Brunovsky M, Grambal A, Diveky T, Latalova K. What are the demographic and EEG differences between responding and non-responding panic disorder patients. Neuroendocrinology Letters. 2013c;34(2):162-171.
- Diveky T, Prasko J, Kamaradova D, Grambal A, Latalova K, Silhan P, Obereigneru R, Salinger J, Opavsky J, Tonhajzerova I. Comparison of heart rate variability in patient with panic disorder during cognitive behavioral therapy program. Psychiatria Danubina. 2013;25(1):62-67.
- Kamaradova D, Prasko J, Diveky T, Grambal A, Latalova K, Silhan P, Tichackova A. Electroencephalography and Panic Disorder. Act Nerv Super Rediviva 2014;56(1–2):101–132.
- Kamaradova D, Latalova K, Prasko J, Kubinek R, Vrbova K, Mainerova B, Cinculova A, Ociskova M, Holubova M, Smoldasova J, Tichackova A. Connection between self-stigma, adherence to treatment, and discontinuation of medication. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1289-1298.
- Kamaradova D, Prasko J, Latalova K, Panackova L, Svancara J, Grambal A, Sigmundova Z, Ociskova M, Bares V, Cakirpaloglu S, Jelenova D, Kasalova P, Kovacsova A, Vrbova K. Psychometric properties of the Czech version of the Beck Anxiety Inventory - comparison between diagnostic groups. Neuro Endocrinol Lett. 2015b;36(7):706-712.
- Ociskova M, Prasko J, Kamaradova D, Grambal A, Kasalova P, Sigmundova Z, Latalova K, Vrbova K. Coping strategies, hope, and treatment efficacy in pharmacoresistant inpatients with neurotic spectrum disorders. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015; 11: 1191-1201.
- Kamaradova D, Hajda M, Prasko J, Taborsky J, Grambal A, Latalova K, OciskovaM, Brunovsky M, Hlustik P. Cognitive deficits in patients with obsessive-compulsive disorder - electroencephalography correlates. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:1119-1225.