

**Univerzita Palackého v Olomouci**

**Lékařská fakulta**

**SLEDOVANIE VARIABILITY FREKVENCIE SRDCA U PACIENTOV  
S PANICKOU PORUCHOU**

**Doktorská dizertačná práca**

**Autor :** PhDr. Tomáš Divéky

**Školiteľka :** doc. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Olomouc

**2014**

Čestne prehlasujem, že som túto dizertačnú prácu vypracoval samostatne pod vedením doc.MUDr. Kláry Látalovej, Ph.D. a všetky použité pramene riadne citoval a uviedol.

V Trenčíne 2.1.2014

.....

PhDr. Tomáš Divéky

Touto cestou sa chcem poďakovať Prof. MUDr. Jánovi Praškovi, CSc., Doc. MUDr. Kláre Látalovej, Ph.D., za cenné rady, pripomienky a kreatívne nápady a Doc. MUDr. Ingrid Tonhajzerovej, Ph.D., za pomoc pri štúdiu a porozumení funkcií autonómneho nervového systému a variability frekvencie srdca.

---

---

## **1 Úvod - 7 -**

---

---

### **2 Panická porucha - 10 -**

---

---

#### *2.1. Špecifické modely vzniku panickej poruchy - 17 -*

##### 2.1.1 Neurobiologický model vzniku panickej poruchy - 17 -

###### 2.1.2.1 Hypersenzitívne reagovanie na strach - 17 -

---

---

###### 2.1.2.2 Význam panikogénov pri tvorbe panických záchvatov - 19 -

---

---

###### 2.1.2.3 Hypotéza poplachu dusenia - 19 -

##### 2.1.3. Neurotransmitterový model panickej poruchy - 21 -

###### 2.1.3.1 Noradrenergický systém - 21 -

---

---

###### 2.1.3.2 Serotonínový systém - 21 -

---

---

###### 2.1.3.3 GABA a benzodiazepínový systém - 21 -

##### 2.1.4 Teórie učenia - 23 -

#### *2.2. Psychofyziológické koreláty panickej poruchy - 24 -*

---

---

#### *2.3 Elektrofyziológia a zobrazovacie metódy u panickej poruchy - 26 -*

---

---

#### *2.4 Terapia panickej poruchy - 28 -*

##### 2.4.1 Kognitívne behaviorálna terapia panickej poruchy - 28 -

###### 2.4.1.1 Edukácia - 29 -

---

---

###### 2.4.1.2 Kognitívna reštrukturalizácia - 30 -

---

---

###### 2.4.1.3 Nácvik kontrolovaného dýchania - 30 -

---

---

###### 2.4.1.4 Interoceptívna expozícia - 30 -

---

---

###### 2.4.1.5 Expozícia in – vivo - 31 -

---

---

###### 2.4.1.6 Využitie Biofeedbacku v rámci kognitívne - behaviorálnej terapie panickej poruchy - 31 -

##### 2.4.2 Psychodynamický model terapie panickej poruchy - 32 -

### **3 Autonómny nervový systém - 34 -**

---

---

#### *3.1 Základné charakteristiky autonómneho nervového systému - 34 -*

---

---

#### *3.2 Sympatikus a jeho funkcia - 35 -*

##### 3.2.1 Pregangliové a postgangliové SY neuróny - 35 -

3.2.2 Spojenie SY vláken a drene nadobličiek - 36 -

---

---

3.2.3 Neurotransmitery SY systému - 36 -

---

3.2.4 Receptory SY systému - 37 -

3.3 *Parasympatikus a jeho funkcia* - 38 -

3.3.1 Neurotransmitery PASY systému - 38 -

---

3.3.2 Receptory PASY systému - 39 -

3.4 *Pôsobenie SY a PASY na špecifické orgánové oblasti* - 39 -

---

---

4 *Variabilita frekvencie srdca* - 41 -

---

4.1. *Základné charakteristiky variability frekvencie srdca* - 41 -

---

4.2. *Respiračná sínusová arytmia* - 43 -

---

4.3. *Metódy záznamu parametrov variability frekvencie srdca* - 45 -

4.3.1 *Základné parametre variability frekvencie srdca* - 47 -

4.4. *Variabilita frekvencie srdca a psychické poruchy* - 48 -

---

---

**5 *Výskumné hypotézy* - 51 -**

---

---

**6 *Metodologický rámec* - 53 -**

---

6.1 *Základné charakteristiky výskumného súboru* - 53 -

---

6.2 *Program kognitívne – behaviorálnej terapie* - 55 -

---

6.3 *Nástroje hodnotenia* - 55 -

---

6.4 *Zaznamenávanie dát a analýza* - 55 -

---

6.5 *Štatistická analýza* - 56 -

---

---

**7 *Výsledky* - 57 -**

---

7.1 *Analýzy porovnania skupiny pacientov a skupiny zdravých kontrol* - 57 -

---

7.2. *Analýzy variancie pre pomer nízkych a vysokých frekvencií (LF / HF) v skupine pacientov pred a po liečbe a v porovnaní so zdravými kontrolami* - 67 -

---

---

**8 *Diskusia* - 73 -**

---

---

**9 *Záver* - 82 -**

---

---

**10 *Súhrn* - 83 -**

*11 Abstract - 84 -*

---

---

*Literatúra - 85 -*

# 1 Úvod

Keď som sa prvý krát stretol s pojmom variabilita frekvencie srdca, považoval som tento fenomén za čisto medicínsku, či fyziologickú záležitosť. Premýšľal som nad tým, ako je možné využiť variabilitu v rámci psychiatrie alebo psychológie. Pripadalo mi zvláštne, keď som sa oboznámil aj s možným a defacto stále skúmaným využitím variability v psychoterapii. V čase počiatkov štúdia variability, som si len ťažko dokázal predstaviť, že fenomén, ktorý súvisí s autonómnym nervovým systémom, respiračnou sinusovou arytmiou, a ktorého prejavom na EKG zázname je fyziologicky nepravidelná činnosť srdca, môže byť integrálnou súčasťou psychoterapeutickej práce s pacientom. Bolo a stále je pre mňa veľkým prekvapením, ako úzko súvisí variabilita s duševným stavom človeka a ako sa s ňou dá prakticky pracovať. O to väčší záujem vo mne podnietilo jej skúmanie v rámci môjho doktorandského štúdia.

Po prvý krát som mal možnosť vidieť variabilitu “naživo“, keď som začal pracovať s prístrojom VarCor PF 7, ktorý využíva výskumný tím Doc. Salingeru na Fakulte telesnej výchovy UP v Olomouci. Variabilita pre mňa bola vtedy iba zhluk akýchsi kriviek a troch frekvencií, ktoré reprezentovali činnosť autonómneho nervového systému, a ktoré spomínam na mnohých miestach v tejto práci (HF, LF, VLF). Neskôr som absolvoval výcvik v biofeedbacku u Dr. Šlepeckého a Dr. Kotianovej, kde som mal možnosť študovať aj ďalšie fyziologické parametre, využiteľné v psychoterapii, okrem variability.

Náš pôvodný zámer s Prof. Praškom bol skúmať variabilitu u pacientov s panickou poruchou na začiatku a na konci terapeutického programu, no okrem tohto faktoru sa ukázali niektoré ďalšie problémy, ktoré bolo treba riešiť a stali sa taktiež dôležitou súčasťou tejto práce. Je to najmä pretrvávajúci problém s jednoznačnou interpretáciou frekvenčných pásiem, ktoré reprezentujú aktivitu autonómneho nervového systému, ale aj ďalší fyziologický systém, ako je napr. endokrinná regulácia, či termoregulácia. V mojej práci som sa snažil zaujať postoj aj k tejto problematike, pretože sa ukázala ako dôležitá. Osobné diskusie s Doc. Tonhajzerovou mi pomohli pochopiť, že frekvencie LF a VLF nie je jednoduché označiť ako čistú aktivitu sympatiku. Taktiež som mal možnosť počas týchto diskusií získať určitý nadhľad nad interpretáciou frekvenčných pásiem variability, pretože pôsobenie ANS je mimoriadne komplexné. Doc. Tonhajzerová mi pomohla

pochopiť koncept tzv. polyvagovej teórie Stephena Porges, ktorý v súčasnej dobe považujem za jeden z najdôležitejších príspevkov k otázkam variability frekvencie srdca a jej praktickej aplikácie v psychológii a psychiatrii. Je to však otázka ďalšieho výskumu v tejto problematike.

V psychiatrii alebo psychológii sa väčšinou zameriavame na terapeutické pôsobenie proti psychofyziologickej symptomatike panickej poruchy. Pracujeme s rôznymi terapeutickými technikami, ako sú napr. expozičné techniky, edukácia, práca s anticipovaným strachom, relaxácie alebo ovplyvňujeme ochorenie z dynamického hľadiska a hľadáme skryté alebo potlačené potreby, ako napr. hnev a agresia.

Pod pojmom psychofyziologická symptomatika môžeme rozumieť pôsobenie tak psychických, ako aj fyziologických negatívnych faktorov, ktoré panickú poruchu ovplyvňujú. Psychofyziologickú symptomatiku tohto ochorenia, ako zvýšenú frekvenciu srdca, zníženú respiračnú sínusovú arytmiu, zvýšené potenie, tremor, pocity na zvracanie a ďalšie sú popísané v diagnostických kritériách (MKN - 10, 1996). Ich ovplyvnenie je súčasťou expozičnej, relaxačnej psychoterapie, dychového tréningu a biofeedbacku (Barlow, 1990; Clark et al., 1994; Meuret et al., 2004).

Táto práca si kladie za cieľ sledovať psychofyziologické mechanizmy panickej poruchy a ich možné zmeny v priebehu terapie. Sympatikus a parasympatikus sú systémy, ktoré u zdravého jedinca flexibilne reagujú na meniace sa podmienky vnútorného prostredia organizmu, tak na stimuly z vonkajšieho prostredia, v ktorom sa daný organizmus nachádza (Tonhajzerová et al., 2007).

Viacere vedecké práce dokladujú poznatky o určitom narušení správnej flexibility autonómneho nervového systému u rôznych duševných porúch (Látalová et al., 2010; Wang et al., 2013). Panická porucha je jednou z nich (Klein et al., 1995; Yeragani et al., 1998). Pocity neustáleho strachu, anticipácia ďalších záchvatov, nemožnosť úniku, možné strapnenie sa alebo strach zo smrti, vedie k vytvoreniu akejsi psychofyziologickej stereotypie (alebo bludného kruhu) reagovania organizmu – vytvorenie špecifického nastavenia jednotlivých telesných modalít, ktoré je problematické bez akejkoľvek liečby meniť (Sharp et al., 2004).

Jedným z najbežnejších ukazovateľov takéhoto stereotypného psychofyziologického nastavenia sú práve zložky autonómneho nervového systému, ktoré



nie sú schopné sa efektívne adaptovať na meniace sa podmienky. Dysfunkcia autonómneho nervového systému a nízka variabilita frekvencie srdca, bola a aj v súčasnosti stále zostáva predmetom mnohých štúdií (Friedman & Thayer, 1998; Cohen et al., 2000; McCraty et al., 2001; Virtanen et al., 2003; Wang et al., 2013).

V súčasnej dobe sa v klinickej práci a v psychofyziológii presadzuje okrem farmakoterapie a psychoterapie aj terapia biofeedbackom, ktorý má mimoriadne uplatnenie pri liečbe panickej poruchy (Meuret et al., 2004; Sunyoung et al., 2012).

V našej štúdií sme sa rozhodli skúmať variabilitu frekvencie srdca u pacientov s panickou poruchou pre liečbou a po liečbe a porovnať ich s variabilitou frekvencie srdca u zdravých dobrovoľníkov. Dôvodom práce bol fakt, že výsledky ktoré boli doposiaľ publikované sú nejednoznačné a neodrážajú zmeny vo variabilite frekvencie srdca v priebehu liečby.

## 2 Panická porucha

Panická porucha je psychická porucha, ktorú zaraďujeme v rámci MKN - 10 do skupiny úzkostných porúch (MKN - 10, 1996). Rozvinutá panická porucha zasahuje do bežného života jedinca a narušuje schopnosť pracovať, fungovať v rodine a má negatívny dopad na životný štýl (King et al., 2011). Neliečená panická porucha má tendenciu k chronifikácii, zhoršovaniu a býva komplikovaná ďalšou psychickou poruchou, najmä agorafóbiou (Praško et al., 2008) depresiou (Grunhaus et al., 1990; Reich et al., 1993), a ďalšími úzkostnými poruchami (Bruce et al., 2005; Rodriguez et al., 2005; Allen et al., 2010).

Panická porucha je charakterizovaná opakovanými záchvatmi masívnej úzkosti (paniky). Pre tieto záchvaty (ataky) je typické, že prichádzajú náhle, bez varovania. Často v situáciách, ktoré nie sú fyzicky ani psychicky významne náročné (DSM – V, 2013; MKN – 10, 1996). V priebehu panického ataku pacienti zažívajú viacero telesných a psychických fenoménov. Medzi typicky prežívané emócie patrí strach zo smrti, zošalenia alebo straty kontroly (Praško, 2006). Pacienti ďalej zažívajú viacero telesných príznakov, ako napr. búšenie srdca, zvieranie alebo bolesť na hrudníku, tras, pocity nemožnosti polapiť dych, alebo dusenie, zvieranie hrdla, návaly tepla, pocity na omdlenie, či závrate. Okrem toho môžu prežívať aj pocity neskutočnosti (derealizácie a depersonalizácie). Z diferenciálnej diagnostického hľadiska je treba myslieť na fakt, že panická porucha sa prejavuje z veľkej časti telesnými príznakmi (búšenie srdca, skrátenie dychových cyklov, parestézie, atď.), môže imitovať príznaky somatického ochorenia – infarkt myokardu, astmatický záchvat, cievna mozgová príhoda.

Fenomenologicky podrobne popísal panické záchvaty v prvej polovici 19. storočia nemecký lekár Otto Domrich (podľa Angst 1995). Považoval ich za syndróm, v priebehu ktorého dochádza ku kombinácii silnej úzkosti a kardiopulmonálnych príznakov. V ďalšom období Freud (podľa Strachey 1950) jednoznačne oddelil akútnu záchvatovitú úzkosť (v dnešnej terminológii panická porucha) od kontinuálnej voľne plynúcej úzkosti (v dnešnej terminológii generalizovaná úzkostná porucha – GAD). Zdôraznil tak, že panická porucha neodráža osobnostnú štruktúru, nespája sa so stresujúcimi životnými udalosťami, ale že sa jedná o akútne úzkostné spracovanie niektorých telesných príznakov.

Taktiež Klein a Rabkin (1981) v súlade s Freudom predpokladali, že panická úzkosť je kvalitatívne odlišná od všeobecnej úzkosti, či úzkosti z očakávania. Čo je však pre panickú poruchu špecifické je, že sekundárne vytvára obavy z nasledujúcich akútnych záchvatov (anicipačná úzkosť), na čom sa pravdepodobne podieľa vysoká miera nepredvídateľnosti a pocit nedostatočnej kontroly nad záchvatmi. Dôsledkom anticipačnej úzkosti môže byť, že pacienti obmedzujú svoj život na pobyt doma, vyhýbajú sa pohybu, sexu, v ťažších prípadoch nie sú schopní vôbec byť sami a neustále na seba viažu ďalšiu blízku osobu. Takáto modifikácia životného štýlu môže viesť k narušeniu interpersonálnych vzťahov. Závažnosť panickej poruchy je meraná pomocou frekvencie panických záchvatov v definovanom časovom úseku (MKN – 10, 1996). Podľa frekvencie výskytu záchvatov, môžeme panickú poruchu rozdeliť na miernu, strednú (trvanie v období 4. týždňov) a ťažkú (trvanie dlhšie než 4 týždne; MKN – 10, 1996). Ťažká forma panickej poruchy, môže negatívne ovplyvňovať pracovnú výkonnosť (Latas et al., 2004). Funkčné postihnutie ľudí s panickou poruchou dosahuje a vo viacerých prípadoch aj presahuje, mieru postihnutia pri chronickom somatickom ochorení (Mogotsi et al., 2000; Kennedy et al., 2002; Rodriguez et al., 2005).

Ako bolo zmienené vyššie, neliečená, dlhotrvajúca panická porucha, môže byť komplikovaná ďalšími úzkostnými poruchami – najčastejšie agorafóbiou. Termín agorafóbia pochádza zo slov “agora“ (z gréčtiny trhovisko) a “phobos“ (z gréčtiny strach). Jedinci trpiaci agorafóbiou majú väčšinou strach z pobytu na verejných priestranstvách, či otvorených priestoroch, teda z miest, kde je možné očakávať prítomnosť väčšieho množstva ľudí, ako sú napr. supermarkety, nádražia, fronty ale aj prostriedky mestskej hromadnej dopravy a pod. Komplexne by sme tieto miesta mohli charakterizovať ako také, z ktorých je problematické rýchle uniknúť (Praško et al., 2006)

Jedným z rodielov medzi panickou poruchou a agorafóbiou je v tom, že príznaky pacienti s panickou poruchou pripisujú telesným stavom, kým pacienti s agorafóbiou situáciám, v ktorých panické symptómy zažili (Praško et al., 2006). Podobne ako u panickej poruchy, aj u agorafóbie dochádza k prežívaniu viacerých telesných a psychických príznakov, ako napr. pocity strachu, búšenie srdca, zrýchlené dýchanie, potenie a pod. Jedinci postihnutí agorafóbiou majú tendenciu sa “nebezpečným“ miestam vyhýbať, čím dokážu prežívaný strach tmiť. V ťažších prípadoch v sebe agorafóbia zahŕňa aj strach vôbec opustiť domov.

Pre pochopenie diagnostických kritérií panickej poruchy si dovoľíme uviesť doslovné znenie tak, ako je možné ho nájsť v diagnostickom manuále MKCH – 10 pre psychiatriu (Smolík, 2002) :

Diagnostické kritériá MKCH – 10 pre panickú poruchu (Smolík, 2002) :
A. U jedinca sa vyskytujú periodické ataky paniky, ktoré nie sú logicky spojené s žiadnou špecifickou situáciou alebo vecou, a ktoré sa často vyskytujú spontánne (t.j. epizódy nemožno predvídať). Ataky paniky nie sú sprievodným javom značnej námahy ani vystavenie nebezpečným alebo život ohrozujúcim situáciám.
B. Panický atak je charakterizovaný nasledujúcimi znakmi:  (1) je to samostatný atak masívnej úzkosti alebo nekľudu  (2) začína náhle  (3) dosahuje maxima v niekoľkých málo minútach a trvá aspoň niekoľko minút  (4) musia byť prítomné aspoň štyri z nasledujúcich príznakov, pričom jeden príznak musí byť z položiek (a) až (d)
<b>Príznaky vegetatívnej aktívácie</b>  (a) palpitácie alebo búšenie srdca, alebo zrýchlený tep  (b) potenie  (c) chvenie alebo tras  (d) sucho v ústach
<b>Príznaky týkajúce sa hrudníku alebo brucha</b>  (e) problematické dýchanie  (f) pocity dusenia sa  (g) bolesti alebo nepríjemné pocity v hrudníku  (h) nevoľa alebo brušná nevoľnosť (napr. nekľud alebo vírenie v bruchu)
<b>Príznaky týkajúce sa psychického stavu</b>  (i) pocity závrate, nekľudu, mdloby, točenia hlavy  (j) pocity, že objekty nie sú reálne (derealizácia) alebo že jedinec je mimo, “nie je tu v skutočnosti“ (depersonalizácia)  (k) strach zo straty kontroly, “zbláznenia sa“, straty vedomia

(l) strach zo smrti
<p><b>Celkové príznaky</b></p> <p>(m) návaly horka</p> <p>(n) pocity znecitlivenia alebo mravčenia</p>
<p>C. Najčastejšie používaná vylučovacia položka. Panické ataky nie sú vyvolané telesnou poruchou, organickou psychickou poruchou ani inými psychickými poruchami, ako je napr. schizofrénia alebo príbuzné poruchy, poruchy nálady alebo somatoformné poruchy.</p>
<p>Rozsah jednotlivých variácií, pokiaľ ide o obsah a záťaž, je tak veľký, že sa môžu špecifikovať piatym znakom dva stupne – stredne ťažký a ťažký :</p> <p>F41.00 Stredne ťažká panická porucha</p> <p>Aspoň štyri panické ataky v období štyroch týždňov</p> <p>F41.01 Ťažká panická porucha</p> <p>Aspoň štyri panické ataky za týždeň v období štyroch týždňov</p>

Prevalencia panickej poruchy sa pohybuje v rozmedzí 1,4 – 3,5 % (Kessler et al., 2005). Panická porucha sa vyskytuje celosvetovo, rovnomerne u všetkých rás a etnických skupín, nie je viazaná na vzdelanie či socioekonomické premenné. Pravdepodobnosť, že človek prežije v priebehu života aspoň jeden panický záchvat je 22, 7 % (Kessler et al., 2005). Pre úplnosť dopĺňujeme kritériá Americkej Psychiatrickej Asociácie - Americký Diagnostický a štatistický manuál (DSM – V, 2013), ktoré sa do značnej miery prekrývajú s kritériami MKCH – 10.

<b>Kritériá pre panický atak</b>
Opakované nečakané panické ataky. Panický atak je náhly nárast intenzívneho strachu alebo intenzívneho diskomfortu, ktorý dosahuje vrcholu v rozsahu minút a počas ktorého sa objavia 4 alebo viac uvedených symptómov :
<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Palpitácie, búšenie srdca, zrýchlená činnosť srdca</li> <li>(2) Potenie</li> <li>(3) Chvenie alebo tras</li> <li>(4) Pocity problémov s dýchaním alebo dusenia</li> <li>(5) Pocity “knedle v krku“</li> <li>(6) Bolesť na hrudi a diskomfort</li> <li>(7) Nausea a zažívacie ťažkosti</li> <li>(8) Pocity závrate, slabosti</li> <li>(9) Zimnica alebo pocity tepla</li> <li>(10) Parestézie (zncitlivenie alebo trpnutie)</li> <li>(11) Derealizácia (pocity nereálnosti) alebo depersonalizácia (pocity odlúčenia od seba)</li> <li>(12) Pocity straty kontroly alebo “zbláznenia sa“</li> <li>(13) Strach zo smrti</li> </ul>

Taktiež uvádzame v doslovnom znení kritériá DSM – V (2013) pre agorafóbiu :

<b>Kritériá pre agorafóbiu</b>
<p>A. Zaznamenaný strach alebo úzkosť z dvoch (alebo viacerých) z nasledujúcich piatich situácií :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Použitie verejných dopravných prostriedkov (napr. autá, autobusy, vlaky, lode, lietadlá)</li><li>2. Zotrvanie v otvorenom priestore (napr. parky, námestia, mosty)</li><li>3. Zotrvanie v uzatvorenom priestore (napr. obchody, divadlá, kiná)</li><li>4. Stánie v rade alebo v dave</li><li>5. Zotrvanie osamote mimo domov.</li></ol>
<p>B. Jedinec má obavy alebo sa vyhýba týmto situáciám pretože sa domnieva, že únik z nich môže byť obtiažny, resp. pomoc nemusí byť dostupná, v prípade objavenia sa panických symptómov alebo iných zneschopňujúcich, alebo trápnych symptómov (napr. spadnutie u starých ľudí; strach z inkontinencie)</p>
<p>C. Agorafobické situácie skoro vždy provokujú strach alebo úzkosť</p>
<p>D. Jedinec sa aktívne vyhýba agorafobickým situáciám, potrebuje prítomnosť druhej osoby alebo sú znášané s intenzívnym strachom alebo úzkosťou.</p>
<p>E. Strach alebo úzkosť sú neúmerné aktuálnemu nebezpečenstvu, ktoré predstavujú agorafobické situácie a sociokultúrny kontext.</p>
<p>F. Strach, úzkosť alebo vyhýbanie sa je trvalé, typicky trvá 6 alebo viac mesiacov.</p>
<p>G. Strach, úzkosť alebo vyhýbanie sa spôsobuje klinicky významný distress alebo zníženú funkčnosť v sociálnych, pracovných alebo v iných dôležitých oblastiach.</p>
<p>H. Ak sú prítomné iné zmeny zdravotného stavu (napr. zápalové ochorenie čriev, Parkinsonova choroba), strach, úzkosť a vyhýbanie sa je jednoznačne nadmerné.</p>
<p>I. Strach, úzkosť a vyhýbanie sa nie je lepšie vysvetliteľné prítomnosťou symptómov iného psychického ochorenia - napr. symptómy nie sú obmedzené na špecifické fobie, situačného typu; nezahŕňajú iba sociálne situácie (ako v prípade sociálnej úzkosti); a nevzťahujú sa výlučne na obsesiu (ako v prípade OCD), vnímané nedostatky a vady (ako pri dysmorfofobickej poruche), pripomienky traumatických udalostí (ako pri PTSD) alebo separačnú úzkosť (ako pri separačnej úzkosti).</p>

Pre výskumné účely je najčastejším nástrojom detekcia panickej poruchy s pomocou M.I.N.I International Neuropsychiatric Interview (Lecrubier et al., 1997).

Vyššie sme spomenuli, že emočným sprievodom panickej ataky je psychická nepohoda v zmysle prežívanej úzkosti a pocitmi strachu z možnej smrti, straty kontroly alebo zbláznenia sa. Nepochybnou súčasťou panickej ataky je fyziologická odozva organizmu jedinca v priebehu záchvatu, ktorá je hlavne ovládaná cez okruhy autonómneho nervového systému a jeho dvoch základných zložiek – sympatiku a parasympatiku (Tonhajzerová et al., 2007). Ponúka sa vysvetlenie, že na charaktere panického záchvatu sa podieľa najmä sympatikový systém, ktorého väčšiu aktivitu môžeme pozorovať najmä v strese, ale nie je tomu tak. Aktivuje sa ako sympatikus, tak parasympatikus, čo sa prejavuje najmä v potrebe častejšieho močenia alebo defekácie, ktoré sú v réžii práve parasympatiku (Porges, 2001). Sympatikus a parasympatikus sú hlavné súčasti autonómneho nervového systému (Čihák, 2004; podrobnejšie viď kapitola 3). Začínajú v CNS a sú prepájané s ďalšími neurónmi na tzv. gangliách. Sympatikus je rozsiahlejší a jeho vlákna inervujú skoro všetky orgány a tkanivá. Jeho funkcia je skôr mobilizačná. Vetvy parasympatiku prichádzajú najmä k viscerálnym orgánom. Parasympatikus skôr udržuje organizmus v rovnovážnom stave (Robertson et al., 2012). V dôsledku aktivácie sympatiku sa objavujú pocity depersonalizácie a derealizácie (Woodward et al. 2009).

Samozrejme by sme nemali podceňovať diferenciálnu diagnostiku u panickej poruchy a to najmä v kontexte somatických ochorení. Viaceré práce upozorňujú na vzťah panickej poruchy a prolapsu mitrálnej chlopne, avšak u pacientov trpiacich primárne prolapsom mitrálnej chlopne sa panické záchvaty vyskytujú zriedka (Hales et al., 2008; Praško et al., 2011).

Vzhľadom k tomu, že sa panická porucha vyznačuje najmä telesnými príznakmi, pacienti vyhľadávajú pomoc najmä v ordináciách internistov, či neurológov, často aj opakovane. Frekvencia atakov, volanie RLP, návštevy lekárov, to všetko sa objektívne dotýka aj životnej pohody pacientovho blízkeho okolia. Do starostlivosti psychiatrov alebo psychológov sa tak dostávajú až po opakovanom vylúčení telesnej príčiny, priemerne po 2 - 3 rokoch od objavenia sa prvých príznakov (Praško et al., 2007; Wells et al., 1989, Kubzansky et al., 1998).



## **2.1. Špecifické modely vzniku panickej poruchy**

Etiológia panickej poruchy, podobne ako u väčšiny psychických porúch je multifaktoriálna. Existuje niekoľko modelov, ktoré sa snažia vysvetliť príčiny a proces panickej poruchy. V nasledujúcej kapitole sa pokúsime aspoň čiastočne predstaviť neurobiologický model, kognitívne – behaviorálny model a psychodynamický model.

Prvé dva spomínané modely vychádzajú z neurobiologického chápania podstaty stresu a stresovej reakcie.

### **2.1.1 Neurobiologický model vzniku panickej poruchy**

Tento model sa najviac opiera o účasť špecifických mozgových okruhov pri vzniku, priebehu a liečbe panického záchvatu a o účasť špecifických neurotransmiterov. Ku skúmaniu etiopatogenézy panickej poruchy sa najčastejšie využívajú kontrolované výskumy na zvieratách a zobrazovacie metódy u pacientov. Tieto modely sa zaoberajú neurobiológiou panickej poruchy, ale odkazujú tiež na genetickú zraniteľnosť pre rozvoj panickej poruchy (Torgersen, 1983; Kendler et al., 1993; Skre et al., 1993).

#### **2.1.2.1 Hypersenzitívne reagovanie na strach**

Jedna z možných hypotéz, ku ktorej sa prikláňajú Gorman et al. (2000) je, že ataky paniky vznikajú v rámci hypersenzitívne nastavenej neuronálnej siete, ktorá zodpovedá za reakcie strachu. Toto špecifické nastavenie má pravdepodobne za následok to, že jedinci reagujú na niektoré podnety a telesné fenomény prehnane, akoby ich vyhodnotili ako mimoriadne alebo život ohrozujúce. Táto neuronálna sieť zahŕňa prefrontálny kortex, insulu, thalamus a hlavne amygdalu a amygdalárne projekcie dráh do mozgovej kôry a hypothalamu.

Z amygdaly ďalej pokračujú dráhy do locus coeruleus, ktorý má ústrednú úlohu v ovplyvnení sympatiku a parasimpatiku. Sympatikové gangliá sú ovplyvňované priamou dráhou z locus coeruleus, parasympatikové gangliá sú ovplyvňované z locus coeruleus koordináciou cez X. hlavový nerv – nervus vagus (Robertson et al., 2012). Dôležitosť

projekcií dráh z amygdaly do ďalších mozgových systémov (ncl. parabrachialis, hypothalamus, locus coeruleus a periaqueduktálna šedá hmota) spočíva v ovplyvňovaní fyziologických a behaviorálnych odpovedí na nebezpečenstvo (Lang et al., 1983).

Animálny model panickkej poruchy (testovaný u zvierat) preukázal, že kontrolovanou stimuláciou amygdaly vzniká reakcia, ktorá má podobný priebeh ako panický záchvat (Davis, 1992). Význam úlohy amygdaly pri spustení panického záchvatu súvisí s vyššou aktiváciou pravého frontálneho laloku pri reakcii na emočné podnety (napr. predkladanie úzkosť vzbudzujúcich ľudských tvárí). Davisove výsledky replikovali ďalší autori (Gorman et al., 2000; Johnson et al., 2008; Kim et al., 2012).

Literatúra uvádza skutočnosť, že amygdala je mozgovou štruktúrou, ktorej zvýšená aktivácia pravdepodobne na báze zníženej kortikálnej inhibície, súvisí s patologickým strachom (LeDoux, 1998). Tento typ strachu je potom možné ovplyvňovať najmä metódami tzv. averzívnej terapie, kedy dochádza k novému naučeniu sa reagovania na ohrozujúci zážitok (Squire, 2009). Nemenej významnú úlohu má v tomto prípade taktiež hippocampus, ktorý sa podieľa najmä pri tvorbe pamäťových stôp, ktoré v konečnom dôsledku súvisia s anticipačnou úzkosťou (Bystritsky et al., 2001).

Amygdala prijíma taktiež aferentné vstupy z mozgových štruktúr (hippocampu) a sensorického thalamu, čo zvyšuje rýchlejšiu odpoveď na nebezpečenstvo a z kortikálnych oblastí spracúva sensorické informácie. Problém predstavujú kognitívne distorzie, ktoré môžu potencovať dezinterpretáciu sensorických vnemov, na ktoré jedinec reaguje prehnane (Panksepp, 2004).

Projekcia z amygdaly do periaqueduktálnej šedej hmoty zabezpečuje reakciu „ustrnutia“ (freezing), projekcia do laterálneho hypothalamu, nucleus parabrachialis a locus coeruleus, zabezpečuje moduláciu autonómneho nervového systému (kardiovaskulárne a respiračné zmeny) a projekcie do nucleus paraventricularis hypothalamu, ovplyvňujú aktiváciu hypothalamo – pituitárnej – adrenálnej osy (Coplan & Lydiard, 1998). Špekuluje sa o zlyhaní amygdalou riadenej odpovede útok – útek, v dôsledku zhoršenej funkčnosti prefrontálneho kortexu a hippocampu. (Squire, 2009).

### **2.1.2.2 Význam panikogénov pri tvorbe panických záchvatov**

Vo svojej práci Gorman et al. (2000) upozorňujú na dôležitosť niektorých biochemických látok, ktoré sa podieľajú na zvýšenej aktivácii panických záchvatov a sú nazývané tzv. panikogény (Gorman et al., 2000). Zaraďujeme medzi ne laktát sodný, zvýšená koncentrácia CO<sub>2</sub>, yohimbin, adrenalín a noradrenalín, fenfluramín, mCPP, uvažuje sa o kofeíne. Tieto panikogény spúšťajú paniku rôznymi mechanizmami, najmä zvýšením výdaja noradrenalínu z locus coeruleus alebo zvýšením serotonergnej transmisie do amygdaly, ale tiež osmotickým stresom a stimuláciou dychového centra (Charney et al., 1984; Gutman et al., 2005; Hales et al., 2008; Molosh et al., 2010).

### **2.1.2.3 Hypotéza poplachu dusenia**

Táto hypotéza vychádza zo známeho faktu, ktorý popísal Klein (1993), kedy pri reálnej nedostatočnosti vzduchu dochádza k mozgom riadenej aktivácii chovania, ktoré by malo viesť k úniku alebo záchrane. Jednou z typických reakcií je hyperventilácia a pocity paniky. Panický záchvat v tejto súvislosti je podmienený nedostatočnou prítomnosťou kyslíku a nadbytočným množstvom CO<sub>2</sub> v krvi.

Práca Gormana et al. (2001) dokladá, že jedinci trpiaci panickou poruchou sú viac citlivý na vyvolanie záchvatu paniky v priebehu inhalácie CO<sub>2</sub>, než zdraví jedinci, pričom u jedincov trpiacich panickou poruchou neboli zistené žiadne respiračné abnormality. (Gorman et al., 2001).

Klein (2002) v tejto súvislosti poukazuje na to, že v experimentoch s indukovanými panickými záchvatmi (inhalácia CO<sub>2</sub>, aplikácia laktátu) došlo k vyvolaniu reakcie strachu a paniky, ale nedošlo k aktivácii hypothalamo – pituitárnej – adrenergnej osy, ktorá má ústrednú úlohu pri tvorbe reakcií strachu na základe špecifického distressu, pričom panický záchvat vzniká na základe pôsobenia nešpecifického distressu. Tým pádom môžu byť panické záchvaty chápané ako nadmerné reakcie bežných ľudských adaptívnych stratégií (Klein, 2002).

Okrem toho Klein predpokladá, že retikulárna formácia (RF), pri kyslíkovej nedostatočnosti aktivuje centrum, ktoré zabezpečuje hyperventiláciu únikové chovanie. Pokiaľ ale RF reaguje aj na málo nebezpečné podnety zapnutím tohto centra, dochádza

k vytvoreniu hyperventilačného a únikového chovania aj v situáciách, kedy je aktivácia tohto centra bezpredmetná (Praško et al., 2007).

### **2.1.3. Neurotransmitterový model panickej poruchy**

Na vzniku panickej poruchy, tak ako u mnohých iných psychických porúch sa podieľa špecifická dysregulácia v niektorých neurotransmitterových systémoch. Narušenie prenosu vzruchu na synaptickej štrbine, vedie k zníženiu funkčnosti mozgových okruhov podieľajúcich sa na reakcii strachu a vzniku panickej poruchy. Nie je však isté, či proces neprebíha naopak, t.j. primárne zníženie funkčnosti mozgových okruhov vedie k dysregulácii neurotransmitterových systémov (Charney, 1984).

#### **2.1.3.1 Noradrenergický systém**

Tomuto systému sa pripisuje jedna z ústredných rolí pri vzniku panickej poruchy. Primárnym jadrom pre noradrenergické neuróny je locus coeruleus, odkiaľ vedú projekcie špeciálne do kortikálnych a limbických oblastí, ktoré sa podieľajú na spustení reakcie strachu (Saddock & Saddock, 2009). Prítomnosť obávaného podnetu zvýši aktivitu locus coeruleus a zvýši výdaj noradrenalínu, ktorý aktivuje mozog, čo sa prejaví špecifickou neuronálnou aktivitou pozorovateľnou na EEG zázname a symptomaticky zvýšenou anxiétou (Knott et al., 1997).

#### **2.1.3.2 Serotonínový systém**

Syntéza serotonínu (5 – hydroxy – triptamínu) prebieha v nucleus raphe (Noback et al., 2005). Serotonín ovplyvňuje okrem kortikálnych štruktúr aj limbický systém vrátane amygdaly. Význam podávania SSRI antidepressív a snaha modulovať hladinu serotonínu, je v rámci tendencie upraviť neurotransmisiu serotonínu na zakončeniach v amygdale, hippocampe a periaqueduktálnej šedej hmote, aby nedochádzalo k rozvoju syndrómu útok – útek (Squire, 2009). Medzi serotonínovým a noradrenergickým systémom funguje vzájomná väzba. Sekrécia serotonínu v nucleus raphe ovplyvňuje neurotransmisiu noradrenalínu v locus coeruleus a neurotransmisiu noradrenalínu v locus coeruleus spätne ovplyvňuje výdaj serotonínu v nucleus raphe (Coplan & Lydiard, 1998).

#### **2.1.3.3 GABA a benzodiazepínový systém**

Pri liečbe panickej poruchy, sa ako jedna z možností používajú benzodiazepínové preparáty, ktoré majú anxiolytický efekt. Je to hlavne kvôli ich dobrej väzbe na receptory (Saddock & Saddock, 2009). Štúdie, ktoré skúmali panickú poruchu z hľadiska

zobrazovacích metód (napr. Graef & Del – Ben, 2008) popisujú znížený počet väzieb GABA-A s benzodiazepínmi, v miestach ako kôra, insula a hippocampus (Graef & Del – Ben, 2008). V súčasnosti však nie je úplne jasné, či nedostatok výdaja GABA na synaptickej štrbine je spôsobený primárnou patológiou panickej poruchy, kompenzačnými zmenami organizmu alebo sú dôsledkom dlhodobého užívania benzodiazepínov (Squire, 2009). Liečba panickej poruchy by však nemala smerovať cez podávanie benzodiazepínových preparátov, kvôli ich značnej návykovosti a ovplyvňovaní kognitívnych funkcií. Tendencia je nahrádzať liečbu pomocou benzodiazepínov SSRI antidepressívami a psychoterapiou. (Praško et al., 2008; In: Seifertova et al., 2008).

#### **2.1.4 Teórie učenia**

Na vznik panickej poruchy sa taktiež môžeme pozerat' z hľadiska klasického podmienovania. Pokiaľ sa nepodmienený podnet (v tomto prípade ide o záchvat paniky) spojí s bežným interoceptívnym alebo exteroceptívnym vnemom (podmienený podnet), dochádza k tomu, že znovuobjavenie "neškodného" podmieneného vnemu spustí panický záchvat. To má za následok vznik vyhýbavého chovania v zmysle vyhnutiu sa panickým záchvatom (Squire, 2009). Typickým príkladom je jedinec, ktorý prežil panický atak v aute v dopravnej zápche a obáva sa jeho opakovaniu nabudúce. Preto prestane jazdiť autom.

Zrejme vytvorenie pamäťovej stopy v rámci epizodickej pamäte a skúsenosť, že jedinec nedokázal v situácii v ktorej sa záchvat paniky objavil efektívne reagovať, vedie k opakovanému spusteniu. Úspešnosť kognitívne behaviorálnej terapie v liečbe panickej poruchy spočíva zrejme v efektívnej reštrukturalizácii pamäťovej stopy súvisiacej s objavením sa panického záchvatu (Praško et al., 2008).

## 2.2. Psychofyziologické koreláty panickej poruchy

Táto kapitola sa zaoberá základnými (psycho)fyziologickými korelátmi, ktoré sú bežne popísané u panickej poruchy. Ich pochopenie je pre terapiu panickej poruchy pomerne významné, pretože nám signalizujú, ktorá fyziologická modalita u jedinca trpiaceho pre panickú poruchu je dysregulovaná. Tieto poznatky je možné využiť pri liečbe. Je potrebné však upozorniť na to, že sú popísané aj prípady, v ktorých panický záchvat nemusí byť vždy nutne sprevádzaný špecifickou fyziologickou symptomatikou (Sadock & Sadock, 2009). Symptomatika sa obmedzuje na psychické fenomény – napr. derealizácia, depersonalizácia.

Väčšina pacientov – najmä so závažnejšími prejavmi panickej poruchy však typické vegetatívne príznaky popisuje. Sadock & Sadock (2009) upozorňujú, že 10 z 13 klasických symptómov, ktoré sa objavujú u panickej poruchy je somatických. Sledovaním fyziologických zmien a ich súvis s psychickými procesmi sa zaoberá psychofyziológia. Dáva do súvislosti psychické reagovanie spolu s biologickým základom ľudského správania a kognitívnych procesov (Coles, 1989). Jedným zo základných prejavov úzkosti je psychofyziologické “nabudenie“ alebo tzv. arousal. Strach a úzkosť vedú k zvýšeniu aktivity sympatiku (SY). Aktivita sympatiku ovplyvňuje kardiovaskulárny systém, frekvenciu srdca, kožnú vodivosť, zvýšená motilita čriev. Úzkosť ako taká vplýva na zvyšovanie svalovej tenzie, najčastejšie m. trapezius na chrbte a svalov tváre. U jedincov trpiacich panickou poruchou dochádza k tomu, že ich bežná hodnota fyziologických funkcií (tzv. fyziologický baseline) je v pokojnom stave zvýšená, takže akoby reagovali nadmerne aj v pokojnom stave (Grassi et al., 2013).

Meranie kožnej vodivosti má v rámci psychofyziológie dlhú tradíciu (Lykken, 1959). Vo vzťahu k úzkostným poruchám, je to jeden zo spoľahlivých ukazateľov. Kožná vodivosť je ovplyvnená autonómnym nervovým systémom, konkrétne vetvou sympatiku. Ovládanie kožnej vodivosti cez sympatikus môžeme pozorovať v situáciách vyhľadávania nového alebo pri ohrození, kedy veľmi často dochádza k zvýšenému poteniu, čo patrí medzi príznaky paniky.

Aktivita kardiovaskulárneho systému je ovládaná cez autonómny nervový systém (ANS) a jeho dve vetvy – sympatikus (SY) a parasympatikus (PASY). Zvyšovanie frekvencie srdca je podmienené najmä činnosťou sympatikovej vetvy a celkového arousalu



ANS, ale upozorňujeme, že tento výklad je príliš zjednodušený v rámci toho, aký komplexný je ANS (Sadock & Sadock, 2009). Bližšie budeme diskutovať v kapitole 3.

Dôležitým fyziologickým korelátom panickej poruchy je respirácia. Jedinci s panickou poruchou vykazujú v priemere viac dychových cyklov za minútu, ako zdraví jedinci a dochádza u nich k hyperventilácii (okolo 18 – 35 dychových cyklov/min.; Clark et al., 1994). Pri hyperventilácií dochádza k javu, ktorý nazývame hypokapnia, čo je znižovanie koncentrácie CO<sub>2</sub>, ktorý sa bežne vytvára v svaloch pri fyzickej námahe. V prípade panického záchvatu ale väčšinou jedinec nie je v stave fyzickej činnosti, čiže pri hyperventilácií dochádza k poklesu CO<sub>2</sub>, ale už nie k jeho tvorbe (tak ako pri fyzickej námahe). Často pri hyperventilácií v priebehu panického záchvatu klienti zažijú stav, kedy zažijú pocit dusenia (Clark et al., 1994). Pokles CO<sub>2</sub> v krvi registrujú chemoreceptory, ktoré sú situované v mieste rozvetvenia arteria carotis communis na krku. Následne chemoreceptory signalizujú dychovému centru v predĺženej mieche, že došlo k zníženiu CO<sub>2</sub> v krvi. Problémom zníženia CO<sub>2</sub> v krvi, je zníženie vápenatých iónov v krvi (Ca<sup>2+</sup>), čo môže viesť ku vzniku kŕčov. Organizmus sa snaží tomuto stavu vyhnúť, obmedzením automatického procesu dýchania. Keď dychové centrum obmedzí dýchanie, jedinec ešte viac spanikári, pretože má pocit, že sa dusí a reaguje na to hyperventiláciou. Tým mu ale nízka koncentrácia CO<sub>2</sub> v krvi ďalej klesá a dochádza cez dychové centrum ďalej obmedzuje automatické dýchanie. Jedinec sa vydesí, dochádza k tachykardii, ktorú si môže interpretovať ako hroziaci infarkt.

## **2.3 Elektrofyziológia a zobrazovacie metódy u panickej poruchy**

Ďalším jasným psychofyziologickým indikátorom u panickej poruchy sú zmeny na elektroencefalograme. Obyčajne môžeme pozorovať v pokojovom stave úbytok alfa aktivity a zvýšenie rýchlych beta vln, niekedy označovaných aj ako tzv. “busy – brain“ (Thompson & Thompson, 2003). Ide o to, že jedinci trpiaci panickou poruchou trpia často “rumináciami“, kedy sústavne premýšľajú nad možným ohrozením, telesnými reakciami, strachom, ktoré sa v EEG zázname manifestujú veľmi rýchlymi vlnami beta aktivity (24 - 36 Hz). Ale ak odvedieme pozornosť, nedochádza k objaveniu sa pokojného stavu, charakterizovaného alfa – aktivitou (Kamarádová et al., 2013).

V súčasnej dobe je veľká pozornosť venovaná monitorovaniu neurobiologických procesov pomocou funkčných zobrazovacích metód.

### **SPECT**

Jednofotonová emisná výpočtová tomografia (SPECT) je funkčná zobrazovacia metóda, ktorá má široké uplatnenie. Často je používaná k sledovaniu receptorov a regionálneho krvného mozgového prietoku (rCBF). Pomocou SPECT štúdií boli u pacientov s panickou poruchou preukázané zmeny v oblasti prefrontálneho kortexu (Bremner, et al. 2000, Kuikka et al., 1995). Zmeny v rCBF boli nájdené v hipokampálnych oblastiach a okcipitálne (De Cristofaro, et al. 1993, Nordahl, et al 1998).

### **PET**

Štúdie sledujúce fungovanie mozgu pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET) našli mozgové oblasti so zmeneným vychytávaním 18FDG (fluorom 18 značená glukóza) (Bisaga et al. 1998, Nordahl et al. 1990). Dôležité je však uvedenie si faktu, že zvýšené vychytávanie nemusí znamenať zvýšenú aktivitu mozgových oblastí. Štúdie preukazujú zmeny zvlášť v oblasti hipokampu, parahipokampálnej oblasti, inferiorného prefrontálneho kortexu (hyperaktivita v pravo). Viac než jedna štúdia popisuje zmeny v oblasti inferiorného parietálneho kortexu, predného cingula a superiorného temporálneho kortexu (Reiman et al. 1984, Reiman et al. 1986, Nordahl et al., 1998, Bisaga et al. 1998, Boshuinen et al. 2002, Pašková et al., 2003).

## **fMRI**

Pomocou funkčnej magnetickej rezonancie (fMRI) je možné vyšetřovať pacientov tak v kľude, ako aj pri vystavení hrozivým stimulom. U pacientov s panickou poruchou boli nájdené zmeny v inferiornom frontálnom kortexe, hipokampálne, v oblasti predného a zadného cingula, v orbitofrontálnom kortexe, v oblasti putamen a amygdali (Bystrisky et al. 2001, Pfeleiderer et al. 2007, Marchand et al 2009, Maddock et al. 2003).

## 2.4 Terapia panickej poruchy

V liečbe panickej poruchy rozlišujeme dva základné prístupy - farmakoterapiu a psychoterapiu (Praško et al., 2008). V tejto kapitole sa budem zameriavať na popísanie najmä psychoterapeutických prístupov z hľadiska kognitívne behaviorálnej terapie a psychodynamickej psychoterapie.

Psychoterapeutická práca s pacientom trpiacim panickou poruchou nemusí byť vždy jednoduchá. Časť pacientov sa ťažko prijíma fakt, že potrebujú odbornú psychiatrickú alebo psychoterapeutickú pomoc. To, že cítia somatické ťažkosti je pre nich smerodatné a je náročné najmä pre “somatických“ lekárov, aby týchto pacientov čo i len taktne a veľmi opatrne presvedčili, že je vhodné navštíviť psychiatra (Praško et al., 2012).

### 2.4.1 Kognitívne behaviorálna terapia panickej poruchy

Liečba trvá 5 – 20 sedení s frekvenciou jeden až dvakrát týždenne (Praško et al., 2012). Hlavným cieľom liečby je znížiť strach z vegetatívnych príznakov, zmeniť kognitívnu interpretáciu panických atakov a úzkosti vôbec, a tým postupne odstrániť strach a vyhýbavé chovanie. V prípade partnerských, sexuálnych, pracovných alebo iných problémov, môžeme v druhej fáze liečby pacientovi pomôcť s ich riešením (Praško et al., 2007).

Kognitívne behaviorálny model terapie sa v rámci liečby panickej poruchy v súčasnosti javí ako pomerne úspešný. Terapia je založená na kognitívnej reštrukturalizácii a behaviorálnej modifikácii symptómov a prežitkov jedinca trpiaceho panickou poruchou. Úspešnosť potvrdzujú viaceré dobre kontrolované štúdie (napr. Ballenger et al., 1996, Black et al., 1993, Margraf & Schneider, 1991, Heldt et al., 2006). Existujú taktiež štúdie, staršie i novšie, ktoré sa zaoberali liečbou jedincov trpiacich panickou poruchou, ktorí nereagujú na farmakologickú liečbu, tzv. nonrespondérov (Otto et al., 1999; Garakani et al., 2009). Autori dospeli k výsledkom, že ako metóda voľby so signifikantnou úspešnosťou pri liečbe panických záchvatov u nonrespondérov môže slúžiť kognitívne – behaviorálna terapia.

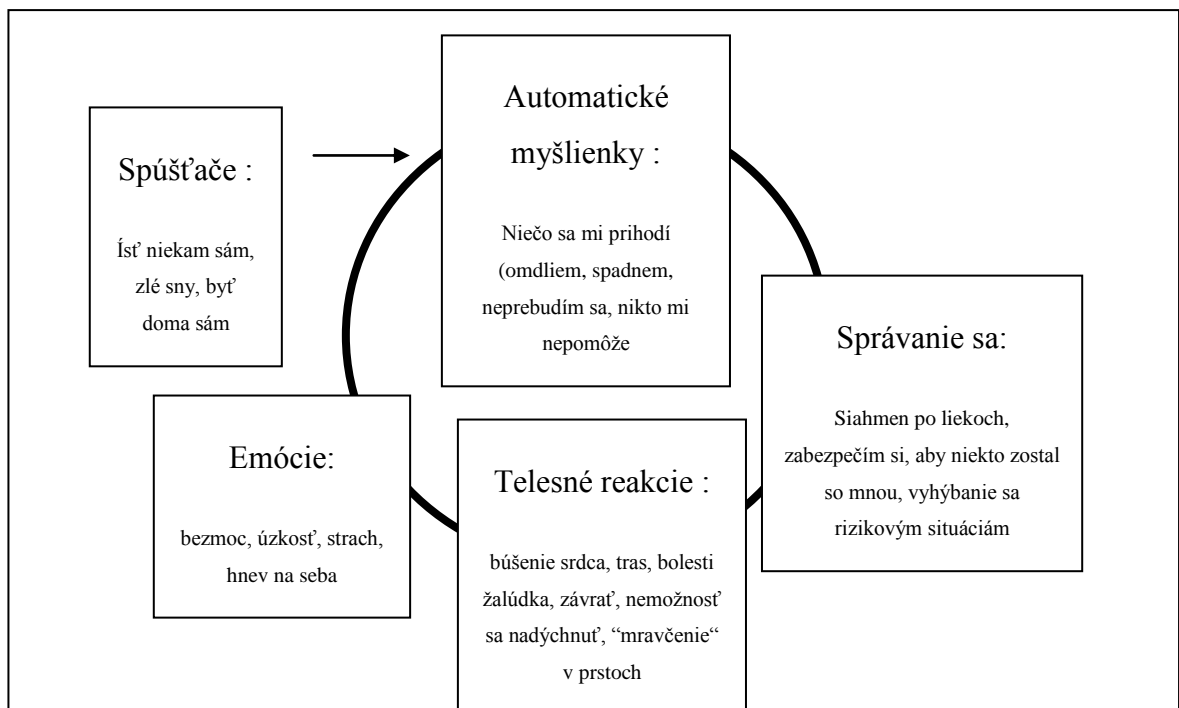
KBT terapia u liečby panickej poruchy býva väčšinou individuálna, ale použiteľné sú aj skupinové sedenia (Kamarádová & Praško, 2012). Podľa časovania liečby by sme

mohli rozdeliť terapiu na akútnu (krátkodobú – do 12 týždňov) a udržiavaciu (dlhodobú – 12 až 18 týždňov). Terapia by mala byť založená na jasne, postupne štruktúrovaných krokoch, ktoré zahŕňajú edukáciu (informovanosť pacienta), kognitívnu reštrukturalizáciu, nácvik kontrolovaného dychu, interoceptívnu expozíciu (vystavenie sa telesným príznakom; Sharp et al., 2004; Praško et al., 2007).

### 2.4.1.1 Edukácia

Edukatívna časť obvykle otvára terapiu po vyšetrení klienta a ustanovení terapeutickej zázakzky. Je dôležité klientovi hneď od začiatku predostrieť priebeh terapie, aby si mohol utvoriť predstavu o tom, ako bude terapia prebiehať. Terapeut by mal dať klientovi jasnú správu o tom, že ak sa s ním pustí do spoločnej práce, môže prežívať aj výrazne nepríjemné pocity, tie však k terapií panickej poruchy patria (Praško et al., 2007).

Súčasťou edukácie by malo byť vytvorenie aj tzv. bludného kruhu úzkosti. Pomocou tejto schémy sa pacienti učia porozumieť bližšie spúšťačom panických atakov, myšlienkam, emóciám, telesným reakciám a chovaniu, ktoré v priebehu záchvatu realizujú (Kamarádova & Praško, 2012).



### **2.4.1.2 Kognitívna reštrukturalizácia**

Pri kognitívnej reštrukturalizácii sa snažíme narušiť zakorenené presvedčenia a automatické myšlienky klienta. Odporúča sa vytvoriť s klientom zoznam jeho presvedčení a automatických myšlienok a postupne s ním preberať validitu alebo pravdivosť (opodstatnenosť) týchto tvrdení (tzv. sókratovský dialóg; Praško et al., 2007; Prochaska & Norcross, 1999). Terapeuti by mali dbať na posilňovanie nového kognitívneho nastavenia v bežnom živote klienta, tzn. klient by mal byť schopný spochybňovať svoje automatické myšlienky a presvedčenia nielen v kontakte s terapeutom, ale postupne aj kdekoľvek mimo terapeutického sedenia.

### **2.4.1.3 Nácvik kontrolovaného dýchania**

Jedna z techník, ktoré pozitívne ovplyvňujú priebeh panického záchvatu je nácvik kontrolovaného dýchania. Schopnosť kontrolovaného dýchania pomáha klientovi zmierniť telesné aj psychické príznaky panického záchvatu. Ako vhodné sa ukazuje využiť pokojné dýchanie na štyri doby (tzn. nádych do brucha na 4 doby, zadržanie dychu v bruchu na 2 – 4 doby a pomalý výdych na 4 doby).

### **2.4.1.4 Interoceptívna expozícia**

Interoceptívna expozícia je vystavenie sa telesným príznakom paniky. Jedná sa o indukciu príznakov paniky za kontrolovaných podmienok. Logicky je spojená s nepríjemnými telesnými príznakmi. S interoceptívnou expozíciou by terapeut nemal váhať a odkladať ju na neskôr. Čím rýchlejšie sa s "umelými" záchvatmi začne, tým má klient väčšiu možnosť otestovať nereálnosť strachu a zvládnuteľnosť záchvatu.

Najčastejšiou možnosťou interoceptívnej expozície je navodenie príznakov hyperveniláciou. Ďalšou možnosťou je telesné cvičenie (napr. drepy), rotácia na mieste a ďalšie. Po navodení telesných príznakov pacient prevádza kontrolované dýchanie a príznaky odstráni. Tým sa učí že je schopný príznaky zvládnuť vlastnými silami (Praško et al., 2007)

#### **2.4.1.5 Expozícia in – vivo**

Pokiaľ sa u klientov objavuje agorafobické jednanie, postupne sa v terapiách orientujeme na vystavovanie klienta reálnym podnetom. Môžeme zadávať vystavovanie sa reálnym podnetom ako domácu úlohu alebo terapeut môže obávané miesta navštíviť s klientom. Je dôležité aby expozície začínali od ľahko zvládnuteľných situácií a postupne prechádzame k obávanejším miestam a situáciám. Hovoríme o odstupňovanej expozícii (Praško et al., 2008). O každom pokuse by si mal klient viesť záznam.

#### **2.4.1.6 Využitie Biofeedbacku v rámci kognitívne - behaviorálnej terapie panickej poruchy**

Využitie biofeedbacku je dnes najmä v rámci kognitívne – behaviorálnej terapie pomerne bežné (Meuret et al., 2004; Mikosch et al., 2010; Morarend et al., 2011). Túto metódu je možné využiť ako integrálnu súčasť komplexnejšieho terapeutického konceptu, ale aj vypracovať pomocou nej kvalitný samostatný terapeutický plán. Nespornou výhodou tejto metódy je to, že ponúka tak terapeutovi, ako aj pacientovi možnosť sledovať zmenu stavu pacienta v aktuálnom čase, čo môže byť pre mnohých pacientov mimoriadne dôležité.

## 2.4.2 Psychodynamický model terapie panickej poruchy

Klasický psychodynamický model sa díva na panickú poruchu ako tendenciu nevedomých tendencií a impulzov, dostať sa do vedomia. Nadmerná úzkosť je chápaná ako stav zlyhania obranných mechanizmov, ktoré by nás pred týmito impulzmi mali chrániť (Milrod et al., 1997). Somatické príznaky vznikajú ako kompromis medzi nevedomými impulzmi a jedincovými obranami (Panksepp, 2004). Podľa tohto modelu sa predispozícia pre panickú poruchu zakladá už v ranom detstve. Deti rodičov, ktorí majú sklony k panickým záchvatom, sú nútené viac inhibovať svoj prirodzený prejav. Vyvíja sa u nich taktiež závislosť na rodičoch, ktorá sa týka potreby bezpečia. Tieto deti však zo strany rodičov zažívajú určitý druh ponižovania, kvôli ich bojzlivosti a vo vyššom veku obviňujú zo svojich ťažkostí rodičov, ktorých vnímajú ako nestálych. Sú teda viac predisponovaní k intenzívnejšiemu reagovaniu na podnety vyvolávajúce strach, než ich vrstovníci.

Jednou z možností využitia psychodynamického modelu v terapii panickej poruchy je krátkodobá psychodynamická psychoterapia. Jej cieľom je dosiahnutie zmiernenia príznakov a subjektívnych prežitkov úzkosti a strachu, na základe porozumenia dynamike ich vzniku a zmyslu ich fungovania. Milrodová et al. (1997) uvádza tri fáze :

1. Liečba akútnej paniky: v tejto fáze sa terapeut sústreďuje na okolnosti, ktoré predchádzali prvému výskytu paniky, na pacientove myšlienky a pocity v priebehu panických záchvatov a na osobný význam panických príznakov. V priebehu prvej fáze môže terapeut sformulovať psychologicky významné témy, ktoré súvisia s genézou pacientových panických záchvatov. Tieto témy najčastejšie súvisia so separáciou, hnevom a sexualitou. Pacient sa učí skúmať situácie a pocity v súčasnosti a v detstve, ktoré súvisia s týmito témami, učí sa zvládať hnev a otvorene prepracúvať sexuálne obsahy. V tejto fáze liečby je cieľom zníženie panických príznakov a redukcia agorafobických príznakov.
2. Liečba vulnerability predisponujúcej k panike: pre zníženie zraniteľnosti k panike je potrebné porozumieť jadrovej dynamike a zmeniť ju. Terapeut pomáha pacientovi túto dynamiku identifikovať, často vďaka tomu, že sa objaví v rámci prenosu. Zkúma do väčšej hĺbky duševne rozpoloženie, ktoré panické ataky sprevádza a osobnostný podiel na tomto prežívaní. V terapii sa vynárajú nevedomé



konflikty, terapeut s pacientom sa snažia odhaliť dynamické súvislosti s emocionálnym rozpoložením. Zintenzívnenie prenosu v tejto fáze umožňuje prácu na vzťahových vzorcoch, uvedomenie si interpersonálneho scenára, ktorým sa pacient vo svojom živote riadi. Terapeut môže použiť nasledovné stratégie : (a) preberanie konfliktov v prenosovom vzťahu, (b) prepracúvanie porozumenia vzťahovým vzorcom. Cieľom je zlepšenie vo vzťahoch, menej konfliktne prežívaná separácia, hnev a sexualita, a s tým spojená redukcia vulnerability k recidíve paniky.

3. Ukončenie: pacient znovu prežíva separačný konflikt, tento krát však vo vzťahu s terapeutom. Preto sa v tejto fáze otvárajú fantázie súvisiace s konfliktom a pacient sa učí porozumieť im, čím sa stávajú menej ohrozujúcimi. Pacientovým reakciám na ukončovanie liečby musí terapeut venovať minimálne poslednú tretinu liečby. Cieľom tejto fáze je naučiť sa zvládnuť separáciu a nezávislosť.

## **3 Autonómny nervový systém**

### **3.1 Základné charakteristiky autonómneho nervového systému**

V priebehu panickej poruchy ovplyvňuje autonómny nervový systém (ANS) nemalou mierou rôzne fyziologické modality organizmu, napr. srdcovú činnosť, respiráciu, potenie, tras, mravčenie v končatinách a pod. Jedna z dôležitých charakteristík ANS, je jeho rýchlosť a intenzita reakcie, pomocou ktorej pôsobí a ovplyvňuje činnosť vnútorných orgánov a viscerálnych systémov. Jedným z fyziologických faktorov, ktoré ANS ovplyvňuje, je variabilita srdcovej frekvencie, ktorá býva v zásade pri panickej poruche nízka (Garakani et al., 2009). Nízka variabilita srdcovej frekvencie stojí za množstvom kardiovaskulárnych problémov, ktoré nachádzame následne u pacientov s panickou poruchou. Dlhodobým následkom môže byť hypertenzia a zvýšené riziko náhle smrti infarkt (Yeragani et al., 1993; Gorman et al., 2000).

Autonómny nervový systém je v literatúre prezentovaný ako komplex, ktorý nie je ovládateľný vôľou jedinca (Jänig, 2006). Toto tvrdenie nie je celkom presné, pretože dnes máme jednoznačné dôkazy, že ovládanie ANS vôľou je možné, aj keď to vyžaduje značné úsilie (Schwartz & Andrasik, 2003). ANS je lokalizovaný v mieche, mozgovom kmeni a taktiež v subkortikálnych štruktúrach, ako hypothalamus a limbický systém, ktoré ovplyvňujú a modulujú činnosť ANS. Pri tzv. viscerálnom reflexe dochádza k prechodu nervového vzruchu z viscerálneho orgánu cez autonómne ganglion, odkiaľ vzruch pokračuje ďalej do mozgového kmeňa a odtiaľ až do hypothalamu, kde dochádza k jeho spracovaniu a následne sa vzruch šíri naspäť z hypothalamu do viscerálneho orgánu ako nevedomovaná reflexná odpoveď (Guyton & Hall, 2006).

## 3.2 Sympatikus a jeho funkcia

Sympatikus (SY) je zložka ANS, ktorého vlákna začínajú v mieche a prebiehajú pozdĺž miešnych nervov, medzi segmentami chrbtových stavcov T – 1 a L – 2<sup>1</sup> (Noback et al., 2005). Vlákna pokračujú do sympatikovej reťaze pozdĺž miechy a ďalej do efektorových orgánov, ktoré sú ovplyvnené SY (Barrett et al., 2010). Priebeh vláken oboch systémov ANS (SY aj PASY) má svoju typickú štruktúru a špecifické časti, ktorým sa budeme venovať ďalej.

### 3.2.1 Pregangliové a postgangliové SY neuróny

Pre vedenie vzruchu v rámci centrálnej nervovej sústavy (CNS) do špecifických svalových skupín, je charakteristické vedenie vzruchu pomocou tzv. alfa motoneurónov. Vzruch prechádza nervovým vláknom bez prerušenia od štruktúry, ktorá vzruch vysielala, až k efektorovému svalu, resp. jeho nervosvalovej platničke (Čihák, 2004).

Pre vedenie vzruchov v rámci ANS existujú určité špecifiká. Väčšina vzruchov, ktoré sú vedené SY vláknami musí z jednotlivým miešnych oddielov uraziť cestu k efektorovému viscerálnemu orgánu cez komponenty, ktoré nazývame pregangliové a postgangliové neuróny a gangliá, kde sa vlákna SY, vychádzajúce z pregangliového neurónu prepájajú (v tomto je zásadný rozdiel oproti jednému neurónu v rámci vedenia vzruchu v CNS). Veľmi jednoducho by sme mohli vedenie vzruchu v rámci SY oddielu v ANS popísať tak, že vzruch prichádza SY vláknom do pregangliového neurónu, odtiaľ do špecifického SY ganglia, kde sa prepája na postgangliový neurón a ďalej pokračuje vzruch už do konkrétneho efektorového orgánu (Loewy & Spyer, 1990).

Telo bunky pregangliového neurónu sa nachádza v strednej časti chrbtovej miechy v tzv. intermediolaterálnom rohu (cornu intermediolateralis). Odtiaľ vlákna odchádzajú cez predné rohy miešne do príslušného miešneho nervu. Akonáhle miešny nerv opustí miešny kanál, opúšťa miešny nerv SY vlákno a vstupuje do príslušného ganglia v gangliovom reťazci, kde má tri možnosti : (1) prepojiť sa na postgangliový neurón a pokračovať do

---

<sup>1</sup> Skratky T a L označujú oblasť stavcov chrbtice, konkrétne thorakálnu (hrudnú) časť a lumbálnu (bedrovú) časť. Dôležitosť týchto miest v rámci fyziológie ANS spočíva v identifikácii tzv. typických miest výstupov nervových vláken, ktoré vedú vzruchy sympatikálnej zložky ANS.

efektorového orgánu, (2) pokračovať nahor alebo nadol v rámci gangliového reťazca, (3) pokračovať v rámci gangliového reťazca a napojiť sa na SY nerv, ktorý priamo vystupuje z príslušného ganglia a končí v tzv. SY gangliu. Postgangliový neurón teda môže ležať buď v gangliu, ktoré sa nachádza v gangliovom reťazci alebo v SY gangliu. V oboch prípadoch čaká na prepojenie s vláknom, ktoré prichádza z pregangliového neurónu a vedie neuronálny vzruch (Guyton & Hall, 2006). V mieste miešneho ganglia v rámci gangliového reťazca alebo SY ganglia, dochádza nakoniec k prepojeniu vzruchu na postgangliový neurón, ktorý vedie príslušný vzruch do konkrétneho efektorového orgánu. Niektoré postgangliové vlákna sa vracajú naspäť do príslušného miešneho SY ganglia, kde pokračujú cestou tzv. šedých rámov do miešnych nervov a odtiaľ sprevádzajú miešne nervy do jednotlivých svalových skupín, kde sa podieľajú na regulácii funkcie potných žliaz, erektorových svalov chlpov na koži a na regulácií prievitu cievnych stien drobných ciev a arteriol. Tieto SY vlákna sa niekedy označujú aj ako C vlákna.

Priebeh SY nervov v jednotlivých miešnych segmentoch ovplyvňujúcich jednotlivé orgány, je daný embryonálnym vývojom. Podľa toho, kde v embryu sú umiestnené vyvíjajúce sa orgány, z tých miest potom vychádzajú jednotlivé SY vlákna. Napr. srdce prijíma SY vlákna z krčnej oblasti a pod. (Guyton & Hall, 2006).

### **3.2.2 Spojenie SY vlákien a drene nadobličiek**

Existujú SY vlákna, ktoré vedú vzruch bez synaptického prepojovania medzi pregangliovým a postgangliovým neurónom (Guyton & Hall, 2006). Tieto vlákna vedú vzruchy do drene nadobličiek, kde sa podieľajú na priamej regulácii adrenálnych buniek, ktoré produkujú dva špecifické hormóny – epinephrin a norepinephrin (adrenalin a noradrenalin). Vlákna prechádzajú a vedú vzruch jednoduchou cestou z intermediolaterálneho rohu miechy cez SY gangliový reťazec, následne cez tzv. splanchnické nervy až do drene nadobličiek.

### **3.2.3 Neurotransmitery SY systému**

Pre SY vlákna platí, že prenos vzruchu zabezpečujú dva druhy neurotransmiterov. Je to acetylcholin a noradrenalin. Vlákna, ktoré produkujú acetylcholin sa nazývajú cholinergné, vlákna segregujúce noradrenalin adrenergné. Platí, že pregangliové neuróny sú cholinergné u SY aj u PASY. Postgangliové neuróny SY sú však všetky adrenergné

(acetylcholín je hlavný neurotransmitter PASY vlákien). Nervové zakončenia SY segregujú noradrenalín, ktorý už priamo pôsobí v efektorových orgánoch (Guyton & Hall, 2006).

Noradrenalín je neurotransmitter, ktorý vzniká biochemickou kaskádou viacerých dejov z tyrozínu. Postupnou premenou tyrozínu na ďalšie substancie (dopa, dopamín) vzniká noradrenalín, ktorý sa mechanizmom metylácie mení na adrenalín (Guyton & Hall, 2006). Po vylúčení noradrenalínu na nerovných zakončeniach SY dochádza buď k spätnému vychytávaniu noradrenalínu (re-uptaku) do nervových vlákien alebo k difúzií do okolitých tekutín a krvi, alebo k deštrukcií noradrenalínu cez špecifické enzýmy, napr. monoamino oxidázu (MAO). Noradrenalín, ktorý je vylučovaný do tkanív tam pôsobí pomerne krátku dobu, približne niekoľko sekúnd a jeho spätné vychytávanie je tiež pomerne rýchle.

### **3.2.4 Receptory SY systému**

Tzv. adrenergé receptory náležiacie k SY systému sa nazývajú alfa a beta receptory. Noradrenalín má excitačný (vzrušivý) vplyv na alfa receptory, adrenalín na oba, alfa aj beta. Z toho vyplýva, že účinok noradrenalínu alebo adrenalínu bude závisieť podľa toho, ako sú usporiadané špecifické alfa a beta receptory na bunkách tkanív jednotlivých orgánov a v akom množstve. Alfa a beta receptory nie sú špecificky excitačné alebo inhibičné. Odozva po naviazaní hormónu môže byť obojaká. Záleží, akú majú receptory afinitu k jednotlivým hormónom, ktoré sa na ne môžu naväzovať (Guyton & Hall, 2006).

### **3.3 Parasympatikus a jeho funkcia**

Parasympatikus (PASY) je oddiel ANS často spájaný s X.hlavovým nervom – nervus vagus (blúdivý nerv). Bolo preukázané, že až 75 % nervových vlákien PASY, sú uložené v n.vagus a inervujú celú hrudnú a abdominálnu časť ľudského tela. Zvyšok PASY vlákien prechádza cez III., VII. a IX. hlavový nerv. Časť vlákien PASY vychádza z dolných, sakrálnych oblastí miechy (Guyton & Hall, 2006). Z X.hlavového nervu pokračujú vlákna PASY do srdca, ale najmä do gastrointestinálneho traktu a oblasti obličiek. Z ďalších hlavových nervov vedú vlákna PASY do oka, nosných a slinných žliaz a do príušnej slinnej žľazy (glandula parotis).

V rámci priebehu vlákien PASY sa tiež nachádzajú (podobne ako je to u vlákien SY) pregangliové a postgangliové neuróny, avšak u PASY je rozdiel v tom, že postgangliové neuróny sa nachádzajú až v efektorovom orgáne, na ktorý PASY pôsobí. Postgangliové vlákna sú z tohto dôvodu veľmi krátke.

#### **3.3.1 Neurotransmitery PASY systému**

Ako sme uviedli vyššie (v kap. 3.2.3), pregangliové neurotransmitery pre SY aj PASY sú tzv. cholinergné, tzn. segregujú hlavne acetylcholín. Tento neurotransmitter sa stáva dominantným pri vedení vzruchu a ovplyvňovaní efektorových orgánov u PASY systému. Acetylcholín je látka, ktorá vzniká pomocou enzymatických reakcií za prítomnosti enzýmu acetylcholín transferázy, ktorá vytvára acetylcholín s látky nazývanej acetylkoenzým A (Acetyl – CoA). Acetylcholín, podobne ako neurotransmitery SY, zostáva v efektorovom orgáne krátky čas, za ktorý pôsobí na príslušné tkanivo (Robertson et al., 2012).

### 3.3.2 Receptory PASY systému

Receptory prítomné v tkanivách efektorových orgánov, ktorých činnosť reguluje PASY sa nazývajú tzv. muskarínové a nikotínové receptory. Tieto receptory sa každý zvlášť aktivujú pri podaní buď muskarínu (špecifického jedu z huby) alebo nikotínu. Acetylcholín ovplyvňuje oba typy. Muskarínové receptory sa nachádzajú na bunkách efektorových orgánov a môžu byť ovplyvňované tak SY ako aj PASY. Nikotínové receptory sa nachádzajú na synapsiách medzi spojením pregangliových a postgangliových vlákien a môžu byť taktiež ovplyvňované SY aj PASY (Guyton & Hall, 2006).

### 3.4. Pôsobenie SY a PASY na špecifické orgánové oblasti

Pôsobenie SY môžeme pozorovať napr. pri reakciách útok – útek, kedy dochádza k rozšíreniu zreníc (kvôli lepšej orientácii v priestore v ktorom sa aktuálne nachádzame), postaveniu chlpcov na rukách, zrýchlenému dýchaniu, zrýchlenej srdcovej frekvencii (tachykardii), stiahnutiu periférnych ciev, zvýšeniu krvného tlaku, zvýšenému poteniu a pod. Mohli by sme uvažovať, že SY má akúsi prípravnú funkciu na následnú akciu (Javorka et al. 2008).

Najväčšie pôsobenie je v gastrointestinálnom trakte, kde zabezpečuje reguláciu práce žalúdka a čriev, ale vplýva aj na spomalenie činnosti srdcovej frekvencie (bradykardiu), rozšírenie rozšírenie priesvitu ciev a znižovanie krvného tlaku. Vplyv PASY môžeme pozorovať taktiež pri stresových reakciách (v súčinnosti so SY). Často krát máme pri strese pocity napr. na močenie alebo na stolicu. Tieto reakcie sú v réžii PASY, ktorý spôsobuje rýchlejšiu peristaltiku obsahu čriev a taktiež obecnú dilatáciu (napr. močového mechúra). Z tohto vidíme, že SY a PASY sú systémy, ktoré by mali v ideálnom prípade pracovať v určitej súčinnosti a flexibilne striedať svoju aktivitu (Robertson et al., 2012).

Jedným z orgánov, ktoré SY a PASY ovplyvňujú je srdce. SY reguluje činnosť srdca v zmysle zrýchľovania srdcovej frekvencie (tachykardia), PASY v zmysle spomaľovania (bradykardia). Ich vzájomná súčinnosť, tzn. flexibilné zrýchľovanie a spomaľovanie srdcovej frekvencie, vedie ku vzniku javu, ktorý nazývame variabilita srdcovej frekvencie. Tento jav potvrdzuje, že frekvencia činnosti srdca nie je (u zdravých jedincov) konštantná, ale dochádza k jej zmenám. Variabilita srdcovej frekvencie môže

byť vážne narušená u niektorých interných chorôb, ale taktiež napr. u úzkostných porúch, ako je panická porucha (Tak et al., 2009; viac o variabilite srdcovej frekvencie vid' kap.4).

Oba systémy ANS ovplyvňujú krvný tlak. Ten je determinovaný dvomi faktormi : (1) prácou srdca, ktoré poháňa krv v cievach a (2) odporu krvi v cievach (Guyton & Hall, 2006). SY pôsobí jednak na srdcový sval (zrýchľuje činnosť srdca) a zároveň pôsobí na priesvit ciev tým, že ho znižuje, a tak vytvára pre tekutinu v cievach väčší odpor. Týmto pôsobením dochádza k zvyšovaniu tlaku krvi pod taktovkou SY. Naopak PASY krvný tlak znižuje. Je známy fakt, že pokiaľ by sme veľmi intenzívne stimulovali PASY časť nervus vagus, dochádza na niekoľko sekúnd k zástave srdca a prakticky vymiznutiu krvného tlaku V tomto momente dochádza k strate vedomia u jedinca (Dunitz, 2005).

SY a PASY ovplyvňujú žľazy tak v ústnej dutine, ako aj v gastrointestinálnom trakte. PASY v zásade ovplyvňuje zvýšenú sekréciu slinných žliaz, SY ju znižuje. Tým, že SY zmenšuje priesvit ciev, znižuje sekretorickú funkciu žliaz gastrointestinálneho traktu (Guyton & Hall, 2006). U potných žliaz dochádza k istému špecifiku. Potenie je primárne regulované PASY, ktorý je ovplyvnený cez centrá v hypothalamе. Ale nervové vlákna, ktoré ústia do potných žliaz sú distribuované cez nervové vlákna SY. Taktiež pri stimulácii SY vlákien dochádza k zväčšenej sekrécií potných žliaz.



## 4 Variabilita frekvencie srdca

V tejto kapitole popíšeme základné charakteristicky fenoménu variability frekvencia srdca (HRV; z angl. Heart Rate Variability), jej súvislosť s autonómnym nervovým systémom (ANS) a taktiež význam variability frekvencie srdca u úzkostných porúch, najmä u panickkej poruchy.

### 4.1. Základné charakteristiky variability frekvencie srdca

Zmeny frekvencie srdca v čase sú fyziologické. Činnosť nášho srdca nie je konštantná. Vlastnosť ľudského srdca alebo lepšie tento stav rôznej vzdialenosti R – R intervalov nazývame variabilita frekvencie srdca (z angl. heart rate variability – HRV).

Prítomnosť HRV považujeme za fyziologický jav. Dalo by sa jednoducho postulovať, že čím je vyššia HRV (rozdiel medzi maximálnou a minimálnou frekvenciou), tým býva jedinec lepšie adaptovaný na zmeny a lepšie zvláda stres (Carmilla et al., 2009). Je to znakom dobrej fyzickej kondície a taktiež vyváženosti zložiek autonómneho nervového systému (ANS). Z tohto faktu vyplýva, že rôzne druhy narušenia (ako napr. kardiovaskulárne ochorenia, zlá fyzická kondícia, duševné ochorenia) narušujú, resp. znižujú variabilitu frekvencie srdca (Shioiri et al., 2005; Xhyhery et al., 2012) a vedú k prehĺbovaniu ochorenia kardiovaskulárneho systému, srdce preťažujú a dochádza aj k dysregulácií autonómneho nervového systému.

Elektrický impulz, ktorý evokuje sťahy svaloviny srdca, vzniká v srdci spontánne v sinoatriálnom uzle v ľavej predsieni. Vytvárajú ho špecializované bunky, nachádzajúce sa v svalovine srdca. Vzruch sa šíri následne po celom srdci až do komôr a svalovina srdca sa sťahuje. Okrem toho je srdce tiež inervované autonómnym nervovým systémom (sympatikom a parasympatikom), ktorý sa podieľa na regulácií sťahov svaloviny srdca a reguluje tak vyššie spomínaný rytmus srdca (Trojan et al., 2003).

Regulácia rytmu srdca cez ANS je komplexná. Obidve divízie ANS ovplyvňujú činnosť srdca komplemetárne, tzn. SY frekvenciu srdca, a teda aj jeho celkovú činnosť zrýchľuje, PASY naopak spomaľuje. Známkou primeranej regulácie ANS je, že oba systémy by mali pracovať pri regulácií srdca rovnomerne, tzn. nemal by dlhší čas

dominovať ani jeden. Udržuje sa tým určitým homeostatickým stavom a vysokou variabilitou frekvencie srdca (Robertson et al., 2012).

ANS samotný nie je jediným faktorom, ktorý ovplyvňuje HRV. Na jej vznik sa podieľa taktiež jav, ktorý nazývame respiračná sínusová arytmia (RSA), ktorý popíšeme v nasledujúcej kapitole.

## 4.2. Respiračná sínusová arytmia

Mechanizmov vzniku RSA tak ako ich hodnotí Javorka et al. (2008) je šesť. Jedným zo základných mechanizmov vzniku RSA je vysielanie impulzov z respiračného do kardiomotorického centra. Cieľom tohto procesu je istým spôsobom inhibovať (cestou hyperpolarizácie) vagové kardiomotorické pregangliové neuróny. Deje sa to tak, že počas nádychu (inspiria) vznikne inhibičný postsynaptický potenciál (IPSP), pomocou ktorého dochádza k hyperpolarizácii kardiomotorických pregangliových neurónov, a tým pádom oslabeniu vplyvu PASY. Neuromediátorom tohto procesu je acetylcholín (Javorka et al., 2008).

Ďalším mechanizmom je prítomnosť prirodzených respiračných reflexov. Ide o rytmické striedanie prirodzeného nádychu a výdychu. Počas inspiria dochádza k zmenám tlaku a objemu v pľúcach a dýchacích cestách a tento jav podráždi receptory n.vagu pľúc a dochádza k obmedzeniu inspiračných a kardioinhibičných centier v predĺženej mieche. Následne dochádza k zvyšovaniu frekvencie srdca (Javorka et al., 2008).

Vplyv na RSA má prítomnosť  $\text{CO}_2$ , pH a  $\text{O}_2$ . Zaujímavý je tomto prípade vplyv hypoxie (stavu tzv. kyslíkovej nedostatočnosti). Vyvoláva vzostup frekvencie srdca a taktiež krvného tlaku a celkové zníženie HRV a RSA. Dochádza k zvýšenej iritácii SY, útlmu činnosti PASY. Krv je distribuovaná s tela hlavne do orgánov, ktoré sú stavom hypoxie ohrozené najviac – teda mozog a srdce. Respiračný cyklus sa skracuje a dýchanie sa stáva celkove rýchlejšim (Javorka et al., 2008).

Baroreceptory svojou činnosťou ovplyvňujú taktiež RSA, hlavne aktiváciou PASY, bradykardiou. Tento proces sa spúšťa najmä pri výdychu (Javorka et al., 2008).

Pri rozpätí pravej predsene napr. zvýšeným venóznym návratom v rámci nádychu, dochádza k zrýchleniu činnosti srdca, na ktorej sa spolupodieľajú ako SY, tak aj PASY (Javorka et al., 2008).

Posledným mechanizmom, ktorý ovplyvňuje vznik RSA, sú tzv. lokálne mechanizmy. Je to jednak vplyv tzv. pacemakerových buniek, t.j. buniek ktoré sa podieľajú priamo na generovaní impulzu, ktorý umožňuje vznik s'ahu svaloviny srdca.

A taktiež aktivita sino-atriálneho uzla (v ľavej predsieni) a najmä jeho prekrvenie, ktoré ovplyvňuje a.centralis (Javorka et al., 2008).

### 4.3. Metódy záznamu parametrov variability frekvencie srdca

Existuje niekoľko možností ako snímať, zisťovať alebo merať variabilitu frekvencie srdca. Meranie HRV pomocou mikropočítačových prístrojov je jednoduchou, rýchlou, efektívnou a aj celkovo finančne nie tak náročnou metódou na posudzovanie aktivity ANS a jeho pôsobenia na kardiovaskulárny systém. Výhodou využitia mikropočítačových zariadení je aj to, že toto vyšetrenie je pre klienta neinvazívne, absolútne bezbolestné a bezpečné. V zásade sa mikropočítačové systémy skladajú zo snímacích elektród, vysielача, prijímača a inštalovateľného softwaru, ktorým v počítači zaznamenávame dýchanie a frekvenciu srdca a následne vyhodnocujeme. V súčasnosti sú na našom trhu dostupné systémy od spoločnosti Dimea Group so sídlom v Olomouci, ktorá distribuuje širšiu škálu mikropočítačových systémov. V rámci nášho výskumu sa nám osvedčil prístroj VarCor PF 7 (ďalšími sú napr. VariaPulse, VariaCardio).

Systém VarCor PF 7 sa skladá so snímacích elektród, ktoré sa po navlhčení veľmi jednoducho umiestňujú na hrudník vyšetrovanej osoby. Okolo pása sa pripojí vysielач, ktorý sníma rýchlosť respirácie (tzv. počet respiračných cyklov za minútu) a frekvenciu srdca. Do počítača sa cez USB kábel pripojí prijímač, ktorý vysielaný signál z klienta zaznamenáva. K systému sa dodáva štandardne software, ktorý signál spracúva a vyhodnocuje do veľmi zrozumiteľnej grafickej aj tabuľkovej podoby. Výsledkom spracovania dostávame pomerne kvalitné množstvo údajov o dychových cykloch, frekvencií srdca, tlaku krvi, ale hlavne o variabilite frekvencie srdca, v podobe rôznych hodnôt (frekvencie reprezentujúce SY a PASY, vzdialenosť R – R intervalov, štandardnú odchýlku sdNN a pod.). Systémy merania a hodnotenia HRV využívajú k vytvoreniu tzv. spektrálnej analýzy (grafickému znázorneniu aktivity ANS) matematickú metódu, ktorá má názov rýchla Fourierova transformácia (Pagani et al., 1986; z angl. Fast Fourier Transformation).

Na to, aby sme boli schopní odlišiť pôsobenie SY a PASY, resp. vyhodnotiť činnosť ANS ako takého, musíme s klientom previesť jednoduché fyziologické skúšky. Patrí medzi ne napr. ortostatický test, Valsalvov manéver, Hand Grip test a i. Využitie fyziologickej skúšky je prakticky na danom výskumníkovi, ale ukazuje sa, že pomerne výhodné je využiť ortostatický test ako fyziologický záťažový test (Látalová et al., 2010).

Pri tomto teste pacient päť minút leží v pokoji na podložke, potom sa na päť minút postaví a následne si opäť na päť minút ľahne. Uvažujeme, že postavenie z ľahu má za následok potrebu zvýšeného výdaja energie a zásobenia rôznych svalových skupín krvou, a teda potrebu spustenia tachykardie, ktorú má v tomto prípade v réžii SY. Dochádza k určitému "fyziologickému stresu". Pri opätovnom ľahu by malo dôjsť k určitému upokojeniu a podráždeniu vagových receptorov s následnou aktiváciou PASY, ktorý činnosť srdca spomalí, oslabeniu činnosti SY a jedinec by mal bez problémov relaxovať. Pokiaľ máme klienta pripojeného na mikropočítačový systém, mali by sme dostať po skončení tohto testu jasnú informáciu o stave ANS a jeho zložkách, t.j. ako sa SY a PASY správajú pri pokojnej relaxácii a fyziologickej záťaži. Ortostatický test je vhodné využiť aj z toho dôvodu, že v zásade mikropočítačové systémy potrebujú na správne vyhodnotenie aktivity ANS určitý čas, za ktorý sa dáta zbierajú pre následnú analýzu a štatistické vyhodnotenie v počítačovom programe. V prípade použitia mikropočítačových systémov (napr. VarCor PF 7, Biograph Infinity), sú päť minútové intervaly úplne postačujúce a ideálne pre analýzu zozbieraných dát (Martinez et al., 2010).

Sledovanie regulácie ANS je pochopiteľne aj otázkou kreativity výskumníka. Objavujú sa už štúdie, ktoré využívajú ako test fyziologickej záťaže napr. vystavenie klienta rôznym nepríjemným podnetom (Friedman & Thayer, 1998), pričom pacient môže počas celej doby trvania merania ležať (Virtanen et al., 2003). Variabilitu frekvencie srdca nie je možné merať a analyzovať v každom veku. So zvyšujúcim sa vekom dochádza k celkovému poklesu variability frekvencie srdca, ktoré je bežne hodnotené ako fyziologické (Látalová et al., 2010).

### 4.3.1 Základné parametre variability frekvencie srdca

Pomocou vyššie zmienených mikropočítačových systémov, môžeme zaznamenávať jednotlivé parametre variability frekvencie srdca (HRV) a následne ich interpretovať. Tieto frekvenčné pásma získavame pomocou využitia už vyššie spomínanej rýchlej Fourierovej transformácie. Pri vyhodnocovaní aktivity ANS robíme teda tzv. frekvenčnú analýzu. Ide o tri druhy základných frekvenčných pásiem HRV (Akselrod et al., 1981) :

- HF (high frequency; 0,15 – 0,40 Hz) zodpovedá kardiálnej vagovej aktivite (Task Force, 1996). Toto frekvenčné pásmo sa v súčasnosti používa najviac pre predikciu aktivity ANS.
- LF (low frequency; 0,04 – 0,15 Hz) v starších prácach (napr. Yeragani et al., 1997) je toto pásmo hodnotené ako aktivita SY. Súčasnejšie výskumy upozorňujú na nejednoznačnú interpretáciu tohto pásma. Zrejme súvisí s aktivitou tak SY, ako aj PASY (Moak et al., 2009; Goldstein et al., 2011).
- VLF (very low frequency; 0,0033 – 0,04 Hz) ktorá súvisí s termoreguláciou, periférnym vazomotorickým tonusom, systémom rennin – angiotensin – aldosteron (Javorka et al., 2008). Iný pohľad má Eckberg (2008), ktorý sa prikláňa k aktivite baroreceptorov.

Staršie práce operujú často s pomerom nízkych a vysokých frekvencií, tzv. LF / HF ratio, ktoré hodnotia ako určitý marker resp. dominancií jedného alebo druhého kompartmentu ANS (Cohen et al., 2000). Znamená to, že pokiaľ sa číselný pomer nachádza v kladných hodnotách, resp. nad hodnotou 1, môžeme predikovať dominanciu SY. Ak sa číselný pomer nachádza v hodnotách pod 1, tzn. 0,9 a nižších, môžeme predikovať skôr dominanciu PASY. Medznú hodnotu 1, ktorá udáva stav určitej ideálnej vyváženej zložiek ANS a ich komplementárne pôsobenie stanovil Jevgenij Vaschillo (Schwartz & Andrasik, 2003). V kontexte nových výskumov (Moak et al., 2009; Goldstein et al., 2011) je však potreba tento pomer interpretovať s určitou opatrnosťou.

## 4.4. Variabilita frekvencie srdca a psychické poruchy

HRV je možné zisťovať a analyzovať prakticky u všetkých psychických porúch. Databázy vedeckých článkov ponúkajú množstvo vedeckých výskumov a rôznych review, ktoré pojednávajú o meraní a analýze HRV u rôznych duševných porúch.

Henry et al. (2010) porovnávali HRV u pacientov so schizofréniou a BAP (bipolárna afektívna porucha) a kontrolnou skupinou. Zistili, že u vzorky, ktorú tvorili probandi v akútnom štádiu mánie s BAP, bola signifikantný rozdiel medzi aktivitou SY a PASY, v zmysle celkového poklesu aktivity PASY a zvýšenia aktivity SY. Tým pádom došlo k celkovému poklesu HRV ako takej. U probandov trpiacich schizofréniou, boli výsledky testu odlišné. Nárast aktivity SY a následný pokles HRV nebol až taký signifikantný, ako sa očakávalo, aj keď došlo k redukcii vagálneho tonu, a teda aj zníženia aktivity PASY. U kontrolnej skupiny neboli zmeny signifikantné (Henry et al., 2010). Autori (ibidem) nešpecifikujú jasný dôvod tohto rozdielu. Upozorňujú, že vzorka pacientov trpiacich pre schizofréniu bola pomerne malá a škála rôznych špecifických druhov psychotických ochorení mohla taktiež ovplyvniť dosiahnuté výsledky.

Viacere práce sa venovali meraniu HRV napr. špeciálne u paranoidnej schizofrénie (Bär et al., 2005; Bär et al., 2007; Boettger et al., 2006). V prvej štúdií (Bär et al., 2005) autori analyzovali parametre HRV u 30 pacientov ktorým bola diagnostikovaná schizofrénia a nemali nasadenú farmakoterapiu. Následne ich porovnali s parametrami HRV u zdravých dobrovoľníkov, ktorým nebolo diagnostikované žiadne psychiatrické ani somatické ochorenie. Obom skupinám boli parametre HRV merané počas kľudu a počas fáze hlbokého dýchania. Autori zistili, že parametre HRV pacientov so schizofréniou sa významne odlišujú od parametrov zdravých dobrovoľníkov, najmä v zníženej aktivite parasympatiku. Tiež zistili, že následne nasadená neuroleptická liečba nemá štatisticky významný vplyv na zmeny v aktivite ANS v skupine schizofrenikov. V následnej štúdií (Bär et al., 2007) autori analyzovali parametre HRV v skupine 40 pacientov so schizofréniou v porovnaní so skupinou 58 zdravých jedincov. Autori opäť potvrdili prítomnosť dysbalancie ANS v skupine pacientov so schizofréniou, a tiež popisujú zvýšené riziko kardiovaskulárnej mortality, ktorá môže narastať pri dlhodobejšej dysbalancii ANS. Autori v tretej štúdií (Boettger et al., 2006) merali opäť parametre HRV v skupine pacientov so schizofréniou (N = 20) v porovnaní so skupinou zdravých dobrovoľníkov (N



= 20). Záznamy však boli snímané počas 24 - hod EKG. Výsledky ukázali nárast aktivity srdca, ale tiež štatisticky významné zníženie druhej odmocniny rozdielov nasledujúcich RR intervalov (tzv. RMSSD), ktorá reflektuje aktivitu parasymptiku a sympatiku. Inými slovami, v skupine pacientov so schizofréniou došlo k štatisticky významnému zníženiu aktivity oboch kompartmentov ANS. U BAP v akútnom štádiu mánie bolo celkové "nabudenie" (celkový arousal) významne vyššie, než u pacientov trpiacich schizofréniou. Henry et al. (2010) diskutujú tiež možnosť, že pacienti trpiaci BAP vykazovali známky nabudenia podobné, ako je tomu u pacientov trpiacich pre PTSD alebo panickú poruchu. U pacientov trpiacich pre schizofréniu nabudenosť nebola pravdepodobne tak intenzívna. (Henry et al., 2010). Výskum Látalovej et al. (2010) u pacientov trpiacich BAP, ale aktuálne euthýmnych preukázal, že v porovnaní so zdravými kontrolami majú nižšiu variabilitu frekvencie srdca a existuje negatívna korelácia medzi aktivitou PASY a vekom, tzn. HRV sa v staršom veku prirodzene znižuje, u oboch skupín. Autori skúmali a porovnávali tiež mieru disociácie, pomocou škály D.E.S a HRV. Bola zistená významná negatívna korelácia medzi mierou disociácie a HRV (Látalová et al., 2010). Weinbergová et al. (2009) skúmali autonómnú dysreguláciu a HRV u pacientov trpiacich emočne nestabilnou poruchou osobnosti – hraničný typ na záťažový podnet, ktorým bolo odpočítavanie čísla 7 od čísla 1258. Experimentátor frustroval probandov rôznymi poznámkami, aby počítali rýchlejšie a podobne. Autori zistili, že v porovnaní s kontrolnou skupinou došlo opäť ako vo vyššie spomínaných výskumoch k poklesu aktivity PASY, nárastu aktivity SY. Probandi trpiaci hraničnou poruchou osobnosti taktiež hodnotili záťažový podnet ako subjektívne negatívnejší, než probandi zaradení v kontrolnej skupine (Weinberg et al., 2009).

Veľká časť článkov sa zaoberá ANS a jeho vplyvom na HRV u jedincov trpiacich PTSD a panickou poruchou (Bystritsky et al., 2000; Yeragani et al., 1998; Tan et al., 2010). Autori využívajú rôzne výskumné metódy a designy výskumov na meranie a následnú analýzu frekvencií HRV, v zásade všetky sa však zhodujú, že intenzívna miera úzkosti a celkový arousal vedú k redukcii tonu n.vagu (redukcii PASY) a zvýšeniu aktivity SY, čo spôsobuje celkové zníženie HRV, v porovnaní s kontrolnými skupinami. Vedcov taktiež zaujíma aj vplyv rôznych lokálnych mechanizmov alebo genetických faktorov, ako napr. vplyv angiotenzínu na ANS a pod. (Olsson et al., 2004). Sledovaním zmeny aktivity SY a PASY, regulácie ANS u pacientov s panickou poruchou a terapeutickou úspešnosťou sa zaoberá aj táto práca.

Tonhajzerová et al. (2009) skúmali dysreguláciu HRV u adolescentných pacientov liečených pre depresiu. Zistili, že variabilita frekvencie srdca (HRV) bola znížená, najmä však vo frekvencií HF (high frequency) reprezentujúcej PASY. V ďalšej štúdií potvrdili opäť komplexné zníženie HRV v rámci skúmania adolescentných dievčat liečených pre depresiu v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých adolescentných dievčat (u ktorých k zníženiu HRV nedochádzalo) (Tonhajzerová et al., 2010). Tieto zistenia sú zaujímavé z dôvodu určitej neflexibilnosti oboch kompartmentov ANS (SY aj PASY) u pacientov liečených pre depresiu v rámci ortostatického testu (zmena polohy ľah – stoj – ľah, kedy by malo dochádzať k zmene zaangažovania jednotlivých kompartmentov ANS).

Pomerne diskutovanou otázkou v rámci skúmania ANS a HRV u duševných porúch je otázka farmakoterapie a jej vplyv na ANS a následne HRV. TCA znižujú významne aktivitu HRV (Gorman et al., 2004). SSRI nemajú signifikantný vplyv na HRV (Garakani et al., 2009).

## 5 Výskumné hypotézy

Viacero výskumov poukazuje na dysreguláciu ANS u viacerých duševných ochorení, napr. poruchy nálady, úzkostné poruchy apod. (Yeragani et al., 1993; Klein et al., 1995; Látalová et al., 2010; Tonhajzerová et al., 2010). Iné výskumy potvrdzujú pozitívny efekt kognitívne – behaviorálnej psychoterapie na zlepšenie symptómov úzkostných porúch a zvýšenie aktivity ANS (Nolan et al., 2005; Bornas et al., 2012). Na základe uvedených štúdií sme sa zamerali na zhodnotenie ANS u pacientov s panickou poruchou pred a po liečbe.

Naše výskumné hypotézy sú nasledujúce :

### Hypotéza č.1 :

Nulová hypotéza: Parametre HRV u pacientov s panickou poruchou a u zdravých kontrol nie sú odlišné.

Alternatívna hypotéza: Parametre HRV u pacientov s panickou poruchou v porovnaní so skupinou zdravých kontrol sú odlišné v zmysle zvýšenej aktivity sympatiku a zníženej aktivity parasympatiku.

### Hypotéza č. 2 :

Nulová hypotéza : Parametre HRV se v priebehu liečby nemenia. Nedochádza k zväčovaniu HRV a k zvýšenej aktivite parasympatiku.

Alternatívna hypotéza : Parametre HRV s v priebehu liečby menia, dochádza k zníženiu aktivity sympatiku, zvýšeniu aktivity parasympatiku a celkového zvýšeniu HRV.

### Hypotéza č.3 :

Nulová hypotéza : V parametroch HRV (VLF, LF a HF) nedochádza k poklesu s vekom u pacientov s panickou poruchou a v skupine zdravých kontrol.

Alternatívna hypotéza : Aktivita HRV – vo frekvenciách HF, LF a VLF s vekom u pacientov s panickou poruchou klesá a rovnako to bude aj v skupine zdravých kontrol.

Hypotéza č.4 :

Nulová hypotéza : Parametre HRV pacientov s panickou poruchou nekorelujú s vekom nástupu ochorenia.

Alternatívna hypotéza : Hodnota frekvencií HF, LF a VLF negatívne koreluje s vekom nástupu ochorenia

Hypotéza č.5 :

Nulová hypotéza : Parametre HRV pacientov s panickou poruchou nekorelujú s úrovňou disociácie meranej pomocou škály D.E.S.

Alternatívna hypotéza : Hodnota frekvencií HF, LF a VLF v skupine pacientov s panickou poruchou negatívne koreluje s úrovňou disociácie meranej pomocou škály Dissociative Experience Scale (D.E.S).

Hypotéza č.6 :

Nulová hypotéza : Parametre HRV u pacientov s panickou poruchou nekorelujú s dávkou psychotropnej medikácie.

Alternatívna hypotéza : Hodnota frekvencií HF, LF a VLF negatívne koreluje s dávkou psychotropnej medikácie.

## 6 Metodologický rámec

V rámci výskumnej validity a realiability a pri snahe čo najobjektívnejšie postihnúť symptomatiku pacienta a úspešnosť terapie sa ukazuje ako veľmi efektívne využiť spektrálnu analýzu HRV a následne interpretovať aktivitu ANS, pretože meranie HRV nie je zaťažené prakticky žiadnym subjektívnym fenoménom a pacient nemôže priebeh merania svojim pričinením nijak zvlášť závažne ovplyvniť (tak aby to narušilo objektivitu merania). Preto, aj v tejto výskumnej štúdií považujeme za kľúčové využiť sledovanie ANS a HRV k predikcii úspešnosti terapeutického programu na našej klinike. Zároveň meraním ANS a HRV prichádzame do kontaktu s týmto fyziologickým kompartmentom, ktorého funkčnosť a význam nie je vždy v psychiatrii doceňovaná.

### 6.1 Základné charakteristiky výskumného súboru

Do našej štúdie sme zahrnuli celkove 31 pacientov a 20 zdravých kontrol. Všetci pacienti boli začlenení do štruktúrovaného, intenzívneho 6 týždňového psychoterapeutického programu na psychoterapeutickom oddelení Kliniky psychiatrie FN Olomouc. Všetkým pacientom bola diagnostikovaná panická porucha. Všetci pacienti prešli meraním HRV a psychodiagnostickými škálami na začiatku a na konci terapeutického programu. Vstupné kritériá pre zaradenie do výskumného súboru boli nasledujúce :

- (a) presne stanovená diagnóza panickej poruchy, podľa kritérii DSM – IV
- (b) Non – respondéri k SSRI liečbe (najmenej 6 týždňov trvajúca liečba pre začlenením do výskumného súboru)
- (c) vek vyšší ako 18 rokov

Vylučovacími kritériami boli :

- (a) afektívne poruchy
- (b) vysoké riziko suicidality

- (c) organické ochorenie
- (d) psychotické ochorenie v anamnéze
- (e) abúzus alkoholu či iných drog
- (f) vážne somatické ochorenie
- (g) tehotenstvo alebo laktácia

Podobne ako psychiatrická diagnostika, aj vstupné a výstupné kritériá boli hodnotené, dvomi nezávislými odborníkmi z psychiatrie. Diagnostika bola potvrdzovaná taktiež pomocou M.I.N.I Medzinárodného neuropsychiatrického interview (M.I.N.I International neuropsychiatric Interview) (Lecrubier et al., 1997). Táto škála je určená pre stanovenie diagnózy v psychiatrickom výskume a administruje ju lekár k tomu špeciálne vyškolený.

Všetci pacienti vo výskumnom súbore užívali psychiatrickú medikáciu :

- Antidepresíva (N = 26; escitalpram, paroxetin, venlafaxin, klomipramin, sertralin, mirtazapin, dosulepin; priemerná denná dávka AD bola stanovená na  $23.27 \pm 8.825$  mg ekvivalentnej dennej dávky paroxetínu)
- Antipsychotiká (N = 4; quetiapin, chlorprotixen, olanzapin; priemerná denná dávka AP bola stanovená na  $3.5 \pm 2.380$  mg ekvivalentnej dennej dávky haloperidolu)
- Benzodiazepíny (N = 16; bromazepam, alprazolam, oxazepam, diazepam; priemerná denná dávka BZD bola stanovená na  $12.5 \pm 7.071$  mg ekvivalentnej dennej dávky diazepamu)

Ako sme spomenuli vyššie, kontrolný súbor predstavoval 20 zdravých subjektov, bez prítomnosti psychiatrickej diagnózy alebo vážnejšieho somatického ochorenia. Podobne ako skupina pacientov s panickou poruchou, aj skupina kontrol absolvovala meranie HRV počas ortostatického testu za štandardných podmienok.

## 6.2 Program kognitívne – behaviorálnej terapie

Pacienti boli liečení podľa štandardného skupinového KBT programu, ktorý zahŕňa psychoedukáciu, kognitívna reštrukturalizácia, intericeptívne expozície, nácvik kontrolovaného dýchania, expozície in – vivo, riešenie problémov v živote.

## 6.3 Nástroje hodnotenia

Závažnosť ochorenia sme vyšetrovali pomocou dotazníku Clinical Global Impression (CGI; Guy, 1976), Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck & Emery, 1985) a Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1961). Disociatívne symptómy boli vyšetrované pomocou Dissociative Experience Scale (DES; Carlson et al., 1991, 1993).

## 6.4 Zaznamenávanie dát a analýza

Merania HRV boli prevádzané pomocou mikropočítačového systému VarCor PF 7 (Dimeia Group s.r.o Olomouc). Tento mikropočítačový systém umožňuje rádiový prenos EKG signálu z vysielateľa do prijímateľa zapojeného cez USB konektor do PC. EKG signál je zaznamenávaný zo špeciálnych senzorov pripevnených na koži hrudníku. V rámci merania sa nepoužívajú prípravky ako gély, pre lepšiu vodivosť. Senzor sa iba zľahka navlhčí vodou. Systém teda zaznamenáva parametre HRV pomocou spektrálnej analýzy, pričom na výpočet HRV parametrov program používa rýchlu Fourierovu transformáciu algoritmu. Artefakty boli vylúčené zo záznamu pred analýzou HRV parametrov.

EKG signál bol zaznamenávaný počas troch pozícií : ľah – stoj – ľah. Každý zaznamenávaný interval trval v dĺžke 5 min. Boli hodnotené nasledujúce HRV parametre :

- High frequency (HF) neinvazívny index kardiálnej vagovej aktivity sprostredkovaný cez respiračný sinusovú arytmiu (Task Force, 1996).
- Low frequency (LF) ktorá zrejme reprezentuje aktivity sympatiku aj parasimpatiku cez aktivitu baroreflexu (Moak et al., 2009; Goldstein et al., 2011).
- Very low frequency (VLF) ovplyvnenú termoreguláciou, periférnym vazomotorickým tonusom, systémom rennin – angiotensin – aldosteron (Javorka et al., 2008).

Dáta boli logaritmované, pretože parametre HRV vykazujú negaussovské, t.j. neparametrické rozloženie dát. Vzhľadom k výrazným rozdielom jednotlivých parametrov sa štandardne používa logaritmovanie dát, ktoré upraví parametre HRV do parametrického rozloženia. Následne je vhodnejšie zo štatistického hľadiska používať parametrické testy a vyjadrenie ako priemer a SD. V opačnom prípade by museli byť použité neparametrické testy a mediány (Ito et al., 1999).

## 6.5 Štatistická analýza

Demografické údaje a základné klinické charakteristiky boli podrobené štandardnej stĺpcovej štatistike. Shapiro – Wilk W test bol použitý pre zistenie normálnej distribúcie demografických a klinických premenných. Rozdiely medzi skupinou pacientov s panickou poruchou a zdravými kontrolami boli analyzované pomocou Studentovho t – testu. Chi<sup>2</sup> test a Fisherov test bol použitý na analýze kategoriálnych dát. Vzťah medzi premennými s normálnou distribúciou bol počítaný pomocou Pearsonovej korelačnej analýzy, pričom Spearmanova korelačná analýza bola použitá pre premenné s non – normálnou distribúciou. Two way RM ANOVA bola použitá pre analýzu parametrov HRV pred a po liečbe a v porovnaní s kontrolnou skupinou. Pre štatistické analýzy sme použili štatistický program GraphPad Prism ver. 5.0 (<http://www.graphpad.com/prism/prism.htm>). Hladina významnosti bola stanovená na 5 %.



## 7 Výsledky

### 7.1 Analýzy porovnania skupiny pacientov a skupiny zdravých kontrol

#### *Demografické a klinické charakteristiky pacientov*

Do výskumného súboru bolo zaradených 31 pacientov (74, 2 % žien) v rozmedzí 20 až 57 rokov (priemerný vek 39, 45 ± 10, 32). Priemerný vek nástupu ochorenia bol 32, 71 ± 11,48 rokov a priemerná dĺžka ochorenia bola 6, 74 ± 7, 14 rokov. Kontrolnú skupinu predstavovalo 20 zdravých subjektov s priemerným vekom 35, 33 ± 12, 11 rokov (Tab. 1).

**Tab 1:** Demografické a klinické charakteristiky

	Pacienti (n=31)	Kontroly (n=20)
Vek	39.45 ± 10.32	35.33 ± 12.11
Pohlavie:		
Muži	9	5
Ženy	22	15
Začiatok ochorenia (v rokoch)	32.71 ± 11.48	
Dĺžka ochorenia (v rokoch)	6.74 ± 7.14	
Index Antidepresív	23.27 ± 8.825 (n=26)	
Index Benzodiazepínov	11.5 ± 6.708 (n=20)	
Index Antipsychotík	1.87 ± 1.984 (n=10)	
CGI	4.13 ± 1.23	
BAI	27.41 ± 13.38	
BDI	20.48 ± 11.38	
DES	8.75 ± 10.06	

CGI = Clinical Global Impression-Severity of disorder; DES=Dissociative Experience Scale; BAI=Beck Anxiety Inventory; BDI=Beck Depression Inventory

Všetci pacienti užívali psychofarmaká :

- Antidepresíva (n = 26; /escitalopram, paroxetin, venlafaxin, clomipramin, sertralin/ priemerná definovaná denná dávka antidepresíva bola  $23, 27 \pm 8, 825$  mg denného ekvivalentu paroxetinu).
- Niektorí pacienti užívali tiež antipsychotiká (n = 4; /quetiapin, chlorprotixen, olanzapin/ priemerná definovaná denná dávka antipsychotika bola  $3, 5 \pm 2, 380$  mg denného ekvivalentu haloperidolu).
- A benzodiazepíny (n = 16; /buspiron, mirtazapin, bromazepam, dosulepin/ priemerná definovaná denná dávka benzodiazepínov bola  $12, 5 \pm 7, 071$  mg denného ekvivalentu diazepamu).

Nižšie uvádzame prepočet jednotlivých denných dávok indikovaných psychofarmák (Tab. 2).

<b>IU Paroxetin 20</b>	<b>IU Diazepam 10</b>	<b>IU Risperidon 4</b>
Citalopram 20	Alprazolam 0,5	Amisulpirid 400
Escitalopram 10	Clonazepam 1	Kvetiapin 450
Fluvoxamin 200 - 60	Bromazepam 3	Levomepromazin 200
Fluoxetin 20	Ozazepam 20	Chlorprothixen 450
Venlafaxin 75		Olanzapin 15
Sertralin 200 - 60		Fluanxol 3
Trazodon 75		Aripiprazol 15
Mirtazapin 15		Paliperidon 6
Prothiaden 75		Ziprasidon 120

Anafranil 75		Haloperidol 4,5
Mianserin 60		Tiapridal 900
Bupropion 150		Sulpirid 450
Agomelatin 50		Klozapin 100
Moklobemid 450		Zuklopentixol 200 á 4 týždne
Amitriptilin 75		Fluanxol 20 á 4 týždne
Tianeptin 37, 5 - 10		

Do štúdie bolo zaradených 20 zdravých kontrol (76, 2 % žien) vo vekovom rozmedzí 25 až 54 rokov (priemerný vek  $35, 33 \pm 12, 11$ ). Neboli zistené žiadne štatisticky významné rozdiely medzi priemerným vekom (nepárový t – test:  $t = 0, 8044$  df = 49: n.s.) a distribúciou pohlavia (Fisherov test: n.s.) medzi pacientmi s panickou poruchou a zdravými kontrolami. Subjekty zaradené do kontrolnej skupiny absolvovali štandardné identické meranie HRV ako pacienti s panickou poruchou.

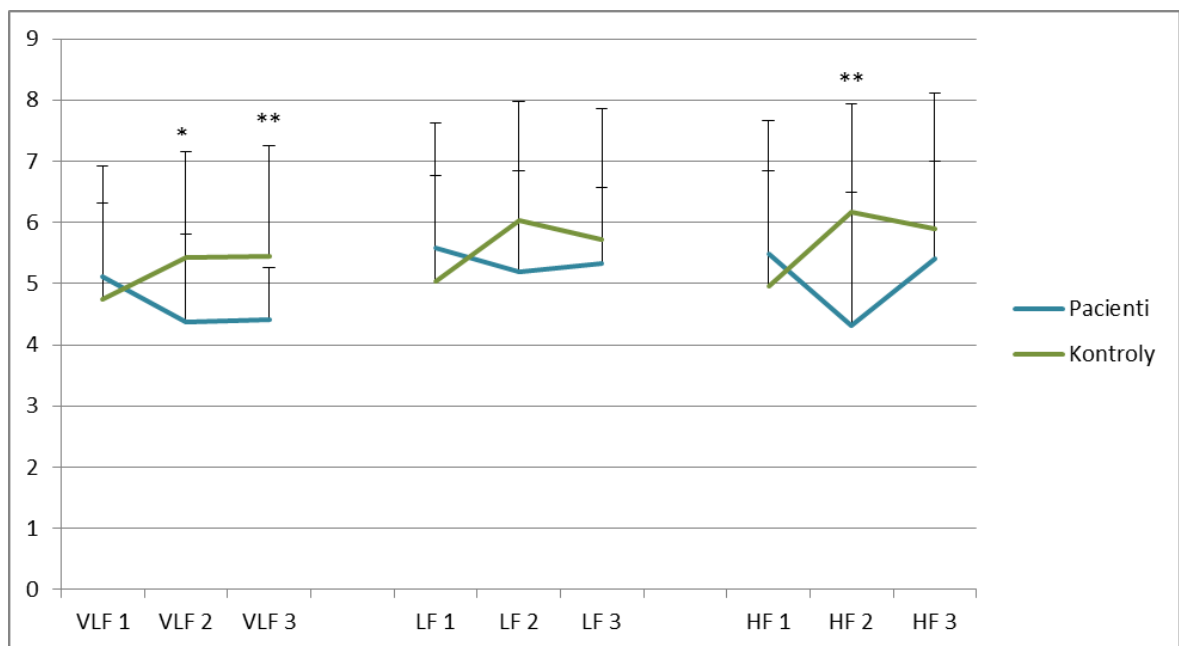
#### Dáta popisujúce aktivitu autonómneho nervového systému

Zistili sme vysoké štatisticky významné rozdiely medzi skupinou pacientov s panickou poruchou a kontrolnou skupinou pre frekvenčné pásma VLF 2 a VLF 3 (postavenie a ľah) a pre frekvenčné pásmo HF 2 (postavenie) počas ortostatického testu (Tab. 3). Môžeme vidieť znižovanie vo všetkých frekvenčných pásmach v pozícii postavenia sa počas ortostatického testu (Graf 1).

**Tab 3 :** Vegetatívne charakteristiky pacientov s panickou poruchou a zdravých kontrol

		VLF-1	VLF-2	VLF-3	LF-1	LF-2	LF-3	HF-1	HF-2	HF-3
Pacienti	Mean	5.115	4.363	4.415	5.583	5.196	5.337	5.482	4.307	5.399
	SD	1.804	1.448	0.8453	2.039	1.646	1.23	2.173	2.188	1.593
Kontroly	Mean	4.74	5.425	5.446	5.04	6.033	5.727	4.964	6.178	5.897
	SD	1.573	1.722	1.816	1.724	1.946	2.136	1.889	1.753	2.212
<b>Mann Whitney test:</b>										
Mann Whitney U		285,0			276,0			268,0		
p		0.6364			0.5181			0.4233		
<b>Unpair t-test:</b>										
t, df			t=2.375 df=49	t=2.743 df=49		t=1.651 df=49	t=0.8296 df=49		t=3.213 df=49	t=0.9349 df=49
p			<b>0.0215</b>	<b>0.0085</b>		0.1051	0.4108		<b>0.0023</b>	0,3544

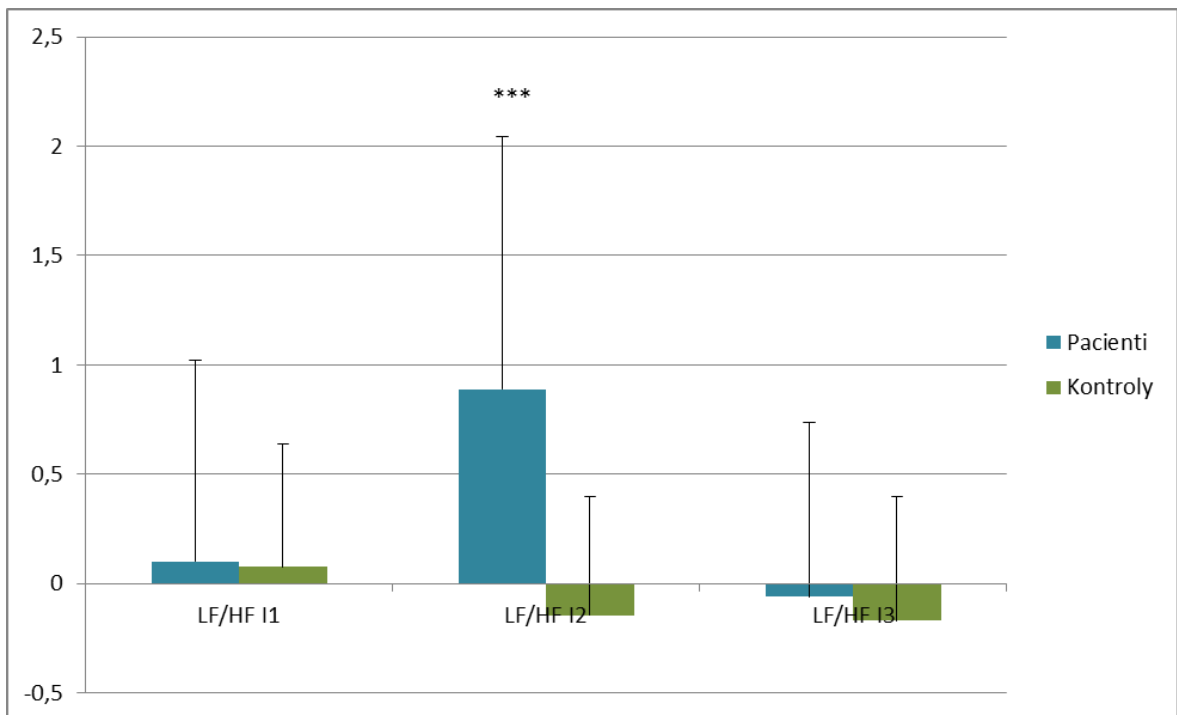
**Graf 1:** Zmeny vo frekvenciách HF, LF a VLF spektra HRV počas ortostatického testu u pacientov s panickou poruchou a v skupine zdravých kontrol.



VLF= very low frequency band (0.0033 – 0.04 Hz); LF= low frequency band (0.04 – 0.15 Hz); HF= high frequency band (0.15 – 0.40 Hz); 1= supine 5 minutes; 2= standing 5 minutes; 3= supine 5 minutes, \*unpair t-test: p < 0.05 \*\* unpair t-test p < 0.01

Zistili sme tiež štatisticky významný rozdiel medzi oboma skupinami v rámci pomere LF / HF počas postavenia sa, ale nie počas ľahu (Graf 2).

**Graf 2 :** Pomer LF / HF u pacientov s panickou poruchou v porovnaní so skupinou zdravých kontrol



\*\*\* unpair t-test  $p < 0.0005$

*Korelácie medzi demografickými a klinickými dátami a autonómnym nervovým systémom (ANS)*

Nezistili sme žiadne štatisticky významné korelácie medzi vekom pacientov a parametrami ANS. Zistili sme však negatívnu koreláciu medzi vekom a frekvenciami VLF 1 (ľah), VLF 3 (ľah) a LF 3 (ľah) v skupine zdravých kontrol (Tab. 4). Taktiež sme zistili štatisticky významné korelácie medzi vekom začiatku ochorenia a frekvenciou LF 2 (postavenie) a HF 2 (postavenie) u pacientov s panickou poruchou.

**Tab 4:** Korelácie demografických a klinických charakteristík a parametrov HRV u pacientov s panickou poruchou a zdravými kontrolami

		VLF-1	VLF-2	VLF-3	LF-1	LF-2	LF-3	HF-1	HF-2	HF-3
Vek - kontroly	r	-0.4905 <sup>S</sup>	-0.3812 <sup>P</sup>	-0.7252 <sup>S</sup>	-0.2863 <sup>S</sup>	-0.3722 <sup>P</sup>	-0.477 <sup>P</sup>	-0.2445 <sup>S</sup>	-0.3932 <sup>P</sup>	-0.3989 <sup>P</sup>
	p	<b>0.0281</b>	0.0973	<b>0.0003</b>	0.2211	0.1061	<b>0.0335</b>	0.2988	0.0863	0.0815
Vek - pacienti	r	-0.1157 <sup>S</sup>	-0.0838 <sup>S</sup>	0.3176 <sup>P</sup>	-0.2258 <sup>S</sup>	-0.3334 <sup>S</sup>	-0.1125 <sup>S</sup>	-0.0059 <sup>S</sup>	-0.2454 <sup>S</sup>	-0.167 <sup>S</sup>
	p	0.5353	0.654	0.0816	0.222	0.0668	0.5469	0.9751	0.183	0.3692
Vek nástupu ochorenia	r	-0.2131 <sup>S</sup>	-0.2087 <sup>S</sup>	0.0440 <sup>P</sup>	-0.2861 <sup>S</sup>	-0.3961 <sup>S</sup>	-0.2133 <sup>S</sup>	-0.0591 <sup>S</sup>	-0.3842 <sup>S</sup>	-0.2761 <sup>S</sup>
	p	0.2497	0.26	0,8143	0,1186	<b>0,0274</b>	0,2493	0,752	<b>0,0328</b>	0,1328
BDI	r	0.001 <sup>S</sup>	-0.0252 <sup>S</sup>	0.1962 <sup>P</sup>	-0.1349 <sup>S</sup>	-0.2059 <sup>S</sup>	-0.1009 <sup>S</sup>	-0.164 <sup>S</sup>	-0.4033 <sup>S</sup>	-0.1682 <sup>S</sup>
	p	0.9959	0.8969	0.3077	0.4853	0.2838	0.6026	0.3952	<b>0.0301</b>	0.3831
BAI	r	0.1191 <sup>S</sup>	0.1104 <sup>S</sup>	0,1878 <sup>P</sup>	0,2707 <sup>S</sup>	0,1632 <sup>S</sup>	0,1634 <sup>S</sup>	0,192 <sup>S</sup>	0,0885 <sup>S</sup>	0,2463 <sup>S</sup>
	p	0,5384	0,5685	0,3293	0,1556	0,3976	0,3969	0,3183	0,648	0,1978
CGI-S	r	-0,1578 <sup>S</sup>	-0,146 <sup>S</sup>	0,00254 <sup>P</sup>	-0,141 <sup>S</sup>	-0,1514 <sup>S</sup>	0,05664 <sup>S</sup>	-0,0302 <sup>S</sup>	-0,0539 <sup>S</sup>	-0,0494 <sup>S</sup>
	p	0,3964	0,4333	0,9892	0,4494	0,4163	0,7622	0,8719	0,7732	0,7921

P=Pearson r; S=Spearman r; p= p-value; ns=no significant; BDI=Beck Depression Inventory; BAI=Beck Anxiety Inventory; CGI-S=Clinical Global Impression-Severity; VLF= very low frequency band (0.0033 – 0.04 Hz); LF= low frequency band (0.04 – 0.15 Hz); HF= high frequency band (0.15 – 0.40 Hz);

Skóre BDI štatisticky významne negatívne korelovalo s frekvenciou HF 2 (postavenie; Spearman  $r = -0,4033$ ;  $p < 0,05$ ) ale nie s inými frekvenciami v iných pozíciách ortostatického testu. Zistili sme tiež štatisticky významnú koreláciu medzi skóre v BDI a pomerom LF / HF 3 (ľah; Pearson  $r = 0,418$ ;  $p < 0,05$ ).

Nezistili sme štatisticky významné korelácie medzi spektrom HRV a škálou BAI (meranie anxiety). Tiež sme nezistili štatisticky významné korelácie medzi škálou CGI a zmenou CGI a spektra HRV.

Dávka antidepressív pozitívne korelovala so škálou BDI (Spearman  $r = 0,5154$ ;  $p < 0,01$ ) a negatívne korelovala s frekvenciou LF 1 (Spearman  $r = -0,4265$ ;  $p < 0,05$ ), frekvenciou LF 2 (Spearman  $r = -0,476$ ;  $p < 0,05$ ), LF 3 (Spearman  $r = -0,6084$ ;  $p < 0,001$ ), frekvenciou HF 1 (Spearman  $r = -0,5803$ ;  $p < 0,005$ ), frekvenciou HF 2 (Spearman  $r = -0,4914$ ;  $p < 0,05$ ), frekvenciou HF 3 (Spearman  $r = -0,7258$ ;  $p < 0,0001$ )

a pozitívne korelovala s pomerom LF / HF 1 (Spearman  $r = 0,4842$ ;  $p < 0,05$ ) a pomerom LF / HF 3 (Spearman  $r = 0,5994$ ;  $p < 0,005$ ).

Nezistili sme štatisticky významné korelácie medzi dávkou anxiolytík alebo antipsychotík a spektrom HRV.

Vzťah medzi disociáciou a autonómnym nervovým systémom (ANS)

Zistili sme štatisticky významné korelácie medzi úrovňou disociácie meranej pomocou Dissociative Experience Scale (D.E.S.) a frekvenciami LF 1, HF 1 a HF 2 (Tab. 5).

**Tab 5 :** Korelácia D.E.S. a parametrov HRV u pacientov s panickou poruchou

		VLF-1	VLF-2	VLF-3	LF-1	LF-2	LF-3	HF-1	HF-2	HF-3
DES	r	-0.2924 <sup>S</sup>	-0.3648 <sup>S</sup>	0.0750 <sup>P</sup>	-0.3811 <sup>S</sup>	-0.3523	-0.3138	-0.3705	-0.4254	-0.2929
	p	0.1237	0.0517	0.6989	<b>0.0414</b>	0.0609	0.0973	<b>0.0479</b>	<b>0.0214</b>	0.1231

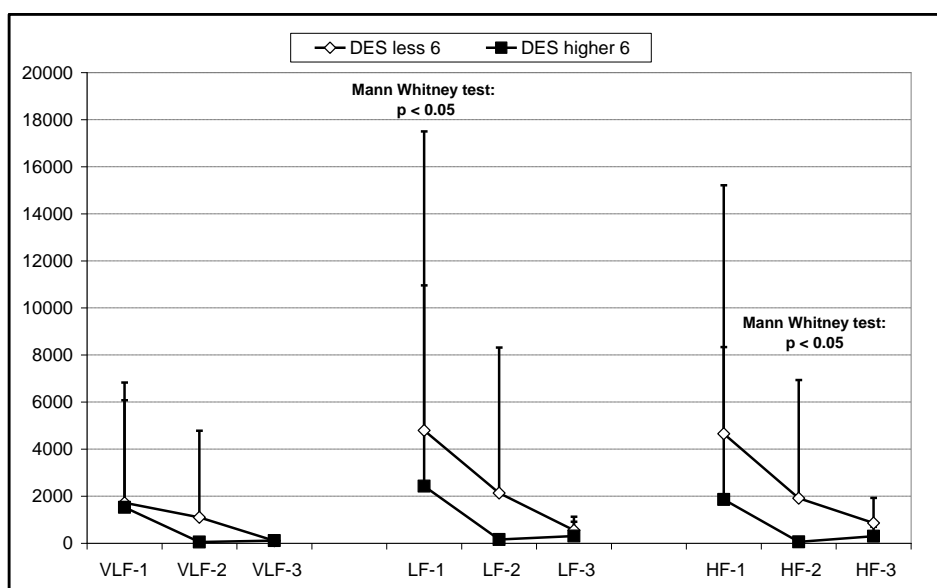
Pacienti s panickou poruchou boli rozdelení do dvoch podskupín podľa skórov v D.E.S.: pacienti s nižšou úrovňou disociácie (D.E.S. skóre nižšie než 6) a pacienti s vyššou úrovňou disociácie (D.E.S. skóre vyššie než 6). Zistili sme štatisticky významný rozdiel medzi frekvenciou LF 1 (ľah) a HF 2 (postavenie) medzi skupinami s nižšou úrovňou (menej než 6) a vyššou úrovňou (viac než 6) disociácie. (Tab. 6; Graf 3).

**Tab 6 :** Parametre HRV u pacientov s panickou poruchou s úrovňou D.E.S menej alebo viac než 6

	VLF-1	VLF-2	VLF-3	LF-1	LF-2	LF-3	HF-1	HF-2	HF-3
DES menej než 6									
Mean	1722	1098	105,8	4796	2132	556,3	4658	1916	861,6
SD	4352	3683	85,7	12702	6185	568,8	10552	5020	1066
DES viac než 6									
Mean	1527	55,38	115,5	2430	156,8	305,7	1863	60,72	297,8
SD	5301	25,82	116,4	8527	165,7	607,9	6474	55,86	399,6
<b>Mann Whitney test:</b>									
Mann Whitney U	79	70		57	69	72	60	52	67
p-value	0.2658	0.1322		<b>0.03282</b>	0.1214	0.1561	0.0522	<b>0.022</b>	0.1018
<b>Unpair t-test:</b>									
t, df			t=-0.2572 df=27						
p-value			0.799						

VLF= very low frequency band (0.0033 – 0.04 Hz); LF= low frequency band (0.04 – 0.15 Hz); HF= high frequency band (0.15 – 0.40 Hz)

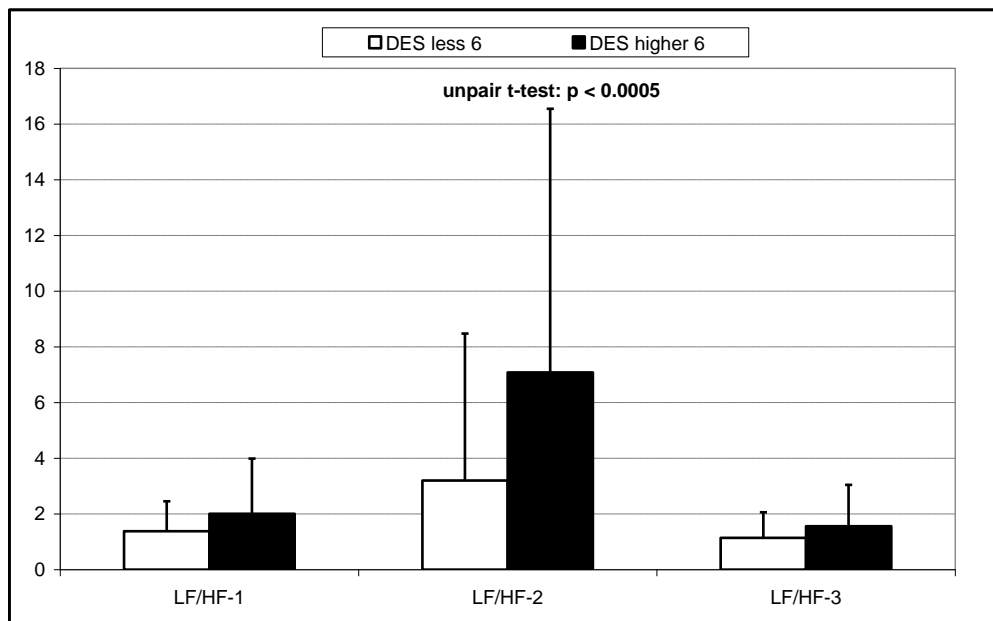
**Graf 3 :** Parametre HRV u pacientov s panickou poruchou s úrovňou D.E.S menej alebo viac než 6.





Tiež sme zistili ďalší štatisticky významný rozdiel v pomere LF / HF 2 (postavenie) medzi skupinami s nižšou a vyššou úrovňou disociácie (Graf 4). Toto zistenie znamená, že pacienti s vyššou úrovňou disociácie majú pomer LF / HF štatisticky významne nižší, než pacienti s nižšou úrovňou disociácie v ortostáze ( LF / HF 2; nepárový t – test;  $t = 3,974$  df = 27:  $p < 0,0005$ ). Nezistili sme štatisticky významné rozdiely medzi týmito podskupinami v prvej a tretej fáze ortostatického testu (LF / HF 1: nepárový t – test;  $t = 1,067$  df = 27:  $p = \text{n.s.}$ ; LF / HF 3: nepárový t – test;  $t = 0,9256$  df = 27:  $p = \text{n.s.}$ ).

**Graf 4 :** Pomer LF / HF u pacientov s panickou poruchou s úrovňou D.E.S menej alebo viac než 6



Korelácie medzi dávkou psychotropnej medikácie a parametrami HRV :

U pacientov s panickou poruchou sme dávky antidepresív, antipsychotík a anxiolytík korelovali s jednotlivými parametrami HRV na začiatku a na konci liečby, tiež sme korelovali pomer LF / HF a pomer VLF + LF / HF s jednotlivými parametrami HRV na začiatku a na konci liečby. Zistili sme štatisticky významnú pozitívnu koreláciu medzi dávkou anxiolytík a rozdielom vo frekvencii VLF v polohe 2 (postavenie) na začiatku a na konci liečby (Spearman  $r = 0,5729$ ;  $p < 0,0204$ ) a štatisticky významnú negatívnu koreláciu medzi dávkou anxiolytík a pomerom LF / HF v polohe 2 (postavenie) na začiatku a na konci liečby (Spearman  $r = -0,5714$ ;  $p < 0,0208$ ). Keďže nie je jasná interpretačná hodnota frekvencie VLF, nemôžeme s istotou hodnotiť tento výsledok. V rámci pomeru LF / HF v polohe 2 (postavenie) môžeme konštatovať, že dávka anxiolytík ovplyvnila aktivitu ANS v smere zníženia celkovej aktivity.

Nezistili sme štatisticky významnú koreláciu medzi dávkou antidepresív a parametrami HRV na začiatku a na konci liečby. Z tohto výsledku môžeme konštatovať, že dávka antidepresív neovplyvnila aktivitu ANS v skupine pacientov s panickou poruchou. Tiež sme nezistili štatisticky významný rozdiel medzi dávkou antipsychotík a parametrami HRV na začiatku a na konci liečby. Z toho vyplýva, že ani dávka antipsychotík neovplyvnila aktivitu ANS v skupine pacientov.

Post - hoc analýza medzi dávkou anxiolytík a pomerom LF / HF v pozícii 2 (postavenie) pre skupinu pacientov ktorí brali anxiolytiká a ktorí nebrali anxiolytiká

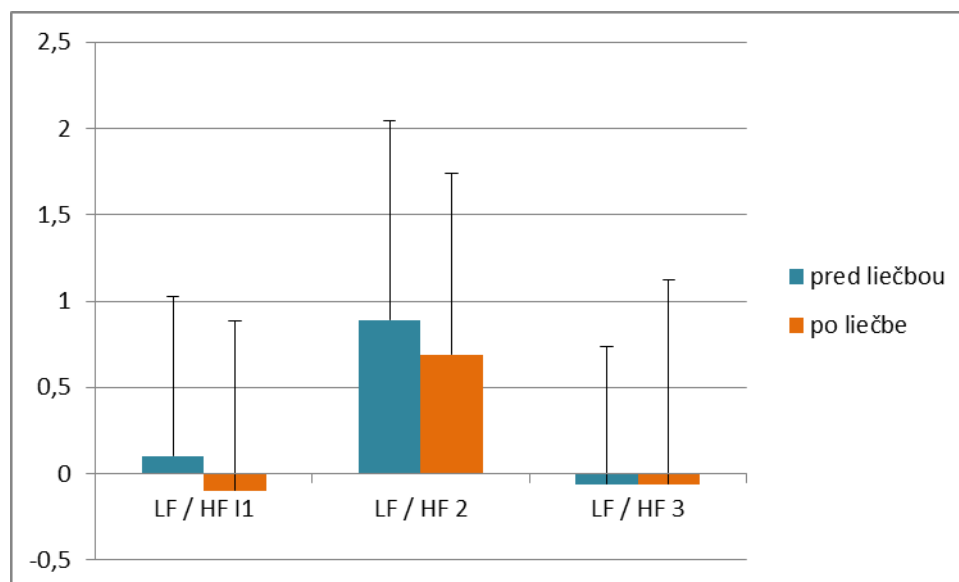
V post - hoc analýze sme nezistili štatisticky významný rozdiel medzi dávkou anxiolytík u pacientov ktorí anxiolytiká brali a ktorí ich nebrali v pomerom LF / HF 2 (postavenie) (Mann - Whitney  $U = 474, 0$ ;  $p = 0, 8564$  n.s.).

## 7.2. Analýzy variancie pre pomer nízkych a vysokých frekvencií (LF / HF) v skupine pacientov pred a po liečbe a v porovnaní so zdravými kontrolami

### Hlavná analýza priebehu zmien pomeru LF / HF pri porovnaní pred a po liečbe v skupine pacientov s panickou poruchou

Hlavná two - way analýza variancie pre opakované merania (two - way RM ANOVA) hodnotenia pomeru LF / HF pred a po liečbe ukazuje štatisticky významný rozdiel ( $F = 2,185$ ;  $Df = 62$ ;  $p < 0,005$ ). Pomer nízkej frekvenčnej aktivity (LF) a vysokej frekvenčnej aktivity (HF) sa teda v priebehu celého ortostatického testu vplyvom liečby zmenil. Na grafe 5 je vidieť dynamika zmien v priebehu ortostatického testu, ktorú je možné interpretovať ako mierne zvýšenie aktivity parasymptiku.

**Graf 5 : Dynamika pomeru LF / HF v skupine pacientov s panickou poruchou pred a po liečbe.**

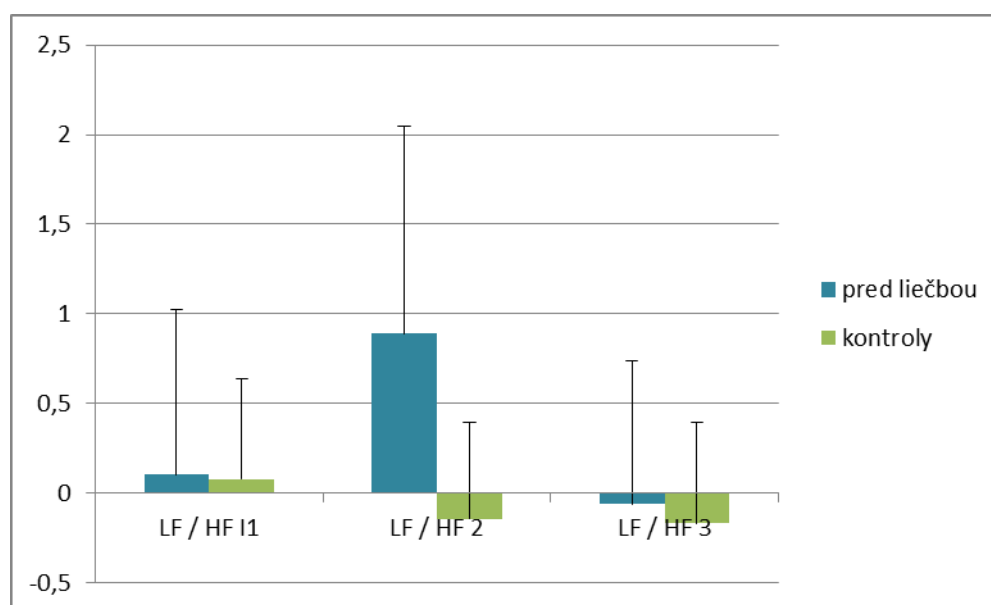


Post hoc analýza pomeru LF / HF v skupine pacientov pred a po liečbe a pri porovnaní so skupinou zdravých kontrol

Post hoc analýza pomeru LF / HF v skupine pacientov v priebehu ortostatického testu pre liečbou ukázala, že existuje štatisticky významný rozdiel medzi aktivitou SY a PASY v prvej a druhej polohe (ľah - postavenie) a v druhej a tretej polohe (postavenie - ľah) ( $F = 7,436$ ;  $Df = 230$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ). Post hoc analýza pomeru LF / HF v skupine pacientov po liečbe rovnako preukázala štatisticky významný rozdiel medzi aktivitou SY a PASY v prvej a druhej polohe a druhej a tretej polohe ortostatického testu ( $F = 16,52$ ;  $Df = 230$ ;  $p < 0,001$ ). V skupine zdravých kontrol nebol post hoc analýzou zistený štatisticky významný rozdiel pomeru LF / HF v priebehu ortostatického testu ( $F = 1,99$ ;  $Df = 59$ ;  $p > 0,05$ ).

Graf 6 ukazuje dynamiku ANS v skupine pacientov s panickou poruchou pred zahájením liečby a skupinou zdravých kontrol. Je možné konštatovať zrejme lepšiu adaptabilitu ANS v skupine zdravých kontrol na fyziologickú záťaž. V skupine pacientov ANS reaguje viac dynamicky a zrejme nedochádza k adaptácii SY a PASY na záťaž. Z uvedeného grafu vidíme trend nárastu aktivity SY v priebehu druhej fáze ortostatického testu (zmenu z ľahu do postavenia). V skupine zdravých kontrol tento trend nie je.

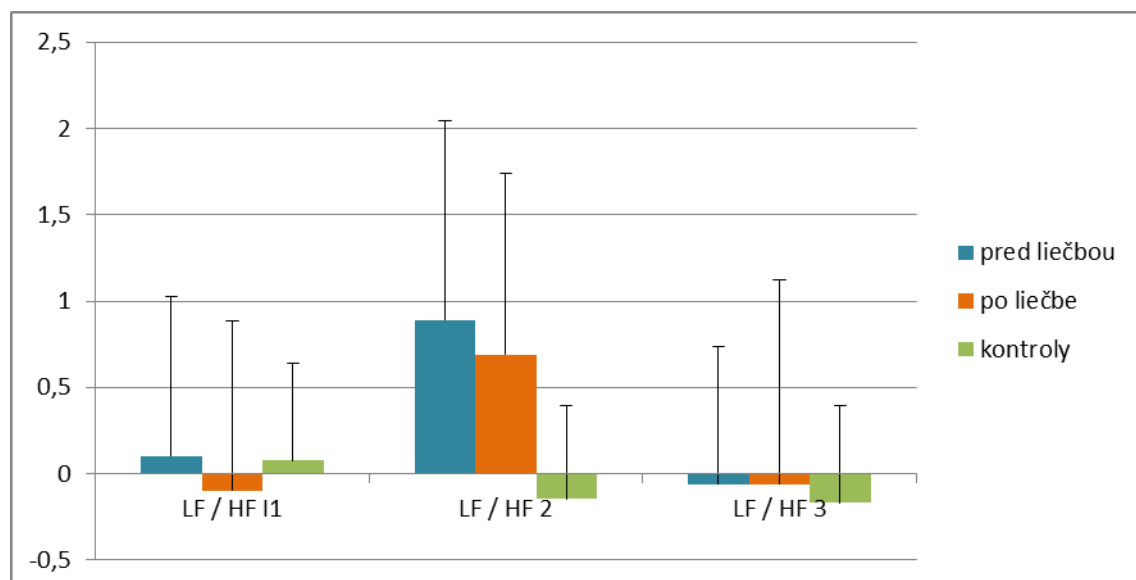
**Graf 6 : Dynamika ANS v skupine pacientov pred liečbou a v skupine zdravých kontrol**



Post hoc analýza pomeru LF / HF pacientov s panickou poruchou pred a po liečbe v prvej polohe ortostatického testu v porovnaní so skupinou zdravých kontrol ukázala štatisticky významný rozdiel medzi pomerom LF / HF v skupine pacientov pred liečbou v porovnaní so zdravými kontrolami a po liečbe v porovnaní so zdravými kontrolami ( $F = 6,413$ ;  $Df = 173$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Nebol zistený štatisticky významný rozdiel v pomere LF / HF pred a po liečbe v skupine pacientov. Rovnako v druhej polohe ortostatického testu bol zistený štatisticky významný rozdiel medzi pomerom LF / HF v skupine pacientov pred liečbou v porovnaní so zdravými kontrolami a po liečbe v porovnaní so zdravými kontrolami ( $F = 4,267$ ;  $Df = 173$ ;  $p < 0,05$ ). Tiež nebol zistený štatisticky významný rozdiel v pomere LF / HF pred a po liečbe v skupine pacientov. V tretej polohe ortostatického testu bol zistený štatisticky významný rozdiel medzi pomerom LF / HF v skupine pacientov pred liečbou v porovnaní so zdravými kontrolami a po liečbe v porovnaní so zdravými kontrolami ( $F = 9,989$ ;  $Df = 173$ ;  $p < 0,001$ ). Nebol zistený štatisticky významný rozdiel v pomere LF / HF pred a po liečbe v skupine pacientov.

Graf 7 ukazuje dynamiku zmeny ANS v skupine pacientov pred a po liečbe a v skupine zdravých kontrol.

**Graf 7 : Dynamika zmeny ANS v skupine pacientov pred a po liečbe a v skupine zdravých kontrol**

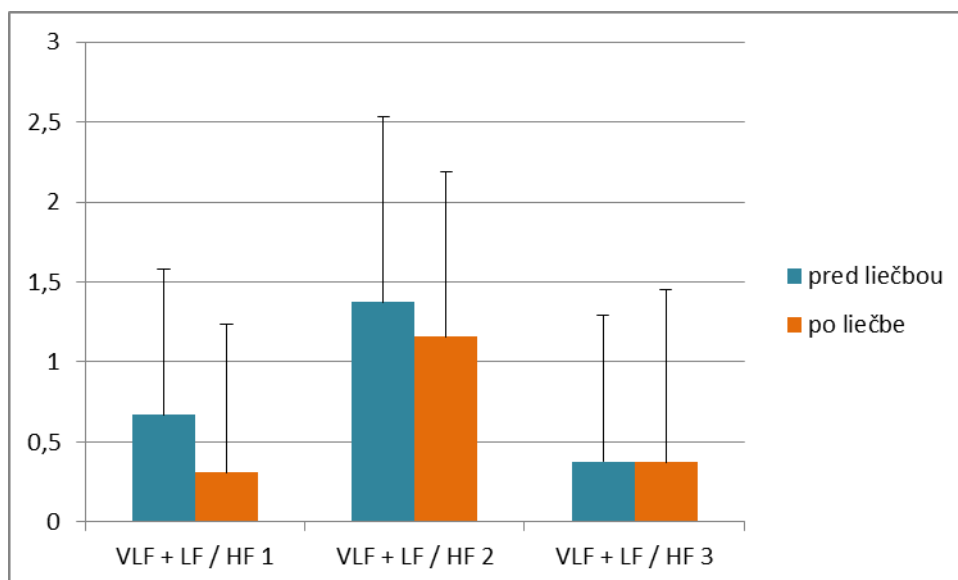


Z grafu vidíme vyššiu dynamiku aktivity ANS v skupine pacientov, čo zrejme svedčí pre vyššiu dysbalanciu ANS, než v skupine zdravých kontrol, kde aktivita ANS vykazuje skôr klesajúci trend - lepšiu adaptabilitu ANS na fyziologickú záťaž.

Hlavná analýza priebehu zmien pomeru nízkych (VLF + LF) a vysokých (HF) frekvencií pri porovnaní pred a po liečbe v skupine pacientov s panickou poruchou

Two way RM ANOVA pre pomer nízkych (VLF + LF) a vysokých (HF) frekvencií ukazuje štatisticky významný vzťah v skupine pacientov pred a po liečbe ( $F = 2,729$ ;  $Df = 62$ ;  $p < 0,0009$ ) (Graf 8).

**Graf 8 : Porovnanie pomeru VLF + LF / HF v skupine pacientov pred a po liečbe**

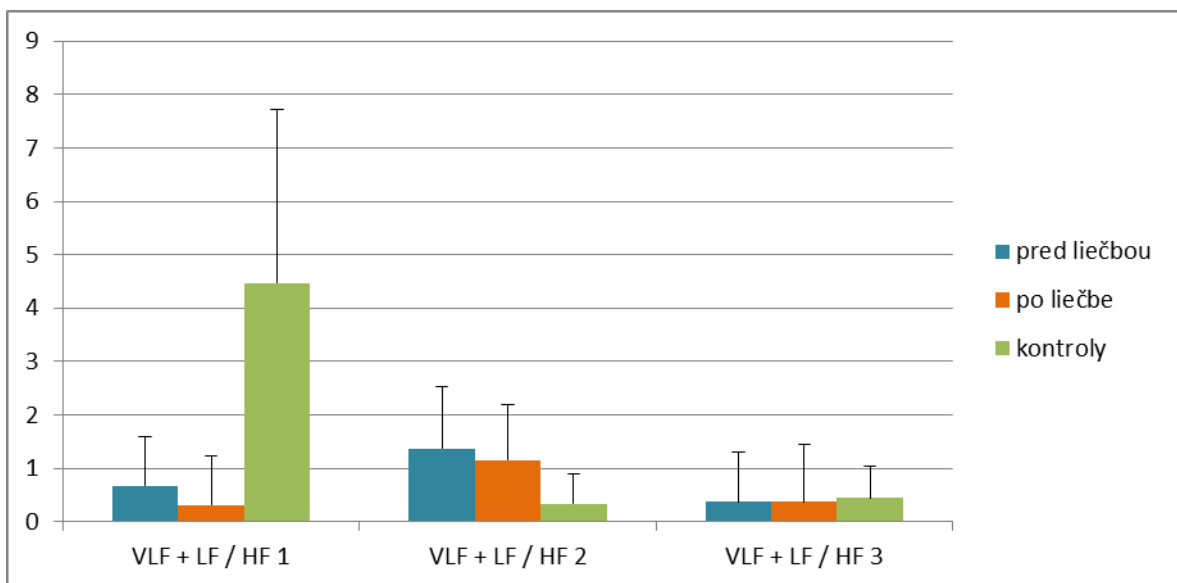


Post hoc analýza priebehu zmien pomeru nízkych (VLF + LF) a vysokých (HF) frekvencií pri porovnaní pred a po liečbe v skupine pacientov s panickou poruchou a so skupinou zdravých kontrol

Post hoc analýza pomeru VLF + LF / HF pacientov s panickou poruchou pred a po liečbe v prvej polohe ortostatického testu v porovnaní so skupinou zdravých kontrol ukázala štatisticky významný rozdiel medzi pomerom VLF + LF / HF v skupine pacientov pred liečbou v porovnaní so zdravými kontrolami a po liečbe v porovnaní so zdravými kontrolami ( $F = 38,33$ ;  $Df = 81$ ;  $p < 0,001$ ). V druhej polohe ortostatického testu bol zistený štatisticky významný rozdiel medzi pomerom VLF + LF / HF v skupine pacientov pred liečbou v porovnaní so zdravými kontrolami a po liečbe v porovnaní so zdravými

kontrolami ( $F = 6,998$ ;  $Df = 81$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). V tretej polohe ortostatického testu nebol zistený štatisticky významný rozdiel medzi skupinou pacientov pred a po liečbe a skupinou zdravých kontrol. Rovnako ako pri analýze pomeru LF / HF, ani v analýze pomeru VLF + LF / HF v skupine pacientov nebol zistený štatisticky významný rozdiel pred a po liečbe. Graf 9 ukazuje analýzu dynamiky pomeru VLF + LF / HF v skupine pacientov pred a po liečbe a skupinou zdravých kontrol.

**Graf 9 : Dynamika pomeru VLF + LF / HF v skupine pacientov pred a po liečbe a skupinou zdravých kontrol**



Dynamika ANS poukazuje na nárast vysokých frekvencií (aktivita sympatiku) počas prvej fázy ortostatického testu (ľah) v skupine zdravých kontrol. Následne v ďalších fázach (postavenie - ľah), dochádza v skupine zdravých kontrol k poklesu vysokých frekvencií - nárast aktivity parasympatiku a zrejme lepšia adaptácia ANS na záťaž u zdravých kontrol. V skupine pacientov pred a po liečbe vidíme inú dynamiku - nárast vysokých frekvencií počas druhej fázy ortostatického testu (postavenie) a následné zníženie, čo svedčí zrejme pre nižšiu adaptabilitu ANS pacientov na fyziologickú záťaž.

Post hoc analýza s využitím párového t - testu pre porovnanie pomerov nízkych (VLF + LF) a vysokých (HF) frekvencií pred a po liečbe

V prvej polohe ortostatického testu (ľah) bol zistený rozdiel v pomere VLF + LF / HF v skupine pacientov pred a po liečbe, ktorý sa blíži štatistickej významnosti ( $t = 2,011$ ;

$df = 30$ ;  $p = 0,0534$ ). V ostatných dvoch polohách (postavenie - ľah) nebol zistený štatisticky významný rozdiel.



## 8 Diskusia

Výsledky našej práce priniesli niekoľko zaujímavých zistení. Na úvod chceme upozorniť, že v rámci interpretácie frekvenčných pásiem spektra variability frekvencie srdca (HRV) je potreba zachovať určitú opatrnosť. Z výskumných zistení (napr. Task Force, 1996) vieme, že pásmo HF môže byť interpretované ako aktivita parasympatiku (PASY). Interpretačná hodnota pásiem LF a VLF spektra HRV však dodnes zostáva nie úplne jasná.

Ortostatickým testom sme preukázali zníženie všetkých frekvenčných pásiem spektra HRV – HF, LF, VLF, čo môže indikovať alterovanú kardiálnu reguláciu u pacientov s panickou poruchou počas kľudu, a tiež počas aktívnej ortostázy. Zníženie vo frekvenčnom pásme LF nebolo štatisticky významné a táto tendencia k zníženiu vo všetkých pozíciách ortostatického testu naznačuje, že aktivita sympatiku (SY) nie je dominantná v rámci frekvenčného pásma LF, ako to potvrdzuje napr. Goldstein et al. (2011). Teda zvýšenie alebo zníženie spektrálnej aktivity pásma LF závisí na aktuálnej vzájomnej interakcii fyziologických subsystémov ako je vasomotorická aktivita, centrálny sympatikový oscilátor a kardiálna vagová aktivita, ktorá je spojená s baroreflexom. V zhode s inými prácami môžeme konštatovať, že frekvenčné pásmo LF nie je možné interpretovať ako čistý index aktivity SY (Elghozi et al., 2007; Moak et al., 2009).

Naproti tomu, pomer LF / HF bol štatisticky významne vyšší počas postavenia u pacientov s panickou poruchou, než v skupine zdravých kontrol. Zrejme zníženie aktivity PASY bolo dominantné v porovnaní s aktivitou frekvenčného pásma LF. Z týchto zistení predpokladáme, že pomer LF / HF bol relatívne vyšší (v prospech aktivity SY). Na základe práce Luciniho et al. (2005) môžeme očakávať vyšší pomer LF / HF počas ortostatického testu.

Naše výskumné hypotézy sme v zásade potvrdili :

(a) Existuje rozdiel medzi komponentami HRV u pacientov s panickou poruchou a v skupine zdravých kontrol

Hlavné rozdiely sme zistili v druhej pozícii ortostatického testu (postavenie po ľahu) vo frekvenčnom pásme HF a VLF a v tretej pozícii (ľah po postavení) vo frekvenčnom pásme VLF. Zistili sme tiež rozdiel v pomere LF / HF v rámci druhej pozície ortostatického testu. Môžeme konštatovať, že pacienti s panickou poruchou reagujú odlišne na zmenu polohy počas ortostatického testu než skupina zdravých kontrol. Hlavným rozdielom je zníženie aktivity baroreceptorov a zníženie aktivity PASY a tým pádom relatívne zvýšenie pomeru medzi aktivitou SY a PASY. V skupine zdravých kontrol môžeme sledovať narastajúci trend aktivity PASY v ortostáze (postavenie), kedy očakávame vyššiu aktivitu SY. Z týchto zistení môžeme usudzovať na lepšiu schopnosť aktivácie a kompenzačnej schopnosti PASY u zdravých kontrol. U pacientov s panickou poruchou v tejto fáze nedošlo k nárastu aktivity PASY, naopak došlo k jej štatisticky významnému zníženiu. Naše výsledky sú v zhode so zisteniami iných autorov v rámci predošlých štúdií, ktorí popisujú zníženú HRV a významnú redukciu vo frekvenčnom pásme HF u pacientov s panickou poruchou (Klein et al., 1995), výrazné zníženej kardiálnej vagovej aktivity počas infúzie laktátu (Yeragani et al., 1994).

Zmena LFI2/HFI2 (tzn. v druhej polohe v stoj) sa blíži hranici štatistickej významnosti ( $p = 0,0511$ ), ale nedosahuje jej. Tento rozdiel má rovnaký trend, ako bol rozdiel medzi zdravými kontrolami a pacientami, ktorý štatisticky významný bol. Zdá sa teda, že zmena pomeru aktivity sympatiku a parasympatiku v priebehu liečby smeruje k pomeru, ktorý vykazujú zdravé kontroly. K rozhodnutiu, či tomu tak naozaj je, sú potrebné štúdie na väčšom počte probandov. Ostatné zmeny pomerov LF/HF (tj. v prvej pozícii v ľahu a v tretej pozícii v ľahu) sa štatisticky významne od seba nelíšia.

(b) Hodnota frekvencií HF, LF a VLF klesá s vekom u pacientov s panickou poruchou a rovnako aj v kontrolnej skupine

Túto hypotézu sme potvrdili iba čiastočne. Zistili sme štatisticky významné korelácie medzi vekom a dvomi VLF frekvenciami v pozícii ľahu (prvý a druhý ľah

ortostatického testu) a tiež v tretej pozícii (ľah) vo frekvencii LF v skupine kontrol. Môžeme sa domnievať, že v skupine zdravých ľudí dochádza k znižovaniu aktivity kardiovaskulárneho systému so zvyšujúcim sa vekom (Látalová et al., 2010). Počas života sa mení schopnosť systému reagovať na stres a následne návratu do východzieho stavu. Zrejme v priebehu života môže dochádzať k zníženiu aktivity PASY. Napriek tomu sme tento vzorec nezaznamenali v skupine pacientov s panickou poruchou. Môže to byť spôsobené nízkym počtom pacientov v skupine s rozdielnym vekom a vysokými štandardnými odchýlkami v HRV meraniach. Ďalšie vysvetlenia sú nejasné, ale je možné, že u pacientov s panickou poruchou je aktivita vo všetkých frekvenčných pásmach redukovaná už v mladšom veku, a tým pádom je redukovaná trajektória poklesu aktivity. V ďalšom výskume je potrebné zaradiť do skupiny viac pacientov s rôznym vekom, aby sme mohli verifikovať tieto otázky.

(c) Hodnota frekvencií HF, LF a VLF bude negatívne korelovať s vekom nástupu panickej poruchy

Zistili sme štatisticky významnú negatívnu koreláciu medzi vekom nástupu panickej poruchy a dvomi frekvenčnými pásmami v ortostáze (postanie po ľahu) – HF a LF, nie však v pásme VLF. Nie je jednoduché jednoznačne interpretovať tieto zistenia, ale môžeme sa domnievať, že tieto dáta, ktoré parciálne reflektujú aktivitu SY a PASY počas postavenia, ukazujú zníženie schopnosti autonómneho nervového systému (ANS) vrátiť sa do východzieho – kludového – stavu, čo je chápané ako faktor zvýšenej reaktivity na prežívaný distress (Hynynen et al., 2011). Prečo sa tento mechanizmus rozvinul je však nejasné.

Hypoteticky to môže byť spôsobené dvomi možnosťami :

1. U jedincov s premorbídne nižšou kardiovaskulárnou flexibilitou na ortostatickú zmenu, sa panická porucha rozvinie v skoršom veku, než u jedincov s vyššou flexibilitou.
2. Kardiovaskulárny systém sa stáva málo flexilibným v dôsledku rozvoja panickej poruchy v skoršom veku.

Nevieme s istotou, či pacienti mali nižšiu schopnosť návratu SY a PASY na východzie hodnoty pred nástupom ochorenia, tieto úvahy však môžu byť podporené zisteniami u detí,

u ktorých nižšia zotavovacia schopnosť vazu a zvýšená prítomnosť negatívnej afektivity bola spojená s maladaptívnou emocionálnou reguláciou ako odpoveď na frustráciu (Santucci et al., 2008). Iná interpretácia našich zistení, môže súvisieť s faktom, že pacienti so skorším nástupom ochorenia užívajú dlhšie psychofarmaká a schopnosť ANS pre zotavenie sa klesá v priebehu užívania psychofarmak. V našej štúdii sme však nenašli žiadne štatisticky významné korelácie medzi dĺžkou ochorenia a dávkou medikácie a frekvenciami VLF 3 a HF 3.

*(d) Hodnota frekvencií HF, LF a VLF v skupone pacientov s panickou poruchou negatívne korelovala s úrovňou disociácie meranej pomocou D.E.S*

Posledná hypotéza sa týkala aktivity spektra HRV (HF, LF, VLF) pacientov s panickou poruchou a korelácie s úrovňou disociácie meranej pomocou D.E.S. Táto hypotéza súvisí so starším pohľadom na fakt, že jedinci, ktorí potláčajú alebo disociujú svoje primárne emocionálne prežívanie, trpia poruchami nálady alebo úzkostnými poruchami častejšie a taktiež nimi častejšie trpia jedinci, u ktorých sa objavuje častejšia incidencia hypertenzie a ochorenia srdca (Esler et al., 2008).

Úroveň disociácie štatisticky významne negatívne korelovala s aktivitou kardiovaskulárneho systému vo frekvenciách LF 1 a HF 1 (prvý ľah) a vo frekvencii HF 2 (postavenie). Je možné, že vysoká úroveň disociácie je vo vzťahu s nízkou úrovňou aktivity a flexibility ANS. Znížená kardiálna vagová aktivita je zrejme spojená so vzrastajúcou kardiálnou úmrtnosťou a veľká depresívna porucha je spojená so zníženou variabilitou frekvencie srdca (Ariyo et al., 2000; Carney et al., 2002). Existuje niekoľko nepriamych argumentov, ktoré potvrdzujú naše predpoklady o vyššej úrovni disociácie v rámci úzkostných porúch (Pastucha et al., 2009a; Pastucha et al., 2009b), u OCD (Praško et al., 2009; Raszka et al., 2009), u hraničných porúch osobnosti (Pastucha et al., 2009c). Taktiež existujú viaceré nálezy o zníženej variabilite frekvencie srdca u depresie, úzkostných porúch a bipolárnej afektívnej poruchy (Todder et al., 2005; Henry et al., 2010; Látalová et al., 2010) a významné nálezy svedčiace pre zvýšenú incidenciu kardiálnych ochorení u afektívnych a úzkostných porúch (Esler et al., 2008). Neexistuje však zmienka o spojení medzi disociáciou a aktivitou ANS.

V našej štúdii sme zistili vysokú štatisticky významnú negatívnu koreláciu medzi úrovňou disociácie a niektorými parametrami ANS. Zdá sa, že vysoká úroveň disociácie je

spojená z nízkou úrovňou aktivity ANS vo všetkých troch frekvenčných pásmach a so zvýšením pomeru LF / HF v rámci ortostázy a klinostázy.

Tieto zistenia ponúkajú viaceré možnosti interpretácie. Jedna z možností, ktorú považujeme za podstatnú je, že disociácia a zmeny v aktivite ANS sú dôsledkom farmakoterapie. Nezistili sme však štatisticky významnú koreláciu medzi disociáciou a dávkou psychotropnej medicíny. Obe zmeny – v ANS aj v rámci disociácie môžu byť tiež výsledkom tretieho procesu – panickej poruchy ako takej. Ale jedine štúdie s liekovo naivnými pacientami môžu potvrdiť alebo vyvrátiť naše predpoklady.

Ďalšou možnosťou je, že disociácia ako psychologický proces vedie k zníženej kardálnej vagovej aktivite a relatívnemu nárastu v aktivite SY alebo naopak – znížená kardiálna vagová aktivita a relatívne zvýšená aktivita SY, vedie k procesu disociácie. Ďalšie štúdie sú však potrebné na overenie týchto tvrdení.

(e) Korelácie psychotropnej medicíny a parametrov HRV

Porovnanie dávok antidepresív tak na počiatku, ako aj na konci liečby nekoreluje so zmenou parametrov HRV a pomeru LF / HF. U anxiolytík toto hodnotenie nemalo význam, pretože okrem dvoch pacientov boli anxiolytiká vysadené. Dávky antipsychotík nekorelovali s parametrami HRV a tiež LF / HF. Pri porovnaní parametrov HRV u pacientov, ktorí na počiatku užívali a tých ktorí neužívali anxiolytiká sa neukázal štatisticky významný rozdiel. Toto porovnanie nemá význam u antidepresív, pretože antidepresíva užívali všetci pacienti.

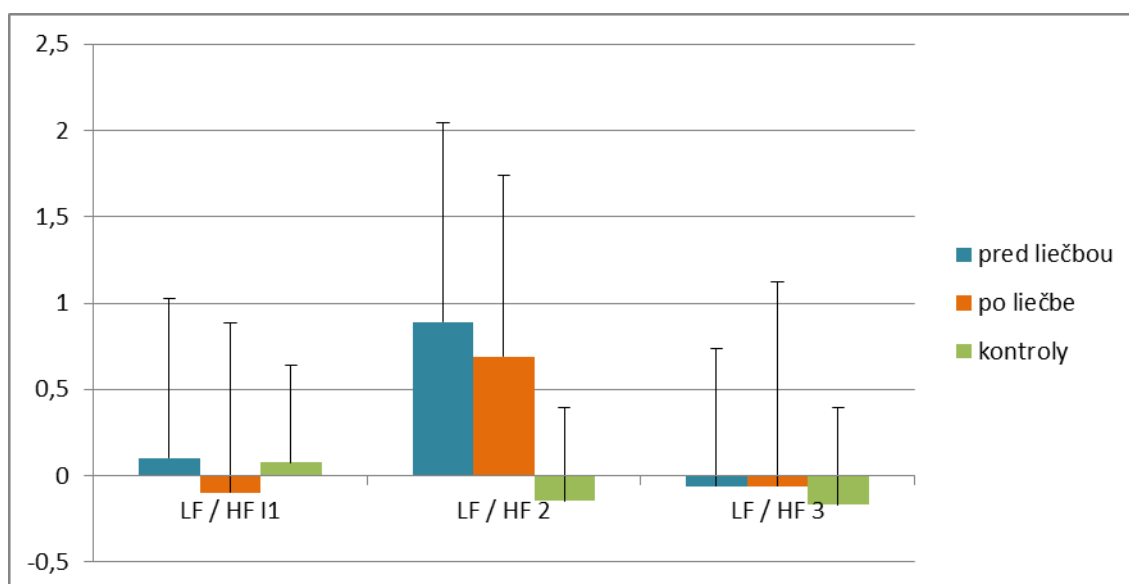
V post hoc analýze LF / HF v druhej pozícii, ktorá vyšla rozdielna sa neukázal vplyv lieku na tento pomer, keď sme porovnávali pacientov, ktorí danú skupinu lieku brali, či nebrali (išlo o antipsychotiká a anxiolytiká, pretože antidepresíva na konci brali všetci pacienti).

(f) Analýza dynamiky ANS v skupine pacientov pred a po liečbe a v porovnaní so zdravými kontrolami :

Naše výsledky nepriniesli štatisticky významný rozdiel medzi jednotlivými parametrami HRV v skupine pacientov pred a po liečbe. Rovnako tieto zistenia platia aj pre pomer LF / HF. Hypotéza o zmene parametrov HRV pred a po liečbe v skupine pacientov sa teda nepotvrdila.

Pri analýze pomeru nízkych frekvencií (VLF + LF) a vysokých frekvencií (HF) v prvej polohe ortostatického testu sme zistili výsledok blížiaci sa štatistickej významnosti v zmysle zvýšenia HRV v skupine pacientov po liečbe. Tzn. dochádza zrejme k lepšej adaptácii ANS.

Zaujímavý výsledok priniesla analýza dynamiky ANS v skupine pacientov pred a po liečbe a v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých dobrovoľníkov. Graf nižšie zobrazuje dynamiku zmeny v oboch skupinách.



Vidíme, že aktivita ANS v skupine pacientov pred aj po liečbe v zásade stúpa v druhej fáze ortostatického testu - dochádza k zvýšeniu aktivity sympatiku a zníženiu HRV. V skupine zdravých kontrol však tento trend nenastal. Dochádza k poklesu aktivity sympatiku v druhej a tretej polohe ortostatického testu (postavenie - ľah). ANS pacientov s panickou poruchou akoby zareagoval v porovnaní so zdravými kontrolami dynamickejšie v druhej fáze ortostatického testu (postavenie). Môžeme uvažovať, že v skupine zdravých kontrol dochádza zrejme k lepšej adaptácii ANS na fyziologickú záťaž a k lepšej kompenzačnej schopnosti parasympatiku. Z hľadiska dynamiky ANS je možné usudzovať, že ANS zdravých jedincov sa dokáže lepšie prispôbiť záťaži, než ANS pacientov s panickou poruchou.

ANS pacientov s panickou poruchou zrejme citlivejšie reaguje na ortostatické zmeny, pretože aktivita vo vyšších frekvenciách prevažuje nad nízkymi aj po liečbe, ktorá túto precitlivosť ovplyvnila len minimálne.

Na záver diskusie sa chceme zmieniť o limitáciách našej štúdie. Za najdôležitejšiu limitáciu považujeme relatívny malý počet subjektov v skupine s panickou poruchou. Vzorka nemusí predstavovať reprezentatívnu populáciu pacientov s panickou poruchou. Zistili sme, že v našich podmienkach nie je jednoduché vytvoriť reprezentatívny súbor liekovo naivných pacientov, pacientov s panickou poruchou bez inej psychiatrickej komorbidity, čo by zvýšilo reprezentatívnosť vzorky a interpretačnú hodnotu. Zobecnenie našich výsledkov je otázne najmä v rámci výsledkov, kde variabilita ANS je vysoká. Inou limitáciou je použitie dotazníkov, ktoré administruje sám pacient. Niektoré dotazníkové metódy, ako je napr. BAI (Beck Anxiety Inventory; Beck & Emery, 1985) alebo BDI (Beck Depression Inventory; Beck et al., 1961), sú zaťažené istou mierou subjektívneho skreslenia, pretože odpovede pacienta môžu výsledky podhodnocovať alebo nadhodnocovať. Riziko tohto fenoménu sa môže uplatniť taktiež pri škále ako je D.E.S. (Carlson et al., 1991; Carlson et al., 1993). V ďalšom výskume by bolo vhodné využiť taktiež dotazníky, ktoré sú administrované odborníkom.

Ďalšou limitáciou štúdie je vplyv psychofarmák na frekvenčné pásma HRV, najmä kombinácia antidepresív, antipsychotík a anxiolytík. V štúdií o pacientoch trpiacich bipolárnou afektívnou poruchou (BAP) zistila Látalová et al. (2010), že iba benzodiazepíny ovplyvňujú HRV spektrum – konkrétne VLF a HF frekvencie. Nebol zistený štatisticky významný vplyv antidepresív (SSRI) a antipsychotík na frekvenčné spektrum HRV. Rechlin (1995) zistil, že parametre HRV sa štatisticky významne znížili v skupine depresívnych pacientov, ktorým bol podávaný amitriptylín, ale nie v prípade podávania paroxetínu. Taktiež v inej štúdií (van Zyl et al., 2008) v skupine pacientov s veľkou depresívnou poruchou s použitím krátkych časových záznamov, bolo pri podávaní tricyklických antidepresív (TCA) zistené štatisticky významné zníženie vo väčšine parametrov HRV a štatisticky významné zvýšenie frekvencie srdca. Pri použití dlhších časových záznamov, neboli zistené štatisticky významné zmeny. Napriek tomu, že efekt antidepresív SSRI na parametre HRV sa považuje za slabší, než pri TCA, výsledky poukazujú na malé zníženie frekvencie srdca a nárast v rámci jedného merania HRV. Štúdie, ktoré sa zaoberajú odpoveďou HRV na liečbu pomocou SSRI priniesli celkovo sedem porovnaní. Študované boli lieky – fluvoxamín, paroxetín a fluoxetín. V piatich komparáciách parametre HRV boli získané v rámci krátkych časových záznamov a v rámci dvoch komparácií s použitím 24 – hodinového záznamu. V porovnaní s krátkodobými záznamami bol zistený iba minimálny štatisticky významný nárast v rámci štandardnej

odchýlky po sebe idúcich normálnych R – R intervalov na EKG, ktorá podáva informáciu u celkovej HRV (tzv. sdNN). Analýza sdNN patrí podobne ako spektrálna analýza v našej štúdií medzi lineárne metódy, pričom pri sdNN sa jedná o tzv. časovú analýzu HRV (Rechlin et al., 1995; Ponikowsky et al., 1997; Straneva et al., 2004; Volkens et al., 2004).

V našej štúdií sme použili antidepresíva, ktoré minimalizujú svoj možný kardiotoxický účinok. Jedno z antidepresív - klomipramín, ktorý zaraďujeme medzi TCA sa vyznačuje kardiotoxickými účinkami, avšak iba v prípade prekročenia odporúčanej dávky (Pecknold et al., 1985; Glassman, 1998; Taylor, 2008).

Skupina antidepresív sa môže vyznačovať miernym kolísaním kardiovaskulárnych účinkov, kde práve variabilita frekvencie srdca môže odhaliť latentné subklinické formy dysregulácie chronotropnej činnosti srdca, ktoré na bežnom EKG zázname a v rámci klinických symptómov nie je manifestné. Medzi možné mechanizmy môžeme predpokladať - centrálny vplyv noradrenergického účinku, ktorý okrem pozitívneho efektu na náladu a symptomatiku poruchy (úzkostnej, depresívnej, panickej) môže ovplyvňovať zatiaľ neznámym mechanizmom subkortikálne oblasti sympatoexcitačných jadier s následným ovplyvnením HF a LF pásma, čo malo za následok zníženie HF a LF pásma (výsledná aktivita LF pásma závisí aktuálne od predominancie jednotlivých subsystemov ANS). Pri SSRI (paroxetin) musíme brať do úvahy aj anticholinergný účinok, ktorý môže prispievať k jednotlivej zistenej interakcii. Nesmieme zabudnúť ani na serotonergný vplyv, ktorý tak isto ovplyvňuje aktivitu regulačných oblastí n. vagus a sympatoexcitačných oblastí regulácie sinoatriálneho uzlu.

Ďalší mechanizmus môže zahŕňať periférnu časť, a to predovšetkým oblasť receptorov. Je veľmi dobre známy a stále skúmaný účinok centrálnej interakcie danej skupiny liečiv, avšak periférny účinok sa málokedy berie do úvahy (Terhardt et al., 2013). Je to predovšetkým vplyv receptorov, kde ich “down“, resp. “up - regulácia“, a teda zmeny na receptorovej úrovni, môžu ovplyvňovať aktivitu ANS. Doteraz však nevieme presne ako. Je možné v tejto súvislosti predpokladať abnormality v subjektívnych črtách následne ovplyvňujúcich koreláciu. Do úvahy musíme brať predovšetkým neurobiologickú bázu na úrovni ovplyvnenia CNS, predovšetkým noradrenergického účinku a keďže ide o heterogénnu skupinu antidepresív, nedá sa jednoznačne vyvodiť záver o danej korelácii a vplyve na variabilitu frekvencie srdca.



Široká škála hodnôt pre rôzne parametre HRV a malý počet štúdií, limitujú jednoznačné závery týchto analýz. Antagonistické zistenia priniesli dlhodobé štúdie (Khaykin et al., 1998; Lederbogen et al., 2001).

V konečnom dôsledku môže byť validita výsledkov limitovaná kombináciou psychofarmák. Ako sme spomenuli vyššie, v ďalšom výskume je potrebné vytvoriť skupinu pacientov liekovo naivných alebo skupinu pacientov, ktorí užívajú iba jeden druh lieku.

V ďalších štúdiách zameraných na kardiovaskulárne zmeny u pacientov s panickou poruchou by bolo vhodné overiť stav psychopatológie v spojení s kardiovaskulárnymi zmenami, kardiálnou morbiditou a mortalitou a tiež zistiť mieru s ktorou ovplyvňuje prežívanie pozitívnych emócií priebeh symptómov a variabilitu frekvencie srdca u pacientov s panickou poruchou.

## 9 Záver

Naše výsledky poukazujú na spleť problémov úzkostných porúch, kedy úzkostná porucha sa prejavuje nielen v psychickej, ale aj v patofyziologickej oblasti. Pacienti s úzkostnými poruchami veľmi často túto patofyziológiu popisujú (napr. palpitácie, či dusenie), sprevádzanú s veľmi nepríjemnou psychologickou konotáciou. Naše výsledky poukazujú na to, že pacienti trpiaci úzkostnými poruchami majú skutočne na rozdiel od zdravej populácie iné vlastnosti autonómneho nervového systému a jeho aktivity, ktoré apriori nemusia byť zdraviu ohrozujúce (i keď ich pacienti môžu takto interpretovať). Subjektívne príznaky pacientov teda nie sú len odrazom nesprávneho kognitívneho spracovania, ale môžu byť odrazom nadmerného spracovania odlišnej aktivity autonómneho nervového systému.

Parametre vegetatívneho systému merané pomocou HRV a transformované do frekvenčných pásiem sa významne líšia od parametrov u zdravých kontrol a to tak v kľude, ako aj v priebehu ortostatického testu. Na ortostatickú zmenu pacienti s panickou poruchou reagujú zvýšenou aktivitou vo vysokých frekvenciách, ktoré sú z veľkej časti sýtené aktivitou sympatiku. A preto pomer vysokých a nízkych frekvencií je u nich výrazne vyšší, najmä pri zmene polohy z ľahu do postavenia. Na rozdiel od toho u zdravých kontrol je pomer vysokých a nízkych frekvencií pri ortostatickej zmene opačný. Čo pravdepodobne zodpovedá rýchlejšej kompenzačnej aktivite parasimpatiku po ortostatickej zmene.

Samotná liečba pacientov s panickou poruchou znižuje pomer vysokých a nízkych frekvencií a smerom k pomerom, ktoré sme zistili u zdravých jedincov, napriek tomu táto zmena nie je veľká a nedosahuje kvality, ktoré boli zistené u zdravých jedincov. Aj po liečbe zostáva vysoká aktivita vyšších frekvencií, ktoré výrazne prevažujú nad nízkymi frekvenciami. Zdá sa teda, že vegetatívny systém pacientov s panickou poruchou precitlivo reaguje na ortostatickú zmenu. Táto precitlivosť sa dá znížiť v priebehu šesť týždňovej liečby len minimálne. Pacienti s panickou poruchou reagujú nadmerne na stres, zatiaľ čo zdraví jedinci majú zrejme dobré kompenzačné mechanizmy parasimpatiku, ktoré umožňujú efektívnejšie zvládanie záťaže.

## 10 Súhrn

KLÚČOVÉ SLOVÁ :

panická porucha / kognitívne behaviorálna psychoterapia / variabilita frekvencie srdca / autonómny nervový systém / sympatikus / parasympatikus

V dizertačnej práci sa zaoberáme autonómnym nervovým systémom u pacientov s panickou poruchou. V teoretickej časti pojednávame o základných charakteristikách panickkej poruchy, ďalej o autonómnom nervovom systéme a variabilite frekvencie srdca (HRV). V našom výskume sme merali variabilitu frekvencie srdca u 31 pacientov s panickou poruchou a 20 zdravých kontrol v priebehu ortoklinostatického testu. V skupine pacientov s panickou poruchou sme tiež zadávali dotazníky BAI, BDI a D.E.S. Zistili sme, že nie štatisticky významný rozdiel medzi parametrami HRV na začiatku a na konci liečby. Ďalej sme zistili, že je štatisticky významný rozdiel v pomere LF / HF medzi skupinou pacientov a zdravých kontrol v pozícii postavenia. Zistili sme štatisticky významné korelácie medzi vekom a parametrami HRV, medzi začiatkom ochorenia a parametrami HRV a medzi úrovňou disociácie a parametrami HRV. Celkovo môžeme konštatovať, že panická porucha súvisí s dysreguláciou ANS a zrejme nízkou adaptačnou schopnosťou parasympatiku na fyziologickú záťaž.

## 11 Abstract

### KEY WORDS :

panic disorder / cognitive behavioral therapy / heart rate variability / autonomic nervous system / sympathetic / parasympathicus

In this disertation we focus on autonomic nervous system in patients with panic disorder. In theoretical part we discuss basic characteristics of panic disorder, autonomic nervous system and heart rate variability (HRV). In our research we measured heart rate variability in 31 patients with panic disorder and 20 healthy controls during orthoclinostatic test. We entered BAI, BDI and D.E.S questionnaires in patients group. We have found no statistically significant differences between HRV parameters in the beginning and in the end of the treatment. Next we have found statistically significant difference in LF / HF ratio between patients group and group of healthy controls in standing position. We have found statistically significant correlations between age and HRV parameters, between onset of the disorder and HRV parameters and between dissociation level and HRV parameters. We can state in overall relation between panic disorder and dysregulation of ANS and possibly lower parasympathetic adaptation on physiological load.

## Literatúra

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al.: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat – to – beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504): 220 – 2.

Allen LB, White K, Barlow DH, et al.: Cognitive – Behavior Therapy (CBT) for Panic Disorder: Relationship of Anxiety and Depression Comorbidity with Treatment Outcome. *J Psychopathol Behav Assess* 2010; 32: 185 – 192.

Angst J: History and epidemiology of panic. *European Psychiatry* 1995; 10: 57 - 59.

Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A: Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation* 2002; 102:1773–1779.

Ballenger JC, Lydiard RB, Turner SM: Panic disorder and agoraphobia. In: Gabbard GO and Atkinson SD (eds): *Synopsis of treatments of psychiatric disorder*. Second edition. American Psychiatric Press, Washington 1996; pp. 605-616.

Barlow DH, Cerny JA: *Psychological treatment of panic*. Guilford Press, New York 1990.

Barlow DH: Long - term outcome for patients with panic disorder treated with cognitive - behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 Suppl A: 17 - 23.

Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL: *Ganong's Review Of Medical Physiology* 23th Ed. McGraw – Hill Press, New York 2010.

Bär KJ, Letsch A, Jochum T, et al.: Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2005; 39: 519 – 527.

Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, et al.: Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118: 2009 – 2015.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561–571.

Beck AT, Emery G: *Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective*. Basic Books,

New York 1985.

Bisaga A, Katz JL, Antonini A, et al.: Cerebral glucose metabolism in woman with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155(9): 1178 - 83.

Black DW, Wesner SW, Krystal JH, et al.: A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 52: 44 - 50.

Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, et al.: Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117: 2715 – 2722.

Bornas X, Amo AR, Tortella – Feliu M, Llabrés J: Heart Rate Variability Profiles and Exposure Therapy Treatment Outcome in Flight Phobia. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2012; 37: 53 – 62.

Boshuinen ML, Ter Horst GJ, Paans AMJ, et al.: rCBT differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 126 - 135.

Bremner JD, Innis RB, White T, et al.: SPECT [I - 123] iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47(2): 96 - 106.

Bruce SE, Yonkers KA, Otto, MW, et al.: Influence of Psychiatric Comorbidity on Recovery and Recurrence in Generalized Anxiety Disorder, Social Phobia, and Panic Disorder: A 12 – Year Prospective Study. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1179 – 1187.

Bystritsky A, Craske M, Maidenberg E, et al.: Autonomic reactivity of panic patients during a CO<sub>2</sub> inhalation procedure. *Depression and Anxiety* 2000; 11: 15 – 26.

Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, et al.: Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport* 2001; 12(18): 3953 – 7.

Carlson EB, Putnam FW, Ross CA, et al. Factor analysis of the Dissociative Experiences Scale: A multicenter study. In BG Braun & EB Carlson (Eds.). *Proceedings of the Eighth International Conference on Multiple Personality and Dissociative States*. Chicago: Rush 1991.

Carlson EB, Putnam FW. An update on the Dissociative Experience Scale: An update on the Dissociative. *Dissociation* 1993; 6: 16-27.

Carmilla M, Licht M, de Geus JCE, et al.: Association between Anxiety Disorders and Heart Rate Variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosomatic Medicine* 2009; 71: 508 – 518.

Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS: Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: A review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002; 53: 897–902.

Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, et al.: A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1994; 164(6): 759 - 69.

Coles, MG.: Modern mind – brain reading: psychophysiology, physiology, and cognition. *Psychophysiol* 1989; 26(3): 251 – 69.

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

Cohen H, Benjamin J, Geva AB, et al.: 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 Research* 2000; 96: 1 – 13.

Čihák R: Anatomie. Grada, Praha 2004

Davis, M: The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992; 15:353–375.

De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, et al.: Brain perfusion abnormalities in drug - naive, lactate - sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry* 1993; 33(7): 505 - 12.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM – V. American Psychiatric Association, Washington 2013.

Dunitz M: Vagus nerve stimulation. Taylor & Francis, London 2005.

Eckberg DL: Point: counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *J Appl Physiol* 2009; 106(5): 1740 - 2.

Elghozi JL, Julien C: Sympathetic control of short - term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21(4): 337 - 47.

Esler M, Eikelis N, Schlaich M, et al.: 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.

Friedman BH, Thayer JF: Anxiety and autonomic flexibility: A cardiovascular approach. *Biol Psychology* 1998; 49: 303 – 323.

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.

Glassman AD: Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 15: 13 - 18.

Goldstein DS, Benth O, Park MY, et al.: LF power heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol* 2011; 96(12): 1255 - 61.

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

Gorman JM, Sloan RP: Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000; 49: 29 – 35.

Gorman JM, Kent J, Martinez J, Browne S, Coplan JD, Papp LA: Physiological changes during carbon dioxide inhalation in patients with panic disorder, major depression, and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:125–131.

Gorman JM, Martinez J, Coplan JD, et al.: The Effect of Successful Treatment on the Emotional and Physiological Response to Carbon Dioxide Inhalation in Patients with Panic Disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 862 – 867.



Graeff F, Del – Ben CM: Neurobiology of panic disorder: From animal models to brain neuroimaging. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 2008; 32: 1326 – 1335.

Grassi M, Caldirola D, Vanni G, et al: Baseline respiratory parameters in panic disorder: A meta – analysis. *J Aff Dis* 2013; 146: 158 – 173.

Grunhaus LJ, Cameron O, Pande AC, et al: Comorbidity of panic disorder and major depressive disorder: effects of platelet alpha 2 adrenergic receptors. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81(3): 216 – 9.

Gutman DA, Coplan J, Papp L, Martinez J, Gorman J: Doxapram – induced panic attacks and cortisol elevation. *Psychiatry Research* 2000; 133: 253 – 261.

Guy W: ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Rockville, U.S. DHEW 1976.

Guyton AC, Hall JE: *Textbook of Medical Physiology* 11th Ed. Elsevier Saunders, Pennsylvania 2006.

Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO: *The American Psychiatric Publishing Textbook Of Psychiatry*, 5th Edition. American Psychiatric Publishing, Virginia 2008.

Heldt E, Manfro, GG, Kipper L, Blaya et al.: One-year follow-up of pharmacotherapy-resistant patients with panic disorder treated with cognitive-behavior therapy: Outcome and predictors of remission. *Behaviour Research and Therapy* 2006; 44: 657 – 665.

Henry BL, Minassian A, Paulus MP, et al.: Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2010; 44: 168 – 176.

Hynynen E, Konttinen N, Kinnunen U, et al.: The incidence of stress symptoms and heart rate variability during sleep and orthostatix test. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 733 - 41.

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.

Ito T, Inoue Y, Sugihara T, Yamada H, Katayama S, Kawahara R: Autonomic function in the early stage of panic disorder: Power spectral analysis of heart rate variability. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1999; 53: 667–672

Javorka K: Variabilita frekvencie srdca. Mechanizmy, hodnotenie, klinické využitie. Osveta, Martin 2008.

Jänig W: Integrative Functions of Autonomic Nervous System. Neurobiology of Homeostasis. Cambridge University Press, Cambridge 2006.

Johnson PL, Truitt WA, Fitz SD, et al.: Neural pathways underlying lactate – induced panic. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33(9): 2093 – 2107.

Kamarádová D, Praško J: Kognitívne behaviorálné terapie panické poruchy ve skupině. *Psychiatr Praxi* 2012; 13(4): 174 - 181.

Kamarádová D, Praško J, Brunovský M, et al.: Demografické a EEG rozdíly mezi pacienty s panickou poruchou, kteří reagují na léčbu, a těmi, kteří reagují nedostatečně. *Psychiatr praxi* 2013; 14(2): 80 - 85.

Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ: Panic disorder in women: A population-based twin study. *Psychol Med* 1993; 23:397–406.

Kennedy BL, Lin Y, Schwab JJ: Work, social and family disabilities of subjects with anxiety and depression. *South Med J* 2002; 95: 1424 - 1427.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters, EE: Lifetime prevalence and age onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psych* 2005; 62: 593 – 602.

Khaykin Y, Dorian P, Baker B, et al.: Autonomic correlates of antidepressant treatment using heart-rate variability analysis. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 183-186.

Kim JE, Dager SR, Lyoo IK: The role of the amygdala in the pathophysiology of panic disorder: evidence from neuroimaging studies. *Biol Mood Anxiety Disord* 2012; 2: 20

King AL, Valenca AM, Melo – Neto VL, et al.: Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2011; 129(5): 325 – 34.

Klein DF, Rabkin JG: Anxiety: New Research and Changing Concepts. Raven Press, New York 1981.

Klein E, Cnaani E, Harel T, et al.: Altered Heart Rate Variability in Panic Disorder Patients. *Biological Psychiatry* 1995; 37: 18 – 24.

Klein DF: False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions; An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:306–317.

Klein DF: Response differences of spontaneous panic and fear. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:567–56

Knott V, Bakish D, Lusk S, et al.: Relaxation - induced EEG alterations in panic disorder patients. *J Anxiety Disord* 1997; 11(4): 365 - 76.

Kubzansky LD, Kawashi I, Weiss ST, et al.: Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological evidence. *Ann Behav Med* 1998; 20: 47 - 58.

Kuikka JT, Tihonen J, Bergström KA, et al.: Imaging of serotonin and dopamine transporters in the living human brain. *Eur J Nucl Med* 1995; 22(4): 346 - 50.

Látalová K, Praško J, Divéky T. et al.: Autonomic nervous system in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Neuroendocrinology Letters* 2010; 31(6): 829 – 836.

Lang PJ, Levin DN, Miller GA et al.: Fear behavior, fear imagery, and the psychophysiology of emotion: The problem of affective response integration. *J Abnorm Psychol* 1983; 92: 276 – 306.

Latas M, Starcevic V, Vucinic D: Predictors of work disabilities in patients with panic disorder with agoraphobia. *J Eur Psych* 2004; 19: 280 – 84.

Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, et al.: The MINI-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): a short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 224-231.

Lederbogen F, Gernoth C, Weber B, et al.: Antidepressive treatment with amitriptyline and paroxetine: comparable effects on heart rate variability. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 238-239.

LeDoux J: Fear and the brain: where were we been, and where are we going ? Biol Psychiatr 1998; 44(12): 1229 – 38.

Loewy AD, Spyer MK: Central Regulation of Autonomic Functions. Oxford University Press, Oxford 1990.

Lucini D, Gaetana DF, Parati G, et al.: Impact of Chronic Psychosocial Stress on Autonomic Cardiovascular Regulation in Otherwise Healthy Subjects. Hypertension 2005; 46: 1201 - 06.

Lykken DT: The GSR in the detection of guilt. J App Psychophysiol 1959; 43(6): 385 – 8.

Maddock RJ, Buonocore MH, Kile SJ, et al.: Brain regions showing increased activation by threat - related words in panic disorder. NeuroReport 2003; 14(3): 325 - 28.

Marchand WR, Lee JN, Healy L, et al.: An fMRI motor activation paradigm demonstrates abnormalities of putamen activation in females with panic disorder. J Aff Disord 2009; 116: 121 - 25.

Margraf J, Schneider S.: Outcome and active ingredients of cognitive - behavioral treatments for panic disorder. Presented at the 25<sup>th</sup> annual meeting of the Association for Advancement of Behavior Therapy. New York: November 1991.

Martinez JM, Garakani A, Kaufmann H, et al.: Heart Rate and Blood Pressure Changes During Autonomic Nervous System Challenge in Panic Disorder Patients. Psychosom Med 2010; 72: 442 – 449.

McCraty R, Atkinson M, Tomasino A, et al.. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. Biol Psychology 2001; 56: 131 – 150.

Meuret AE, Wilhelm FH, Roth WT: Respiratory feedback for treating panic disorder. J Clin Psychol 2004; 60: 197 – 207.

Mezinárodní klasifikace nemocí: Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů ve znění desáté decennální revize. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 1996.

Mikosch P, Hadrawa T, Laubreiter K, et al.: Effectiveness of respiratory – sinus – arrhythmia biofeedback on state – anxiety patients undergoing coronary angiography. *J Adv Nurs* 2010; 66(5): 1101 – 10.

Milrod B, Bush F, Cooper A, et al.: *Manual of panic - focused psychodynamic psychotherapy*. Washington: American Psychiatric Press, 1997.

Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, et al.: Supine Low Frequency Power of Heart Rate Variability Reflects Baroreflex Function, Not Cardiac Sympathetic Inervation. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009; 76: 51 - 59.

Mogotsi M, Kaminer D, Stein DJ: Quality of life in the anxiety disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2000; 8: 273 - 282.

Molosh AI, Johnson PL, Fitz SD, Dimicco JA, Herman JP, Shekhar A: Changes in central sodium and not osmolarity or lactate induce panic-like responses in a model of panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(6): 1333 – 1347.

Morarend QA, Spector ML, Dawson DV, et al.: The use of a respiratory rate biofeedback device to reduce dental anxiety: an exploratory investigation. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011; 36(2): 63 – 70.

Noback CR, Ruggiero DA, Demarest RJ, Strominger NL: *The Human Nervous System: Structure and Function*, 6th Edition. Humana Press, New Jersey 2005.

Nolan RP, Kamath MV, Floras JS, Stanley J, Pang C, Picton P, Young QR: Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *Am Heart J* 2005; 149 (6): 1137.e1 – 1137.e7.

Nordahl TE, Semple WE, Gross M, et al.: Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1990; 3(4): 261 - 72.

Nordahl TE, Stein MB, Benkelfat C, et al.: Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44(10): 998 - 1006.

Olsson M, Annerbrink K, Westberg L, et al.: Angiotensin-Related Genes in Patients With Panic Disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2004; 127B: 81 – 84.

Otto MW, Pollack MH, Penava SJ, Zucker BG: Group cognitive-behavior therapy for patients failing to respond to pharmacotherapy for panic disorder: a clinical case series. *Behaviour Research and Therapy* 1999; 37: 763 – 770

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al.: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho – vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178 – 193.

Panksepp J: *Textbook of Biological Psychiatry*. Wiley – Liss, Ohio 2004.

Pastucha P, Prasko J, Grambal A, et al.: Panic disorder and dissociation - comparison with healthy controls. *Neuroendocrinol Lett*. 2009a; 30(6): 774 - 78.

Pastucha P, Prasko J, Grambal A, et al.: Dissociative disorder and dissociation - comparison with healthy controls. *Neuroendocrinol Lett*. 2009b; 30(6): 769 - 73.

Pastucha P, Prasko J, Diveky T, et al.: Borderline personality disorder and dissociation - comparison with healthy controls. *Activitas Nervosa Superior Rediviva* 2009c; 51(3-4): 146 - 49.

Pašková B, Praško J, Horáček J, et al.: Identification of relation 18FDG PET and severity of symptomatology in panic disorder. *Psychiatrie* 2003; 7(3): 6 - 9.

Pecknold JC, Familamiri P, McClure DJ, Elie R, Chang H: Trimipramine and maprotiline: antidepressant, anxiolytic, and cardiotoxic comparison. *J Clin Psychiatry* 1985; 46(5): 166 - 71.

Pfleiderer B, Zinkircirani S, Arolt V, et al.: fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007; 8(4): 269 - 72.

Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al.: Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79 (12): 1645 – 1650.

Porges S: The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol* 2001; 42: 123 – 146.

Praško J, Prašková H, Vašková K, Vyskočilová J: *Panická porucha a jak jí zvládat*. Galén, Praha 2006.

Praško J, Možný P, Šlepecký M (Eds): *Kognitivně behaviorální terapie psychických poruch*. Triton, Praha/Kroměříž 2007.

Praško JP: Panická porucha. In: Seifertová, D., Praško, J., Höschl, C., Horáček, J. (eds): *Postupy v léčbě psychických poruch*. Medical Tribune, Amepra, Praha 2008: 187-211.

Prasko J, Raszka M, Adamcova K, et al.: Predicting the therapeutic response to cognitive behavioral therapy in patients with pharmacoresistant obsessive - compulsive disorder. *Neuroendocrinol Lett*. 2009; 30(5): 615 - 23.

Prasko J, Latalova K, Diveky T, et al.: Panic disorder, autonomic nervous system and dissociation – changes during therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32(5): 641 – 51.

Praško J, Kamarádová D, Jelenová D, et al.: Panická porucha v průběhu života a její léčba. *Postgraduální medicína* 2012; 14(1): 102 – 7.

Prochaska JO, Norcross JC: *Psychoterapeutické systémy. Průřez teoriemi*. Grada, Praha 1999.

Raszka M, Prasko J, Koprivova J, et al.: Psychological dissociation in obsessive - compulsive disorder is associated with anxiety level but not with severity if obsessive - compulsive symptoms. *Neuroendocrinol Lett*. 2009; 30(5): 624 - 28.

Rechlin T: The effects of psychopharmacological therapy on heart-rate variation. *Nervenarzt* 1995; 66(9): 678-685.

Reich J, Warshaw M, Peterson LG, et al.: Comorbidity of panic and major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 1993; 27 Suppl. 1: 23 – 33.

Reimann EM, Raichle ME, Butler FK, et al.: A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 1984; 310: 683 - 685.

Reimann EM, Raichle ME, Robins E, et al.: The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 469 - 477.

Robertson D (Ed): *Primer on the autonomic nervous system* 3<sup>rd</sup> Ed. Academic Press, London 2012.

Rodriguez BJ, Bruce SE, Pagano ME, et al.: Relationships among psychosocial functioning, diagnostic comorbidity, and the recurrence of generalized anxiety disorder, panic disorder and major depression. *J Anx Dis* 2005; 19: 752 – 66.

Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P: *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009.

Santucci AK, Silk JS, Shaw DS, et al.: Vagal tone and temperament as predictors of emotion regulation strategies in young children. *Dev Psychobiol* 2008; 50(3): 205 - 16.

Sharp DM, Power KG, Swanson V: A Comparison of the Efficacy and Acceptability of Group versus Individual Cognitive Behaviour Therapy in the Treatment of Panic Disorder and Agoraphobia in Primary Care. *Clin. Psychol. Psychother* 2004; 11: 73 – 82.

Shioiri T, Maruyajama – Kojima M, Hosoki T, et al.: Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in remitted patients with panic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 293 – 298.

Schwartz MS, Andrasik F: *Biofeedback. A Practitioner's Guide* 3rd Ed. Guilford Press, New York 2003.

Skre I, Onsted S, Torgersen S, Lygren S, Kringlen E: A twin study of DSM III-R anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88:85–92.

Smolík P: *Duševní a behaviorální poruchy*. Maxdorf, Praha 2002.

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

Strachey J: *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud*, Vol. 20 – Inhibitions, symptoms and anxiety. Hogarth Press, London 1950, 75 – 175.



Straneva-Meuse PA, Light KC, Allen MT, et al.: Bupropion and paroxetine differentially influence cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in depressed patients. *J Affect Disord* 2004; 79: 51-61.

Sunyoung K, Wollburg E, Roth W: Opposing breathing therapies for Panic Disorder: A Randomized Controlled Trial of Lowering vs Raising End – Tidal CO<sub>2</sub>. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(7): 931 – 39.

Tak LM, Riese H, de Bock GH, et al.: 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 – 10.

Tan G, Dao T K, Farmer L, et al.: Heart Rate Variability (HRV) and Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010; 36: 27 – 35.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043 - 1065.

Taylor D: Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 434 - 442.

Terhardt J, Lederbogen F, Feuerhack A, et al.: Heart rate variability during antidepressant treatment with venlafaxine and mirtazapine. *Clin Pharmacol* 2013; 36(6): 198 - 202.

Thompson L, Thompson M: *The neurofeedback book*. The Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback, Colorado 2003.

Todder D, Bersudsky Y, Cohen H: Nonlinear analysis of RR interval in euthymic bipolar disorder. *Auton Neurosci*. 2005; 117(2):127-131

Tonhajzerová I, Ondrejka I, Javorka M, et al.: Chronotropná regulácia činnosti srdca a jej zmeny pri vybraných ochoreniach v pedopsychiatrii. *Psych Psychoter Psychosom* 2007; 14(2-3): 89 – 95.

Tonhajzerova I, Ondrejka I, Javorka M, et al.: Respiratory sinus arrhythmia is reduced in adolescent major depressive disorder. *Eur J Med Res* 2009; 14 Suppl 4:280-3.

- Tonhajzerova I, Ondrejka I, Javorka M, et al.: Cardiac autonomic regulation is impaired in girls with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010; 34: 613–618.
- Torgersen S: Genetic factors in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:1085–1089.
- Trojan S, Langmeier M, Hrachovina V, et al.: *Lékařská fyziologie* 4. vyd. Grada, Praha 2003, 226 – 234.
- van Zyl LT, Hasegawa T, Nagata K: Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: A quantitative review. *Bio Psycho Social Medicine* 2008; 2:12.
- Virtanen R, Jula A, Salminen J, et al.: Anxiety and Hostility Are Associated With Reduced Baroreflex Sensitivity and Increased Beat-to-Beat Blood Pressure Variability. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65: 751 – 756.
- Volkers AC, Tulen JH, van den Broek WW, et al.: Effects of imipramine, fluvoxamine and depressive mood on autonomic cardiac functioning in major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 18-25.
- Wang Y, Zhao X, O'Neil A, et al.: Altered cardiac autonomic function in depression. *BMC Psychiatry* 2013; 10(13): 187 Epub Ahead of Print.
- Wells KB, Golding JM, Burnam MA: Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, substance use disorders. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1440 - 46.
- Weinberg A, Klonsky ED, Hajcak G: Autonomic impairment in Borderline Personality Disorder: A laboratory investigation. *Brain and Cognition* 2009; 71: 279 - 286.
- Woodward SH, Arsenault NJ, Voelker K, Nguyen T, Lynch J, Skultety K, Mozer E, Leskin GA, Sheikh JI: Autonomic activation during sleep in posttraumatic stress disorder and panic: a mattress actigraphic study. *Biol Psychiatry* 2009; 66(1):41-46.
- Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, et al.: Heart Rate Variability Today. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55: 321 – 331.

Yeragani JK, Pohl R, Berger R, et al.: Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power - spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res* 1993; 46: 89 – 103.

Yeragani VK, Srinivasan K, Balon R, Ramesh C, Berchou R: Lactate sensitivity and cardiac cholinergic function in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151(8): 1226 - 1228.

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

Yeragani VK, Sobolewski E, Igel G, et al.: Decreased heart-period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Psychiatry Research* 1998; 78: 89 – 99.