

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA



**FUNKČNÍ MAGNETICKÁ REZONANCE
U PANICKÉ PORUCHY**

DOKTORSKÁ DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Bc. Aleš GRAMBAL

Olomouc 2015

Prohlašuji, že jsem tuto doktorskou disertační práci vypracoval samostatně pod vedením prof. MUDr. Ing. Petra Hlušíka, Ph.D. a pouze s použitím uvedené literatury.

V Olomouci 10. 5. 2015

MUDr. Bc. Aleš Grambal

Poděkování

Moje vděčnost patří prof. MUDr. Ing. Petru Hlušíkovi, Ph.D. za jeho inspirující a laskavé vedení, prof. MUDr. Jánů Praškovi, CSc. za jeho laskavé a vstřícné usměrňování, prof. MUDr. Petru Kaňovskému, CSc. za jeho laskavou toleranci, prof. MUDr. Miroslavu Heřmanovi, Ph.D. za trpělivost, MUDr. Zbyňku Tüdösovi, Ph.D. za čas strávený vyšetřováním ve fMRI, MUDr. Pavlu Hokovi za pomoc při analýze dat, manželce Zuzaně, rodičům a prarodičům.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ CR NS 10301-3/2009

Seznam použitých zkratek

ACC – Přední cingulární kortex

BAI – Beckův inventář úzkosti

BAI₁ – BAI před léčbou

BAI₂ – BAI po léčbě

BDI – Beckův inventář deprese

BDI₁ – BDI před léčbou

BDI₂ – BDI po léčbě

CGI – Celkový klinický dojem

DLPFC – Dorzolaterální prefrontální kortex

DSM – Diagnostický a statistický manuál duševních onemocnění

fMRI – Funkční magnetická rezonance

FEF – Frontální zrkové pole

IFG – Dolní frontální gyrus

KBT – Kognitivně-behaviorální psychoterapie

MEG – Magnetoencefalografie

MPC – Mediální prefrontální kortex

MKN – Mezinárodní klasifikace nemocí

PCC – Zadní cingulární kortex

PD – Panická porucha

PET – Pozitronová emisní tomografie

qEEG – Kvantitativní elektorencefalografie

ROI – Analýza se zaměřením na oblast zájmu

SPECT – Jednofotonová emisní výpočetní tomografie

WBA – Analýza se zaměřením na celý mozek

Obsah

1 Úvod	9
2 Obecná část	12
2.1 Funkční magnetická rezonance	12
2.1.1 Historie funkční MR.....	12
2.1.2 Princip zobrazování pomocí fMRI	12
2.1.3 Metodologie fMRI experimentů.....	14
2.1.4 Akvizice dat fMRI.....	15
2.1.5 Předzpracování signálu fMRI.....	16
2.1.6 Analýza signálu fMRI	18
2.1.7 Interpretace výsledků	19
2.2 Panická porucha.....	19
2.3 Modely panické poruchy	25
2.3.1 Kognitivně behaviorální model	26
2.3.2 Neurobiologický model.....	27
2.4 fMRI nálezy u panické poruchy	30
2.4.1 Hodnocení stávající literatury.....	30
2.4.2 Spontánní panické ataky v průběhu fMRI vyšetření	30
2.4.3 Nespecifické nálezy u panické poruchy	31
2.4.4 Podmiňování a anticipace strachu	33

2.4.5	Zpracování emočních podnětů ve fMRI.....	34
2.4.6	Zpracování podnětů specifických pro PD ve fMRI.....	36
2.4.7	Nálezy fMRI v genetickém kontextu	37
2.4.8	Efekt a predikce terapeutické odpovědi pomocí fMRI.....	38
2.4.9	Limitace současných studií	40
2.4.10	Souhrn	43
3	Cíle a hypotézy disertační práce	44
3.1	Výzkumné cíle	44
3.2	Hypotézy.....	44
4	Predikce terapeutické odpovědi na KBT pomocí fMRI u panické poruchy.....	45
4.1	Východiska	45
4.2	Materiál a metody	46
4.2.1	Pacienti	46
4.2.2	Nástroje hodnocení psychopatologie.....	47
4.3	Léčebný postup.....	48
4.4	fMRI vyšetření.....	49
4.5	Sběr funkčních MR dat.....	50
4.6	Analýza dat	50
4.7	Výsledky	52
4.7.1	Charakteristika souboru a efekt léčby	52
4.7.2	Rozdíly aktivace mezi slovy ve fMRI.....	53

4.7.3 Srovnání nonrespondérů a respondérů ve fMRI.....	55
4.7.4 Korelace mezi BAI, BDI, CGI a fMRI signálem	57
4.7.5 Předpověď terapeutické odpovědi pomocí fMRI	60
4.8 Diskuze	60
4.8.1 Lateralizace mozku při slovních úlohách	61
4.8.2 Význam dorsolaterálního prefrontálního kortexu	61
4.8.3 Význam Brocovy oblasti a dolního frontálního gyru	63
4.8.4 Význam orbitofrontálního kortexu	64
4.8.5 Význam frontálního zrakového pole a parietálního kortexu	64
4.8.6 Role amygdaly	66
4.8.7 Limitace výsledků	66
4.9 Závěr	67
5 Vztah prefrontálního kortexu ke KBT	69
6 Budoucí směřování	72
7 Závěr	74
8 Použitá literatura	75
9 Publikace	94

1 Úvod

Psychiatrie je oborem medicíny, který i přes významné pokroky ve vyšetřovacích metodách, výzkumu psychofarmak a rozvoji algoritmů v léčbě, zůstává také uměním. O diagnóze rozhoduje psychiatr na základě symptomů a své klinické zkušenosti. Laboratorní a zobrazovací metody v klinické práci slouží především k vyloučení organické příčiny projevů psychické poruchy. Pokud je přítomna somatická příčina psychických symptomů, pak je indikována především kauzální léčba. Zobrazovací metody v klinické psychiatrické praxi mají roli pomocných vyšetření při diferenciálně diagnostických rozvahách. Opačná situace je ve výzkumné oblasti, kde se v posledních desetiletích hledají specifické parametry vhodné pro porozumění podkladu duševních poruch. Přispívají k porozumění etiopatogenezi poruch, vztahu mezi přechodovým fenotypem, endofenotypem a fenotypem, hledání efektivní terapie a její predikce. Zpřesňování morfologických metod vedlo u pacientů k mnoha nespecifickým nálezům, které nasměrovaly hledání pomocí funkční zobrazovacích modalit do konkrétních regionů mozku. Zejména objev SPECT, PET, EEG, MEG a v posledních letech rostoucí možnosti fMRI umožnily nepřímo mapovat funkční změny mozku.

V současnosti neexistuje duševní porucha, kde by nebyly k dispozici funkční zobrazovací nálezy mozku. Problémem je nekonzistence, nespecifičnost a překryv nálezů u klinických jednotek, které jsou definovány symptomatically. Těžiště zájmu zobrazovacích metod mozku se v průběhu posledních 20 let přesunulo od morfologických studií, přes klidové metabolické nálezy a receptorové studie k aktivačním úlohám. Přesnější chápání funkcí mozku přesunulo zájem od lokálních nálezů k zájmu o morfologickou konektivitu, klidovou, funkční, efektivní a dynamickou konektivitu. Dalším krokem je snaha mapovat komplexní mozkové sítě, jejich interakce a regulace. Vzhledem k rozlišovacím možnostem a omezením jednotlivých metod je snaha metody mezi sebou kombinovat a získávat také data hodnotící kognitivní procesy, emoce, chování a jednání. Korelace mezi signálem ze zobrazovacích metod a jinými klinickými parametry zvyšuje pravděpodobnost adekvátní interpretace zobrazovacích nálezů. Z výzkumných zobrazovacích metod mají v posledních letech v psychiatrii a

neurovědním výzkumu dominantní postavení techniky využívající zobrazování magnetickou rezonancí.

V psychiatrii se zobrazovací studie zaměřují na specifické a nespecifické morfologické a funkční změny u jednotlivých duševních poruch. Novější oblastí zájmu je sledování morfologických a funkčních změn během terapie, hledání objektivní změny během terapie a její korelace s klinickým efektem léčby. Snaha o zkrácení léčby, snížení nákladů na léčbu a zvýšení její efektivity vede k hledání prediktorů terapeutické odpovědi pomocí zobrazovacích metod mozku. Překážkou komplikující pokrok v psychiatrickém výzkumu je nesoulad mezi diagnostikou duševních poruch a jejich biologickým podkladem který neznáme. Diagnostika je založena na dohodnutých symptomech a syndromech (fenotypu) zatímco biologické metody výzkumu se zaměřují na neurobiologickou podstatu. Rozdílné vyšetřovací metody, rozdílné designy vyšetření, rozdíly mezi probandy (pohlaví, věk, stádium onemocnění, kompenzační strategie, medikace a další) a zcela jistě také rozdílný biologický podklad, vedou často u jedné diagnózy k rozdílným nálezům, závěrům a interpretacím.

Nejinak je tomu s heterogenitou nálezů u úzkostných poruch, které patří v posledních letech mezi nejčastější duševní onemocnění v psychiatrické péči a jejich incidence roste celosvětově. V naší studii jsme se zaměřili na panickou poruchu. Jedná se o úzkostnou poruchu, pro kterou pacienti opakovaně vyhledávají akutně lékaře nepsychiatra. Pro typické vegetativní projevy je většinou vysloveno podezření na interní nebo neurologickou příhodu. Řada somatických projevů vedla k hledání organického podkladu tohoto onemocnění, ale před 50 ti lety byl u pacientů poprvé zjištěn efekt antidepressiv. Léky původně určeny pro léčbu deprese se začaly hojně využívat v léčbě úzkostných poruch. Klinický efekt antidepressiv podnítil nové výzkumné směřování a vedl k novým objevům v etiologii, patogenezi. Dnes je obecně přijímán názor, že v léčbě úzkostných poruch včetně panické poruchy může být efektivní psychoterapie, farmakoterapie a jejich kombinace. Přes pokroky v léčbě však část pacientů ani při dodržení doporučených postupů neodpoví dostatečně na současné léčebné postupy a zůstávají rezistentní na léčbu. Pacienti rezistentní na léčbu bývají často invalidizováni, nebo je jiných léčba zdlouhavá a trvá měsíce až roky. Stále častěji se proto hledají možnosti predikce léčebné odpovědi. U některých poruch jsou již známy obecné

demografické nebo klinické charakteristiky (trvání poruchy, věk, pohlaví, komorbidita, sociální zázemí a jiné), které mohou efekt léčby předpovědět. Predikce má výpovědní hodnotu na skupinové úrovni, ale na úrovni jednotlivce má pouze statistickou platnost. V posledních letech se díky pokroku v neurozobrazování stále častěji objevují studie, které na základě funkční odpovědi mozku na různé podněty, předpovídají efekt plánované léčby. V naší studii jsme zkoumali možnost predikovat terapeutickou odpověď na KBT (kognitivně-behaviorální psychoterapie) u pacientů s chronifikovanou panickou poruchou pomocí fMRI.

2 Obecná část

2.1 Funkční magnetická rezonance

2.1.1 Historie funkční MR

Zobrazování mozku funkční magnetickou rezonancí (fMRI) je soubor sofistikovaných technik, využívajících kombinaci fyzikálního principu magnetické rezonance, rozdílných paramagnetických vlastností oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu (jiných molekul) a neurofyziologických zákonitostí ve zkoumané tkáni. Funkční MRI umožňuje mapovat odezvu mozku na vnější nebo vnitřní podněty a v kombinaci s dalšími informacemi a parametry, které jsou nezávislé na fMRI, definovat a zkoumat normální a patologickou funkci v různých funkčních strukturách mozku a v kontextu stávajících hypotéz nálezy interpretovat. První výzkumné výsledky z fMRI u lidí byly zveřejněny v roce 1991 (Belliveau et al. 1991) a od té doby se výzkumné aplikace rozvinuly od mapování sensorických a motorických, přes kognitivní až po emoční funkce mozku, výzkumné studie pokryly veškeré neurologické i psychiatrické diagnostické jednotky (Bandettini 2012; Matthews et al. 2006). Funkční magnetická rezonance nezobrazuje přímo aktivitu nervové tkáně, ale umožňuje na ni nepřímo usuzovat měřením lokálních změn oxygenace a perfuze. Metoda poskytuje dobré prostorové rozlišení (milimetry nebo i menší) a střední časové rozlišení (v sekundách). S výjimkou omezených klinických aplikací v neurochirurgii nemá metoda dosud praktické klinické využití a její rozšíření do klinické praxe v nejbližších letech z řady důvodů ani nelze očekávat.

2.1.2 Princip zobrazování pomocí fMRI

Z fyziologického hlediska je funkce buněk závislá na přísunu energie a živin a schopnosti je využívat. Z hlediska zranitelnosti vůči hypoxii je mozek nejcitlivějším orgánem v těle a po několika minutách hypoxie dochází k jeho ireverzibilnímu poškození a smrti jedince. Udržování homeostázy na neuronální úrovni je proto podmínkou zachování života jedince, současně nám umožňuje nepřímé mapování

regionální aktivity mozku. Vlastností mozku, která nám umožňuje fMRI zobrazování je těsné spojení mezi neuronální aktivitou a regionálním průtokem krve (Roy a Sherrington 1890). Energeticky náročné jsou zejména synaptické neuronální procesy a protože mozek získává energii téměř výhradně oxidativní fosforylací glukózy, vede jeho zvýšená aktivita ke zvýšené potřebě kyslíku (Hoge et al. 1999). Zvýšená neuronální aktivita je spojena se zvýšením regionální extrakce kyslíku, která po 2-3 sekundách vede k reaktivnímu zvýšení prokrvení a dodávky kyslíku (Fox a Raichle 1986). Hemoglobin je nositelem dominantní vazebné kapacity pro kyslík přenášený krví, poměr mezi oxyhemoglobinem a deoxyhemoglobinem odráží koncentraci kyslíku v plazmě a jejich měnící se poměr, díky paramagnetickým vlastnostem deoxyhemoglobinu umožňuje fMRI zobrazování (Pauling 1977). Vyšší výskyt paramagnetického deoxyhemoglobinu, vede v silném zevním magnetickém poli k jeho mírnému lokálnímu zesílení oproti okolí, k formování magnetických gradientů a nehomogenity pole. Po radiofrekvenčním pulzu dojde k synchronizaci spinů a precese magnetického momentu protonů a následně k jejich návratu do původního rovnovážného stavu za určitý (relaxační) čas. Nehomogenity vedou ke zkrácení T_2^* relaxačního času, který odpovídá lokálnímu množství deoxyhemoglobinu v oblasti zájmu. Tato závislost se nazývá BOLD efektem (blood oxygenation level dependent) a je základním principem nejběžněji užívaného funkčního MRI zobrazování (Kwong et al. 1992; Ogawa et al. 1990). Časový průběh odezvy MRI signálu na regionální změny neuronální aktivity se nazývá hemodynamická odpověď nebo odezva, s menší amplitudou se objevuje i po stimulaci velmi krátkými podněty a bývá dělena do pěti časových úseků (Logothetis et al. 2001).

- V první fázi dochází k počátečnímu poklesu BOLD signálu, který je způsoben zvýšenou spotřebou kyslíku během neuronální aktivity, kdy ještě nedošlo k odezvě cévního systému na zvýšenou regionální poptávku kyslíku.
- Ve druhé fázi je patrné zvýšení BOLD signálu o 2-5%, podmíněné zvýšeným přísunem okysličené krve, které výrazně překračuje skutečné zvýšení regionální potřeby kyslíku (Fox a Raichle 1986). Tato fáze je již použitelná pro fMRI měření.

- Třetí fáze se nazývá plató, signál se během jejího trvání významněji nemění, vyjadřuje novou rovnováhu mezi potřebou kyslíku a jeho dodávkou.
- Ve čtvrté fázi dochází k poklesu BOLD signálu, který následuje po ukončení stimulace a souvisí s ukončením neuronální aktivity, která vede ke snížení regionálního průtoku krve.
- V poslední páté fázi dochází k přesmyku BOLD signálu do negativních hodnot, které odpovídá ustalování rovnováhy mezi potřebou kyslíku a jeho nabídkou. Ke stabilizaci signálu na počáteční úroveň doje asi za 20s dokončení stimulace.

2.1.3 Metodologie fMRI experimentů

Funkční zobrazování pomocí MRI se skládá z několika kroků, z nich každý může zásadně ovlivnit výsledky, proto je při plánování experimentů zapotřebí mezioborová spolupráce. V případě naší studie byli členy týmu radiolog, neurolog, psychiatr, psychoterapeut, datový analytik a laborant. Významnou nevýhodou fMRI je velmi malá změna signálu spojená s hemodynamickou odpovědí, která se pohybuje u MR 1,5 Tesla mezi 1 a 5 %. Problémem v následné interpretaci a srovnání výsledků je, že neexistuje norma pro regionální průtoky krve mozkom, která je rozdílná nejen interindividuálně, ale mění se také v závislosti na řadě faktorů v rámci jednoho pacienta. Naměřená hodnota BOLD signálu je ovlivněna ještě dalšími parametry, jako je koncentrace hemoglobinu, parciální objem krve ve vyšetřovaném voxelu, převod fyzikálních veličin na numerická data, atd. Proto je smysluplné hodnotit pouze změnu MR signálu a ne jeho absolutní hodnotu, k čemuž je zapotřebí dvou stavů mozku, aktivace a relativního klidu, respektive aktivního a kontrolního stavu. Ke snížení vlivu šumu je zapotřebí získat k analýze mnoho obrazů, aby byla naměřená data statisticky dostatečná a senzitivní pro požadované vyšetření. Objem celého mozku je tak skenován několikrát během aktivní části vyšetření i během části klidové nebo kontrolní. Každý experiment je charakterizován časovým uspořádáním, podle kterého dělíme experimenty na blokové a vztažené k události.

Blokový design jsme použili v našem experimentu, jeho výhodou je, že ho lze snadněji uspořádat a dále statisticky zpracovávat. Během vyšetření se střídají časové úseky

stimulace (aktivace), kdy se očekává zvýšení signálu s úseky klidovými (kontrolní úlohy), kdy se očekává základní úroveň aktivace, který slouží k porovnání signálů. Doba stimulace zvyšuje intenzitu BOLD signálu, delší stimulace vede k větší odezvě než jednorázový stimulus. Nevýhodou blokového designu je, že nedovoluje detekovat tvar hemodynamické odezvy, nebo odlišení jednotlivých kognitivních procesů. Tento typ uspořádání úlohy nelze použít ani při vyšetřování kognitivních funkcí se spontánním výkonem specifické aktivity. Blokovaný design je úspěšně používán pro motorické úkoly, řečové úlohy, některé paměťové, emoční úkoly a s vědomím některých omezení i pro některé typy kognitivních úloh.

Design vztažený k úloze je určen k detekci hemodynamické odpovědi jednorázovou událost, nebo jejich specifickou sekvenci (Blamire et al. 1992; Buckner et al. 1996). Událost (stimul) trvá krátkou dobu ve srovnání s doby potřebnou pro získání dat z jednoho objemu mozku (běžně 2-4 sekundy). Časová prodleva mezi dvěma událostmi je obvykle násobně vyšší než akviziční časy, což umožňuje detailní hodnocení BOLD odezvy v čase. Nevýhodou tohoto uspořádání je délka samotného experimentu a získání velkého množství redundantních dat nasnímaných během vyšetření, které vyžadují komplikované a časově náročné zpracování. Design je vhodný pro studium procesů, které vyžadují nepravidelný nebo náhodný způsob stimulace, například pozornostní úkoly, umožňuje oddělení požadovaného kognitivního procesu od komplexního procesu, nebo analýzu vzorce aktivace pouze při chybné odpovědi. Akce související s výsledky návrhu v poněkud menší citlivosti ve srovnání s blokovým designem. Je možné použít přístup kombinující oba typy designu, kde výhody jsou vyváženy nevýhodami (Donaldson 2004).

2.1.4 Akvizice dat fMRI

Magnetická rezonance a zejména zobrazování funkčními MRI technikami, jsou metody velmi citlivé i na minimální pohybové artefakty, které mohou vzniknout například během polykání. Je proto potřebné během vyšetření hlavu pacienta dostatečně fixovat, což vyžaduje kompromisní řešení mezi požadavkem výzkumníků na nehybnost a pohodlím pacienta během vyšetření. Funkční MRI je extrémně závislé na spolupráci pacienta, protože získaná data jsou odrazem činnosti mozku během vyšetření. Z

korelace mezi chováním ve fMRI a BOLD odpovědí pak nepřímou usuzujeme na význam nálezů. Pokud by vyšetřovaný prováděl jinou činnost, než požadovanou, naměřená data nemusí mít žádnou výpovědní hodnotu. Správné provedení úlohy je proto zásadní, přispívá k němu jednoduchost a jednoznačnost zadání před vyšetřením. Specificky pro emoční úlohy bude význam přípravy před vyšetřením diskutován dále. Vyšetření je obvykle zahájeno měřením konvenčních axiálních T_1 – vážených sekvencí, které poskytují anatomický podklad umožňující prostorové zobrazení aktivačních map získaných pomocí fMRI sekvencí. Běžnou praxí je pořízení 3dimenzionálních skenů s vysokým rozlišením (MPRAGE) pro přesné anatomické zobrazení. Sekvence potlačující signál tekutin (FLAIR) bývají měřeny s cílem vyloučit možnou přítomnost mozkových lézí. Je také vhodné získat mapu magnetického pole s cílem minimalizovat obrazové artefakty spojené s nehomogenitami magnetického pole (Jezzard a Balaban 1995). Echo planární zobrazovací (EPI) sekvence se staly standardním přístupem při sběru BOLD dat, jsou rychlé a dostatečně citlivé na nehomogenity magnetického pole, což umožňuje T_2^* vážení (Stehling et al. 1991). Jedinečnou vlastností těchto sekvencí je schopnost vzorkovat celý dvourozměrný prostor matrice po jednom budícím radiofrekvenčním impulsu, což umožňuje získat data z celého objemu mozku během několika sekund (Jezzard and Clare, 2001). Délka sběru BOLD MRI dat (časové řady, běhu) se obvykle pohybuje mezi 5-12 minutami. Počet funkčních běhů je omezen tím, jak dlouho je vyšetřovaný schopen pohodlně zůstat ve skeneru. Běžně se celková délka strávená ve skeneru pohybuje do 1 hodiny. Schopnost pacienta spolupracovat během vyšetření může být významně zkrácena z důvodu psychických nebo fyzických omezení a některá onemocnění jsou z tohoto důvodu pro vyšetření ve fMRI zcela vyloučena. Získaná data jsou nakonec přenesena z MRI stanice k další analýze do výkonných počítačů pro předzpracování, statistické zpracování a hodnocení.

2.1.5 Předzpracování signálu fMRI

Získaná data z MR stanice není možné přímo analyzovat, je potřebné je předem předzpracovat. Předzpracování funkčních MR dat zahrnuje matematickou a statistickou optimalizaci naměřených dat ve více krocích pomocí specializovaného softwaru (Tanabe et al. 2002). Tato optimalizace je nezbytná, ale může do měřených dat vnášet jiný typ chyb. Běžně se předzpracování skládá z následujících mezikroků.

1. Korekce pohybů umožňuje jednotlivé získané skeny softwarově posunout a adekvátně sloučit v závislosti na reálném pohybu hlavy, jehož vliv na naměřená data je tím omezen (Todd et al. 2015).
2. Časová korekce se používá k časové synchronizaci dat naměřených z jednoho objemu mozku v různém čase, protože časový posun mezi vzdálenými řezy (aktivacemi mozku) může být běžně až 3 sekundy dle rychlosti snímání, zatímco teoretický předpoklad a další analýzy s daty zacházejí, jako by byly naměřeny v jednom čase.
3. Prostorovým vyhlazováním se rozumí odfiltrování vysokých prostorových frekvencí, aby se potlačil šum v datech. Poměr signálu k šumu může být problematický zejména u úloh, kde dochází k malé změně BOLD odpovědi, součástí vyhlazování jsou také techniky pro zvýšení tohoto poměru ve prospěch dat.
4. Normalizace intenzity signálu potlačuje rozdíly v globální intenzitě BOLD signálu, který může náhodně fluktuovat mezi obrazy a tím uměle vytvářet změny signálu časových řad pro jednotlivé voxely.
5. Prostorová normalizace umožňuje převést skutečně naměřené obrazy mozku do standardního stereotaktického prostoru, např. Talairachova (Talairach a Tournoux 1988). Součástí transformace je posun a rotace, úprava nelineárního zkreslení měřítka. Data pak lze porovnat mezi subjekty a anatomickými strukturami a aktivní voxely mohou být určeny díky standardizovanému systému souřadnic. Tento krok je nezbytný při analýze skupinových dat (Jenkinson a Smith 2001).
6. Časová filtrace slouží k odstranění šumu ze získaných dat kolísáním signálu vlivem fyziologických projevů jako je dýchání, srdeční akce (nízkofrekvenční filtrace), nebo vysokofrekvenční filtrace k odstranění jiných jevů nesouvisejících s úlohou.
7. Koregistrace umožňuje prostorové umístění nepřesných funkčních dat do morfologicky přesného prostoru, což umožní přesně vyhodnotit místo vzniku BOLD odpovědi, přiřadit funkční data ke konkrétní struktuře a výsledky pak interpretovat.

2.1.6 Analýza signálu fMRI

Pro detekci aktivace BOLD signálu jsou nejčastěji užívány jednorozměrné statistické metody. Nejčastěji používaným přístupem je analýza signálu z jednotlivých voxelů, kdy jsou údaje o časové řadě vyhodnoceny samostatně pro každý voxel a vzájemně srovnány (Friston et al. 1995; Worsley a Friston 1995). Historicky nejjednodušší způsob (nejvíce náchylný k artefaktům), je srovnání průměrné hodnoty signálu ve voxelu získaného při aktivaci a průměrné hodnoty během klidové (srovnávací) fáze. Přesnější výsledky poskytne Studentův t-test, který lépe zachytí variabilitu dat a falešně pozitivní výsledky. Pokročilejší přístupy předpokládají specifický průběh měřeného signálu (např. modelování očekávané hemodynamické odezvy) a korelační a regresní analýza může být použita pro srovnání získané časové řady s předpokládanou funkcí hemodynamické odezvy. Regresní analýza je flexibilním nástrojem, který může vysvětlit variabilitu dat pomocí regresorů a testovat jejich význam. Přístup, který částečně zobecňuje výše uvedené techniky, je tzv. obecný lineární model (GLM). V případě že nelze předvídat variabilitu dat, která je pro spolehlivost parametrických statistických metod podmínkou, je na místě použít neparametrické statistické metody. Výsledky analýzy voxel s voxelem poskytují výsledek v podobě statistických parametrických map (SPM), nebo neparametrických při užití neparametrické statistiky. Výsledná statistická mapa každého subjektu obsahuje statistickou hodnotu parametru v každém definovaném bodu mozku, v závislosti na zvolené distribuci (např. t-hodnota Studentova rozložení). Tyto statistické mapy ale nejsou vhodné pro další vizuální náhled a hodnocení, proto se obvykle prahují. To znamená, že statistická hodnota pro každý bod se porovná se zvoleným prahem a aktivace, které práh převyšují, jsou považována za signifikantní. Výsledné prahované statistické mapy je považovány za konečné, nepřímo zobrazují lokální změnu aktivace (zobrazena jako barevné klastry) a následně se používá k hodnocení výsledků experimentů. Aktivační mapy jednotlivců jsou vhodné pro hodnocení jednotlivých pacientů nebo subjektů, klinicky se užívá například při předoperačním mapování u pacientů s tumorem mozku, nebo ve výzkumných aplikacích, kdy je cílem najít individuální rozdíly, které například predikují odpověď na plánovanou terapii. Pokud je cílem hodnotit společné charakteristiky vzorku z cílové populace, nebo hledání vyšetřovacího paradigmatu pro další výzkum, je potřeba na popsání postupy navázat skupinovým zpracováním dat. To

vyžaduje normalizaci všech individuálních statistických map subjektů do společného anatomického prostoru, nastavení parametrů vyšší statistické analýzy a statistických výstupů. Cílem může být například získání statistických map skupinových průměrů, což představuje průměrné aktivace ve skupině pro zkoumanou úlohu (Beckmann et al. 2003; Woolrich 2008) nebo srovnání skupin kde je očekáván rozdíl, srovnání skupiny před léčbou a po léčbě a podobně. Je možné srovnávat aktivační mapy pro celý mozek (WBA - Whole Brain Analysis), nebo oblast zájmu zúžit na předem definovanou oblast mozku (ROI - Region Of Interest Analysis). WBA je senzitivní pro větší změny signálu, při aktivacích rozsáhlejších neuronálních populací, může zachytit aktivace na globální úrovni a zúžit oblasti zájmu pro další výzkum. ROI je senzitivnější při zaměření se na menší oblasti zájmu, s nižší aktivitou, umožňuje specifičtěji testovat roli mozkových struktur.

2.1.7 Interpretace výsledků

Konečným výstupem z fMRI vyšetření jsou aktivace nebo funkční mapy, který zobrazují sadu voxelů, které překročily zvolený práh statistické významnosti. Aktivační mapy jsou umístěny na anatomické obrazy, které umožňují přesně lokalizovat jednotlivé aktivace a interpretovat nálezy fMRI. Při hodnocení výsledků fMRI, si musíme být vědomi široké škály artefaktů, které mohly vzniknout při vyšetření a následném zpracování. Jinou závažnou kategorií desinterpretací, jinak přesných výsledků mohou být rozdíly na úrovni pacienta, nebo okolností jeho vyšetření, jak bude diskutováno specificky pro pacienty s úzkostnou poruchou. Před vyslovením závěrů je proto na místě si připomínat složitou cestu, která vede od stimulu, přes neuronální aktivitu, vznik MR signálu a jeho zpracování, až k hodnocení a interpretaci svítících barevných bodů na monitoru.

2.2 Panická porucha

Panická porucha je závažné a často omezující onemocnění, které řadíme mezi úzkostné poruchy. Kessler ve své studii z roku 2006 zkoumal výskyt panické poruchy a agorafobie celkem u 9282 probandů. Celoživotní prevalence izolovaného panického záchvatu byla 22,7 %. Celoživotní prevalence panické poruchy bez agorafobie byla 3,7

% a panické poruchy s agorafobií 1,1 % (Kessler et al. 2006). Jiné studie udávají celoživotní prevalenci panických atak v rozmezí 7 – 15 % a panické poruchy 1,5 – 5,1 % (Demyttenaere et al. 2004; Kessler et al. 1994, 2005a) Roční prevalence panické poruchy dle kritérií DSM-IV je 2,1% (Grant et al. 2006).

Panická porucha se projevuje intermitentními stavy záchvatové úzkosti (panickými atakami) v délce minut až desítek minut. V době mezi atakami se může objevovat anticipační úzkost – obavy z panického záchvatu. Panické ataky se objevují bez zjevné příčiny, jsou typicky spojeny s komplexními a subjektivně velmi nepříjemnými projevy na úrovni kognitivní, emoční, vegetativní s fyziologickým doprovodem a vedou ke krátkodobým i dlouhodobým změnám v chování a jednání nemocného. Úzkostná obava v kombinaci s katastrofickými kognicemi ohledně opakování další panické ataky, pomůže rozlišit jedince trpící panickou poruchou od osob s občasnými záchvaty paniky, kterým tito jedinci nevěnují pozornost (Telch et al. 1989) a nezpevňují je změnou chování.

K diagnostice panické poruchy a agorafobie se v současné době využívá MKN-10 vydaná v roce 1996.

Tabulka: Diagnostická kritéria MKN-10 pro F41.0 Panická porucha (1996)

- | |
|--|
| <p>A. U jedince se vyskytují periodické ataky paniky, které nejsou logicky spojeny s žádnou specifickou Situací nebo věcí a které se často vyskytují spontánně (tj. epizody nelze předvídat). Ataky paniky nejsou průvodním jevem značné námahy ani vystavení nebezpečným nebo život ohrožujícím situacím.</p> <p>B. Panická ataka je charakterizována všemi následujícími znaky:</p> <p>(1) je to samostatná ataka masivní úzkosti nebo neklidu,</p> <p>(2) začíná náhle,</p> <p>(3) dosahuje maxima v několika málo minutách a trvá alespoň několik minut,</p> <p>(4) musí být přítomny alespoň 4 z následujících příznaků, přičemž jeden příznak musí být z položek (a) až (d):</p> <p>Příznaky vegetativní aktivity</p> <p>(a) palpitace nebo bušení srdce nebo zrychlený tep,</p> <p>(b) pocení,</p> <p>(c) chvění nebo třes,</p> <p>(d) sucho v ústech,</p> <p>Příznaky týkající se hrudníku nebo břicha</p> <p>(e) obtížné dýchání,</p> <p>(f) pocit zalykání se, pocity dušení</p> |
|--|

- (g) bolesti nebo nepříjemné pocity v hrudníku,
- (h) nauzea nebo břišní nevolnost (např. neklid, víření v břiše)

Příznaky týkající se duševního stavu

- (i) pocit závratě, neklidu, mdloby, točení hlavy
- (j) pocity, že objekty nejsou reálné (derealizace), nebo že jedinec je mimo, "není zde skutečně" (depersonalizace),
- (k) strach ze ztráty kontroly, "zešílení", ztráty vědomí,
- (l) strach ze smrti

Celkové příznaky

- (m) návaly horka nebo chladu,
- (n) pocity znecitlivění nebo mravenčení

Nejčastější užívaná vylučovací doložka. Panické ataky nejsou vyvolány tělesnou poruchou, organickou duševní poruchou ani jinými duševními poruchami, jako je např. schizofrenie nebo příbuzné poruchy, poruchy nálady ani somatoformní poruchy

Rozsah jednotlivých variací, pokud jde o obsah a tíži, je tak veliký, že se mohou specifikovat pátým znakem dva stupně – středně těžký a těžký:

F 41.00 Středně těžká panická porucha

Alespoň 4 panické ataky v období 4 týdnů.

F 41.01 Těžká panická porucha

Alespoň 4 panické ataky za týden po dobu 4 týdnů.

Americká klasifikace, která je častěji používána ve výzkumu uvádí následující diagnostická kritéria.

Tabulka: Diagnostická kritéria DSM-5 pro Panickou poruchu (APA 2013)

- A. Opakované nečekané záchvaty paniky. Panický záchvat je náhlý příval intenzivního strachu nebo intenzivního dyskomfortu, který vrcholí během minut a během tohoto času se objeví čtyři (nebo více) následujících příznaků:

Poznámka: Náhlý příval se může objevit ze stavu klidu nebo ze stavu úzkosti.

1. Palpitace, bušení srdce, nebo zrychlený tep.
2. Pocení.
3. Chvění nebo tres.
4. Cítění nedostatku dechu nebo dušení se.
5. Pocity dávení.
6. Bolest nebo diskomfort na hrudi.
7. Nauzea nebo pocity nevolnosti v břiše.
8. Pocity závratě, nestability, mdlo nebo na upadnutí.
9. Pocity zimnice nebo horkosti.
10. Parestézie (necitlivost nebo mravenčení).
11. Derealizace (pocity odcizení od reality) nebo depersonalizace (pocity odcizení od sebe).

12. Strach ze ztráty kontroly nebo „zbláznění se“.

13. Strach z umírání.

Poznámka: Mohou se objevit příznaky specifické pro kulturu (např. tinitus, bolest v krku, bolest hlavy, nekontrolované křičení nebo pláč). Tyto symptomy nemohou být započítávány jako jeden ze čtyř vyžadovaných příznaků.

- B. Alespoň jeden záchvat byl následován po jeden měsíc (nebo více) jedním nebo dvěma následujícími:
1. Persistentní zabývání se nebo obavy z dalšího panického záchvatu nebo jeho následků (např. ztráty kontroly, srdečního záchvatu, „zbláznění se“).
 2. Významnými maladaptivními změnami v chování, které souvisí se záchvaty (chování určené k vyhnutí se panickým záchvatům, jako je vyhýbání se cvičení nebo neznámým situacím).
- C. Narušení nelze přičíst fyziologickému účinku látek (např. návykových látek, medikaci) nebo jiným zdravotním příčinám /např. hypertyreoidismu, kardiopulmonálním nemocem).
- D. Narušení nelze lépe vysvětlitelné příznaky jiné psychické poruchy (např. panické záchvaty se neobjevují pouze jako reakce na obávané sociální situace, jako u sociální úzkostné poruchy; v reakci na omezený objekt nebo situaci spojenou s fobii, jako u specifické fobie; v reakci na obsese, jako u obsedantně kompulzivní poruchy; v reakci na připomínku traumatické události, jako u posttraumatické stresové poruchy; nebo v reakci na separaci od navázaných osob, jako u separační úzkostné poruchy).

Panická porucha se zřídka vyskytuje samostatně, často je doprovázena agorafobií a dalšími poruchami. Nejčastěji vyskytujícími se komorbiditami panické poruchy jsou specifické fobie, sociální fobie, dystymii, generalizovaná úzkostná porucha, afektivní poruchy a zneužívání návykových látek (Brown et al. 2001; Kessler et al. 2005b), ale také poruchami osobnosti (Friborg et al. 2013). Agorafobie je spojena s vyhýbáním se specifickým situacím, které jsou u pacientů spojeny s obavou z ohrožení nebo zahanbení. Situace jsou spojeny s vnitřním přesvědčením, že z nich není možno dostatečně rychle uniknout, nebo nebude včas poskytnuta adekvátní pomoc. Typicky se pacienti s agorafobií vyhýbají cestování hromadnými dopravními prostředky, pobytu v nákupních centrech, kinech a vzdálení se od bezpečného místa. Pacienti se mohou individuálně značně lišit klinickým obrazem během panických atak. V současnosti nejsou známy příčiny individuálních spouštěčů a symptomů panické poruchy.

Diagnostická kritéria MKN-10 pro agorafobii poměrně jasně vymezují tuto poruchu mezi úzkostnými poruchami. Pacienti s agorafobií preferují doprovod blízké osoby, příbuzných a přátel, kdykoliv se mají vystavit obávané situaci. V těžších případech bez doprovodu nevyjdou ze svého obydlí vůbec.

Tabulka: MKN-10 výzkumná diagnostická kritéria pro agorafobii (MKN 1996)

Zřetelně a jednoznačně vyjádřený strach nejméně ze dvou následujících situací, nebo vyhýbání se jim:

- (1) pobyt v davu
- (2) pobyt na veřejném prostranství
- (3) cestování bez doprovodu
- (4) opuštění domova

V zátěžové situaci se musí alespoň jednou společně vyskytnout nejméně dva příznaky úzkosti, přičemž jeden z nich musí patřit do skupiny příznaků vegetativního podráždění:

Příznaky vegetativního podráždění

- (1) palpitace nebo bušení srdce nebo zrychlený puls,
- (2) pocení,
- (3) chvění nebo třes,
- (4) sucho v ústech,

Příznaky týkající se hrudníku nebo břicha

- (5) obtížné dýchání,
- (6) pocit zalykání se,
- (7) bolesti nebo nepříjemné pocity v hrudníku,
- (8) nauzea nebo břišní nevolnost (např. neklid, víření v břiše),

Příznaky týkající se duševního stavu

- (9) pocit závratě, neklidu, mdloby, točení hlavy
- (10) pocity, že objekty nejsou reálné (derealizace), nebo že jedinec je mimo, "není zde skutečně" (depersonalizace),
- (11) strach ze ztráty kontroly, "zešlání", ztráty vědomí,
- (12) strach ze smrti

Celkové příznaky

- (13) návaly horka nebo chladu,
- (14) pocity znecitlivění nebo mravenčení

Vyhýbání se nebo úzkostné příznaky způsobují výraznou emoční nepohodu a jedinec si uvědomuje, že tyto pocity jsou přehnané nebo nesmyslné.

Příznaky jsou omezeny na obávané situace, nebo se v nich převážně vyskytují, nebo při jejich očekávání.

Nejběžněji užívaná vylučovací kritéria: Strach nebo vyhýbání se (kritérium A) nejsou výsledkem bludů, halucinací nebo jiných poruch, jako jsou organické duševní poruchy, schizofrenie a příbuzné poruchy, poruchy nálady nebo obsedantně kompulzivní porucha, ani důsledkem ve společnosti se tradujících pověr.

Přítomnost nebo chybění panické poruchy (F41.0) při většině agorafobických situací může být specifikována použitím pátého kódového čísla:

F40.00 Bez panické poruchy

F40.01 S panickou poruchou

Diagnostická kritéria DSM-5 pro agorafobii více zdůrazňují vyhýbavé chování a emocionální reakce, na rozdíl od MKN-10 nevyžadují přítomnost tělesných příznaků úzkosti.

Tabulka: Diagnostická kritéria DSM-5 pro Agorafobii (APA 2013)

- | |
|--|
| <p>A. Značný strach nebo úzkost ve dvou (nebo více) z následujících situací: .</p> <ol style="list-style-type: none">1. Užití veřejné dopravy (např. automobily, autobusy, vlaky, lodě, letadla).2. Pobývat v otevřených prostorech (např. parkoviště, tržiště, mosty).3. Být v uzavřených prostorech (např. obchody, divadla, kina).4. Stání ve frontě nebo pobývání na místech plných lidí.5. Být mimo domov sám/a. <p>B. Jedinec má strach nebo se vyhýbá těmto situacím, protože říká, že únik by mohl být složitý nebo neměl by dostupnou pomoc v případě, že by se u něj objevily příznaky paniky nebo jiné omezující nebo zahanbující příznaky (např. strach z pádu u starších, strach z inkontinence).</p> <p>C. Agorafobické situace ve většině případu vedou ke strachu nebo úzkosti.</p> <p>D. Aktivně se vyhýbá agorafobickým situacím, vyžaduje přítomnost doprovodu, nebo zažívá intenzivní strach či úzkost.</p> <p>E. Strach či úzkost přesahuje přítomné nebezpečí v agorafobické situaci a přesahuje kulturní kontext.</p> <p>F. Strach, úzkost nebo vyhýbání je stále, typicky trvá 6 měsíců a více.</p> <p>G. Strach, úzkost nebo vyhýbání způsobuje klinicky významný stres nebo narušení v sociálních, pracovních nebo jiných důležitých oblastech fungování.</p> <p>H. Pokud jsou přítomny jiné zdravotní problémy (např. zánět střev, Parkinsonova choroba), strach, úzkost nebo vyhýbání jsou zřetelně přehnané.</p> <p>I. Strach, úzkost nebo vyhýbání nelze lépe vysvětlitelné příznaky jiné psychické poruchy - např. specifickou fobií situačního typu, nezahnují jen sociální situace (jako u sociální úzkostné poruchy); nejsou čistě spojeny s obsesemi (jako u obsedantně kompulzivní poruchy), prožívanému defektu nebo chybám na fyzickém vzhledu (jako u dysmorfofobické tělesné poruchy), připomínkou traumatických událostí (jako u posttraumatické stresové poruchy) nebo strachem z odloučení (jako u separační úzkostné poruchy)</p> <p>Poznámka: Agorafobie je diagnostikována bez ohledu na přítomnost panické poruchy. Pokud jsou u jedince přítomny Kritéria pro panickou poruchu a agorafobii, mohou použity obě diagnózy.</p> |
|--|

Panická porucha je spojena s vysokou mírou postižení v zaměstnání, fyzické a sociální oblasti a značnými ekonomickými důsledky (Wittchen et al. 2010; Goorden et al. 2014). Specificky je potřebné zvažovat také náklady na léčbu samotnou a její efektivitu (Gould et al. 1995; Katon WJ et al. 2002; Katon et al. 2006). Farmakologická léčba panické poruch opakovaně prokázala léčebný úspěch (Andrisano et al. 2013; Jefferson 1997). Kognitivní terapie expoziční léčba a KBT se zdají být v léčbě úzkostných poruch také účinné (Otte 2011; Ougrin 2011), ale pouze menší část pacientů má přístup k adekvátní psychoterapii. Podle některých názorů se KBT zdá být slibným léčebným

přístupem také u pacientů s PD, kteří nedosáhli remise farmakologickou léčbou (Rodrigues et al. 2011). Za nejúspěšnější léčebnou strategii u PD je některými autory považována kombinace KBT s farmakologickou léčbou (Bandelow et al. 2013). V posledních letech se objevují terapeutické snahy KBT nepůsobit na specifickou poruchu, ale na společný základ úzkostných poruch (Norton a Philipp 2008). V klinické praxi se často setkáváme s překryvem mezi úzkostnými poruchami a změnou klinických projevů v čase, což může svědčit pro společný základ úzkostných poruch. Transdiagnostický KBT přístup může více odpovídat neurobiologické rovině poruch, jeho efekt by mohl být lépe predikovatelný hledanými biomarkery.

Přes pokroky v porozumění a léčbě panické poruchy zůstává 20 až 40 % pacientů léčených standardním způsobem symptomatických (Bandelow a Rüter 2004; Black et al. 1993). Podíl chronických pacientů v běžné klinické praxi ale může být vyšší ve srovnání s pacienty, kteří jsou selektováni do klinických studií a jsou většinou méně závažně nemocní, mladší a vyskytuje se u nich méně komorbidních poruch (Bandelow et al. 2004).

Pro pacienty a jejich okolí, zdravotníky i plátce péče, by bylo užitečné nalezení prediktorů terapeutické odpovědi a včasné zahájení cílené terapie. Důvody rezistence vůči léčbě na individuální úrovni nejsou srozumitelné, ale bylo popsáno šest klinických proměnných spojených s rizikem nedostatečné odpovědi na léčbu. Závažnost panické poruchy, přítomnost agorafobie, komorbidní deprese, komorbidní poruchy osobnosti, trvání poruchy a ženské pohlaví jsou spojeny s rezistencí na léčbu (Pollack et al. 2000). Současné neuronální biomarkery mohou v predikci léčebné odpovědi poskytnout přesnost, která přesahuje demografické a klinické prediktory (Ball et al. 2014).

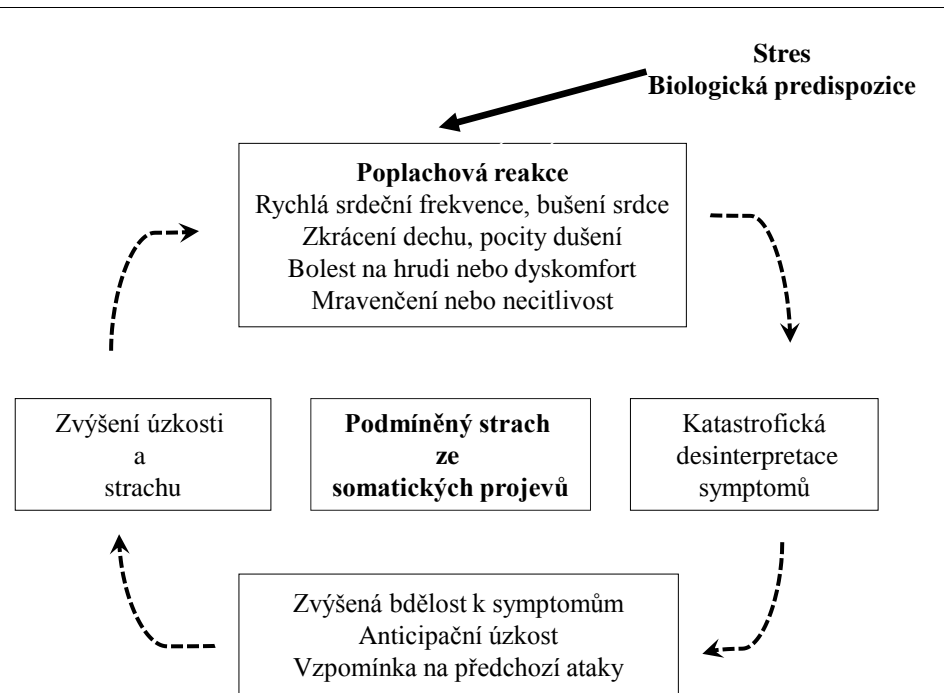
2.3 Modely panické poruchy

Existuje řada psychoterapeutických modelů, které zohledňují vlastní teoretická východiska a přístupy k léčbě. Podobně byla popsána řada neurobiologických modelů. Pro porozumění a interpretaci výsledků naší práce byly vybrány dva základní modely. KBT model shrnuje terapeutický pohled a Gormanův neuroanatomický model nabízí teoretická východiska pro integraci KBT s fMRI nálezy.

2.3.1 Kognitivně behaviorální model

V posledních třech desetiletích se objevilo několik teorií panické poruchy s agorafobií nebo bez ní. Časně teorie vycházely z animálních modelů a zdůrazňovaly roli klasického podmiňování (Reiss 1991), současné teorie akceptují i roli neasociovaného podmiňování strachu (Poulton a Menzies 2002). Integrací kognitivních, behaviorálních a biologických nálezů u panické poruchy vznikl aktuální kognitivně-behaviorální model, ze kterého vycházejí i současné léčebné strategie KBT. Moderní teorii učení vysvětluje vznik PD objevením se nečekaného spontánního záchvatu paniky v období zvýšeného stresu, který způsobí podmíněné spojení úzkosti (někdy paniky) s exteroceptivním a interoceptivním podnětem. Do procesu vstupuje chybná interpretace tělesných příznaků (Clark et al. 1997), dále individuální odhad pravděpodobnosti a závažnosti důsledků s předpokladem vlastních zvládacích schopností a předpokladem pomoci zvenčí (Salkovskis 1997). Proces podmiňování se odráží v rozmanitých kognitivních a behaviorálních jevech, ale významně zahrnuje emoční učení, které nejlépe odpovídá principům podmiňování. Úzkost jako anticipační emoční stavu slouží přípravě jedince na další paniku a liší se od samotné paniky, která je emočním stavem vyvinutým k vypořádání se s probíhající traumatickou událostí. Nicméně přítomnost anticipační úzkosti potencuje vznik další panické ataky, která uzavírá bludný kruh panické poruchy. Některé biologické a psychologické faktory se podílejí na dispozici ke vzniku poruchy tím, že vytvoří oslabená místa ovlivňující náchylnost jedince k podmiňování (Bouton et al. 2001). Na udržování panické poruchy se kromě kognitivních faktorů podílejí zabezpečovací a vyhýbavé chování (Salkovskis et al. 1999), ale také zpevňující důsledky jakými mohou být pomoc a podpora okolí, nebo úprava sociálních vztahů.

Současný kognitivně-behaviorální model panické poruchy (Otto a Pollack 2009) zohledňuje předchozí nálezy a názory. Identifikuje klíčové faktory, které udržují panickou poruchu a navrhuje terapeutické postupy v léčbě panické poruchy.



KBT model panické poruchy (upraveno dle Otto a Pollack 2009).

K prvnímu záchvatu paniky dochází dle tohoto modelu u biologicky disponovaného jedince nejčastěji v období stresu. Katastrofická interpretace tělesných projevů poplachové reakce vede ke zvýšené bdělosti k dalším běžným somatickým symptomům, vybavení vzpomínek na předchozí ataky a rostoucí úzkosti. V období mezi atakami mohou být dokonce i nepatrné tělesné projevy povšimnuty, katastroficky interpretovány a mohou vést k objevení se další poplachové reakce (panické ataky).

2.3.2 Neurobiologický model

Úzkost, strach a jejich podmiňování, vyhýbavé chování a odpověď podobná panické atace jsou přítomny v celé živočišné říši. Gorman na základě původních animálních modelů úzkosti a strachu, jako první navrhl a opakovaně revidoval model panické poruchy (Gorman et al. 1989, 2000, 2004).

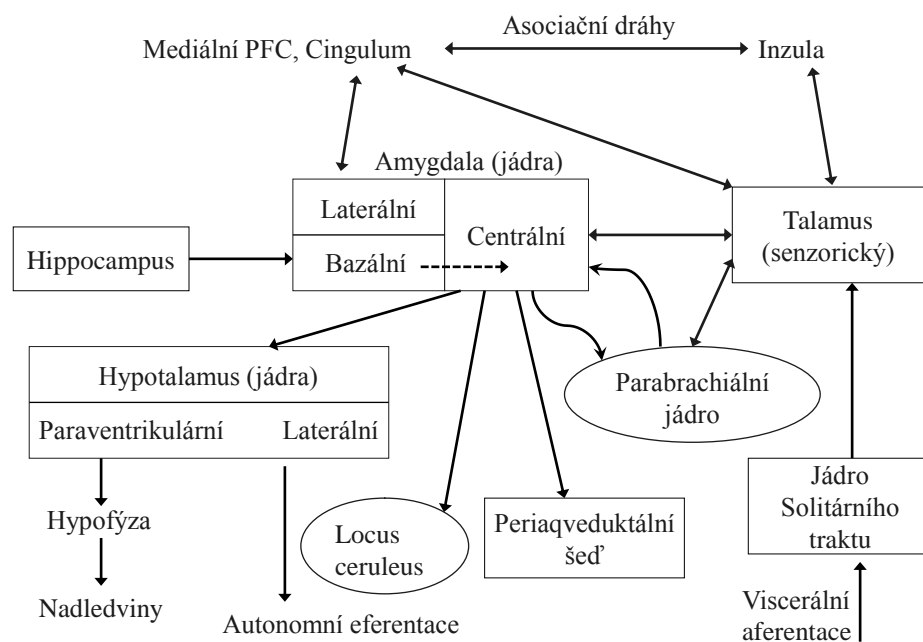


Schéma Gormanova modelu panické poruchy (upraveno podle Gorman 2004)

Viscerosenzorická informace může být převedena do amygdaly dvěma hlavními cestami. Dolní cesta je vychází z jádra solitárního traktu přes parabrachiální jádro nebo senzoričtý talamus a horní cesta vychází z primárního viscerosenzorického kortexu přes kortikotalamické dráhy umožňující vyšší úroveň neurokognitivního zpracování a modulaci senzoričtých informací. Kontextuální informace jsou uloženy v hippocampus a převedeny přímo do amygdaly. Hlavní eferentní projekce z amygdaly týkající se úzkosti směřují do locus ceruleus (zvyšuje uvolňování noradrenalinu a přispívá tak k fyziologickému a behaviorálnímu nabuzení), periaqueduktální šedi (výsledkem je defenzivní chování nebo posturální zamrznutí). Projekce do paraventriculárního jádra hypotalamu aktivují stresovou osu hypotalamus - hypofýza - nadledviny a dojde k uvolnění adrenokortikoidů, zatímco laterální jádra hypotalamu aktivují sympatickou odpověď vegetativní nerovnováhy systému a parabrachiální jádro ovlivňuje frekvenci a časování dechu. Neuroanatomický Gormanův model vysvětluje roli mozku kmene, limbického systému a prefrontálních oblastí ve vztahu k projevům panické poruchy, ale také teoretické možnosti působení farmakologických, behaviorálních a kognitivních intervencí. Ve srovnání se zvířecími modely tak Gorman předpokládá zejména

významný vliv prefrontálních oblastí v regulaci emocí a jejich možné ovlivnění psychoterapií.

Předpoklad o souvislosti mezi morfologií a funkcí tkáně spolu s neuroanatomickými modely panické poruchy vedl k širokému využívání zobrazovacích metod v neurovědním výzkumu. U panické poruchy byly opakovaně popsány morfologické abnormality nebo strukturální změny v oblastech spojovaných s emoční kontrolou (Bremner 2004; Del Casale et al. 2013; Ferrari et al. 2008). V návaznosti na morfologické nálezy a s rozvojem funkčních zobrazovacích metod byly u PD potvrzeny také lokální abnormality na úrovni metabolické, neurotransmitterové, receptorové, funkční, ale také na úrovni morfologické a funkční konektivity (Dresler et al. 2013). Nálezy byly diskutovány v kontextu neuroanatomických hypotéz, ale také možných mechanismů a efektu léčby pomocí KBT (de Carvalho et al. 2010). Popsané rozdíly mezi pacienty a zdravými kontrolami se týkají více funkčních domén. Výsledky jsou zatím nejednotné napříč použitými zobrazovacími metodami a technikami, vyšetřovacími protokoly a soubory pacientů. Analýzy skupinových dat i přes řadu omezení podporují roli mozkových oblastí jako je prefrontální kortex, limbický systém a mozkový kmen. Interindividuální rozdíly v neurozobrazovacích nálezech jsou značné a lze je vysvětlit pouze spekulativně. fMRI je metoda která je vysoce senzitivní na malé změny signálu. Klade proto vysoké nároky na metodologii experimentů a standardnost vyšetřovacích podmínek. Nálezy ve fMRI jsou při emočních úlohách zásadně ovlivněny instrukcí před vyšetřením a jak bude diskutováno dále, zdánlivě protichůdné výsledky mohou vést ke stejným závěrům.

Z neurotransmitterové perspektivy mají v předpokládaných úzkostných okruzích u PD dominantní roli systémy serotonergní, noradrenergní a gabaergní. Na zpracování úzkosti, strachu a udržování emoční rovnováhy se podílejí další mediátory, jejich role není v udržování homeostázy úzkostných okruhů jasná (Coplan a Lydiard 1998). Pod vlivem Gormanova a odvozených modelů vzniklo mnoho dalších hypotéz, které se zaměřily na rozdílné aspekty panické poruchy. Spuštění panické ataky je možné řadou chemicky odlišných látek (panikogeny) jejichž vazebná místa se liší, což svědčí pro heterogenitu neuronálního základu panické poruchy. Podkladem panické poruchy může

být hypersenzitivní neuronální síť, jejíž nerovnováhu lze způsobit na různých místech a dojde tak k projevům panické ataky a panické poruchy (Coplan a Lydiard 1998).

2.4 fMRI nálezy u panické poruchy

2.4.1 Hodnocení stávající literatury

Studie zařazené do uvedeného přehledu byly vyhledány pomocí informačních zdrojů Medline/PubMed a Web of Science s časovým omezením do ledna 2015. Klíčovými slovy pro vyhledávání byly “functional magnetic resonance imaging” (fMRI) a “panic disorder”. Byly zahrnuty pouze studie v anglickém jazyce, které používají techniku měření fMRI signálu na základě BOLD efektu (blood-oxygen-level dependent) a týkají se panické poruchy. Byly vyloučeny práce týkající se mozkových lézí, epilepsie, zkoumající hypotézy na zdravých jedincích, nebo kde nálezy pro panickou poruchu nebyly odděleny od jiných úzkostných poruch. Z důvodu snadnější orientace a interpretace byly studie odpovídající uvedeným kritériím rozděleny dle vyšetřovacích úloh a/nebo jejich zaměření. Aktivace v obraze fMRI nalezené u panické poruchy jsou často rozdílné a někdy protichůdné. Pro porozumění nálezům interpretacím a limitacím studií fMRI u panické poruchy nelze získané výsledky jednoduše srovnat. Výsledky jsou modifikovány zaměřením jednotlivých prací na rozdílné aspekty panické poruchy, heterogenními soubory pacientů, významnými metodologickými rozdíly, instrukcí před vyšetřením a dalšími. Průměrný počet pacientů/kontrol ve studiích byl 15/15, pouze ojediněle byly počty probandů nižší než 10, nebo významně vyšší. Ve většině případů byli zařazeni pacienti s komorbidní úzkostnou poruchou a polovina studií akceptovala užívání medikace během vyšetření. Při popisu nálezů u jednotlivých studií nebylo možné se vyhnout aspoň zjednodušujícímu popisu designu a dalších významnějších okolností.

2.4.2 Spontánní panické ataky v průběhu fMRI vyšetření

V první případové studii byla pacientka součástí výzkumu zaměřeného na auditivní habituaci u emočně neutrálních zvuků. Při panické atace se u ní zvýšila aktivita v pravé

amygdale (parahipokampálním gyru) a pravém putamen. Autoři nález hodnotí jako potvrzení role pravé amygdaly v patogenezi panické poruchy (Pfleiderer et al. 2007).

Jiná pacientka při vyšetření klidových dat (vyšetření pro syndromem neklidných nohou), rozvinula svou prvoataku. Při ROI analýze s její srdeční frekvencí během ataky pozitivně korelovala aktivita v levé amygdale, trend byl v pravé amygdale a levé inzule. Při srovnání aktivity během záchvatu a před ním byla zvýšeně aktivní levá inzula. Dále negativně koreloval srdeční rytmus s oblastí v levém středním temporálním laloku (Spiegelhalder et al. 2009).

Třetí článek popisuje 2 pacienty, kterým byly promítány emoční tváře. Pacient B při ROI analýze deaktivoval v oblasti pravého DLPFC. U pacienta A byla aktivována pravá amygdala a bilaterálně inzula, dále na počátku záchvatu zvýšeně byl aktivován DLPFC a na konci byl DLPFC deaktivován (Dresler et al. 2011).

Souhrn nálezů z případových studií: Výsledky potvrzují roli amygdaly, inzuly a DLPFC u spontánních panických atak. Z neurobiologického hlediska není jasné, jestli je panická ataka vystupňovanou úzkostí, nebo jestli vystupňovaná úzkost spustí jiné okruhy charakteristické pouze pro samotnou panickou ataku.

2.4.3 Nespecifické nálezy u panické poruchy

Ve studii Marchanda et al. byly sledovány aktivace při komplexním motorickém paradigmatu pro nedominantní ruku u pacientek s PD a zdravých kontrol. U pacientek byl nalezen pokles aktivity v pravém temporálním a okcipitálním laloku (BA19 a BA39) a bilaterální pokles v putamen. Při ROI analýze pro kaudatum, putamen, globus pallidum a talamus byla nižší aktivita ve srovnání s kontrolami pouze bilaterálně v putamen. Autoři navrhují zapojení putamen do okruhů úzkosti, zejména do reakce boj nebo útěk (Marchand et al. 2009).

Další studie hodnotila rozdíly ve zpracování emočních tváří s kongruentním a inkongruentním textovým doprovodem u pacientů s PD v remisi a kontrol. Účastníci studie měli hodnotit emoce promítaných tváří jak nejrychleji a nejpresněji dovedou. Z behaviorálního hlediska byli pacienti v hodnocení emocí pomalejší. Rozdílná odpověď u pacientů v remisi byla pozorována v závislosti na typu použitého kontrastu

v dorsálním ACC, DLPFC, dalších prefrontálních, parietálních a temporálních oblastech, mozkovém kmeni, parahipokampálně a amygdale. U pacientů byla popsána větší závislost zpracování emočního podnětu na kongruenci předchozího stimulu. Nálezy svědčí pro dysfunkci prefrontálního kortexu také u pacientů, kteří jsou v remisi. Není ale jasná kauzalita nálezů, tzn. jestli prefrontální dysfunkce vede k rozvoji PD, nebo jestli po epizodě úzkostné poruchy přetrvává deficit i v remisi. (Chechko et al. 2009).

Jiná práce použila emoční Stroopův test, kde byla barevná slova buď neutrální a negativně emočně zbarvená. Výsledky prokázaly podobné aktivace u pacientů i kontrol, skupiny se v aktivacích lišily kvantitativně. Větší rozdíl mezi emočními a neutrálními slovy byl pozorován u pacientů, převážně vlevo, v oblasti dolního a středního frontálního gyru, středního temporálního gyru, zadního cingulárního kortexu, dolního spánkového laloku, dále vpravo v dolním frontálním a středním spánkovém gyru. Při vzájemném srovnání mezi skupinami, pacienti aktivovali zvýšeně pouze v oblasti levého dolního frontálního kortexu. Z behaviorálního hlediska pacienti reagovali později (byli více ovlivněni) u emočních slov (Dresler et al. 2012).

Spontánní panické ataky jsou dle některých teorií dávány do souvislosti a falešným poplachem při zvýšené citlivosti na hladinu oxidu uhličitého v mozku. Pacienti ve studii Goossense et al. byli vystaveni zvýšené koncentraci vdechovaného CO₂, přičemž ve srovnání s kontrolami a potápěči více aktivovali mozkový kmen. Aktivita v pravé přední inzule korelovala se subjektivním pocitem dechového tísně, což naznačuje její možný význam v této poplachové reakci (Goossens et al. 2014).

Na hledání souvislostí mezi lokálními změnami v koncentraci CO₂ byla zaměřena studie, která použila stimulaci blikajícím obrazem šachovnice. V klasické BOLD odpovědi rozdíly nebyly nalezeny. Ve specifickém pH senzitivním MRI okně (T1R) byl zvýšený signál naměřen ve vizuálním kortexu a snížený v pravém předním cingulu. Pozitivně koreloval signál T1R mezi BAI a levým dolním parietálním lalokem a levým středním temporálním gyrem, naopak negativně koreloval s oblastí pravé inzuly. Změny T1R signálu dle autorů svědčí pro význam lokalizované acidózu u pacientů s PD (Magnotta et al. 2014).

Souhrn nespecifických nálezů u panické poruchy: V oblastech zapojených do motorických okruhů a kognitivních operací s emočním pozadím byly nalezeny změny také u pacientů v remisi. Nálezy korelovaly s behaviorálními daty, kde byly zjištěny rozdíly v rychlosti zpracování. Alterace v prefrontálním kortexu (DLPFC, MPC, IGF), ACC, PCC, inzule, amygdale, parahipokampálním gyru a mozkovém kmeni, temporálním, parietálním a okcipitálním kortexu svědčí pro komplexnost interakcí mezi neuronálními sítěmi zapojenými do kognitivních úloh s emočním podtextem. Nálezy nerovnoměrných koncentrací CO₂ v mozku a rozdílné reaktivity na jeho koncentraci svědčí pro význam dechu a jeho regulace u PD.

2.4.4 Podmiňování a anticipace strachu

Anticipace nepříjemného elektrodermálního podnětu mezi pacienty s PD, posttraumatickou poruchou a zdravými kontrolami prokázala při srovnání ohrožujících a bezpečných úseků zvýšenou aktivaci v dorzálním mezencefalu, meziální periaqueduktální šedi a pravém kaudatu u pacientů při srovnání s kontrolami. Pacienti s PD aktivovali zvýšeně v obou úsecích, ale méně diferencovali mezi ohrožujícími a bezpečnými podněty v subgenuálním cingulu, ventrálním striatu a amygdale oproti kontrolám. Probandi byli informováni předem, jestli bude následovat bezpečný úsek nebo ohrožující úsek (Tuescher et al. 2011).

Při zaměření na rozdíly v podmiňování averzivního zvukového signálu byl naměřen zvýšený signál v oblasti IFG bilaterálně a pravého horního frontálního gyru (SFG). Efekt samotného podmiňování a zpracování bezpečného signálu prokázal u pacientů zvýšení aktivace ve středním mozku. Při zpracování bezpečného podnětu během vyhasínání byla zvýšená aktivita u pacientů v levé amygdale. Chybění aktivace amygdaly při podmiňování a zpracování podmíněných podnětů potvrzuje opakovaně diskutovanou nekonzistenci nálezů pro amygdalu v zobrazovacích metodách a relativizuje její úlohu u panické poruchy. Nálezy svědčí pro obousměrnou dysregulaci úzkosti (Lueken et al. 2014).

Souhrn nálezů při podmiňování strachu: Studie dokládají obousměrné narušení rovnováhy mezi emočním systémem a jeho regulací z kortikálních oblastí. Změny fMRI BOLD odpovědi byly nalezeny ve středním mozku, prefrontálních oblastech a

nekonzistentně v amygdale. Nálezy svědčí pro sníženou schopnost diskriminace mezi bezpečnými a ohrožujícími situacemi a pro pomalejší vyhasínání podmíněné odpovědi u pacientů.

2.4.5 Zpracování emočních podnětů ve fMRI

Kontroly ve srovnání s PD vykazovaly vyšší aktivaci při vystavení vystrašeným tvářím v cingulárním gyru, ACC oboustranně a v oblasti pravé amygdaly, zatímco pro neutrální aktivovali cingulárně více pacienti. Při vystavení strachu pacienti aktivovali méně v pravé amygdale a levém ACC. Radost u pacientů celkově více v ACC bilaterálně. Negativní korelace mezi levým cingulárním gyrem a úzkostí při expozici vystrašeným tvářím byla nalezena u pacientů. Instrukce před vyšetřením nebyly jednoznačně popsány (Pillay et al. 2007, 2006).

Rozdíly v pohlavní reaktivitě na pasivně sledované emoční tváře u pacientů s PD prokázala, že ženy aktivují více než muži v mnoha oblastech. Amygdala žen více reagovala na všechny typy emočních výrazů, pravá amygdala nejsilněji pro rozzlobené a neutrální výrazy více než pro veselé a úzkostné. U žen byla zjištěna zvýšená funkční konektivita amygdaly při prezentaci rozzlobených tváří s více regiony mozku včetně pravého DLPFC. Muži amygdalu po emočních výrazech významně neaktivovali (Ohrmann et al. 2010).

Ottaviani a kolektiv se zaměřili na rozdíly v reakci amygdaly při sledování vystrašených a neutrálních tváří maskovaných nebo transformovaných na nízkou prostorovou frekvenci (LSF - Low Spatial Frequency). Pro maskovaný strach byla nalezena obecně vyšší odpověď ve srovnání s neutrálními podněty v amygdale. Při srovnání mezi skupinami byl pro rozdíly v aktivaci amygdaly na strach a neutrální výrazy, nižší rozdíl u pacientů. Negativně u nich korelovala úzkost během vyšetření s aktivitou levé amygdaly. LSF analýza neprokázala rozdíly. Výsledky svědčí pro přítomnost neuronálních systémů, které reagují na strach při absenci vědomé detekce podnětu (Ottaviani et al. 2012).

Jiní autoři referují pokles v aktivitě levé amygdaly a pravého lingvalního gyru při expozici emočním tvářím u pacientů ve srovnání s kontrolami. Byla zjištěna korelace

mezi závažností symptomů úzkosti a funkční konektivity mezi levou amygdalou a pravým rostrálním ACC a levým DMPFC. Síla konektivity korelovala pozitivně se závažností symptomů úzkosti během expozice strachu v průběhu vyšetření. Emoční tváře byly kontrastovány se směsí obrázků, úkolem během vyšetření bylo určovat pohlaví tváří (Demenescu et al. 2013).

Kontroly a pacienti s GAD a PD byli vystaveni směsi různých obrázků a negativním obrazům. Úkolem bylo hodnotit své aktuální negativní emoce a buď je udržovat, nebo redukovat vlastními silami. Obě skupiny pacientů při emoční regulaci aktivovaly prefrontální oblasti méně než kontroly a navíc s aktivací inverzně korelovala míra úzkosti a funkčního poškození (Ball et al. 2013).

Pacienti s PD oproti kontrolám zvýšeně odpovídali na maskované tváře pravostranně v parahipokampálním a fusiformním gyru. Snížená aktivace byla v levém horním ventromediálním PFC a orbitofrontálním kortexu (Killgore et al. 2014).

Při expozici neutrálním tvářím byla zjištěna snížená odpověď u pacientů v pravém fusiformním gyru, dolním okcipitálním gyru, gyrus calcarinus, levém mozečku a cuneu. Při expozici neutrálním místům vykazovali pacienti nižší aktivitu v gyrus calcarinus a cuneu bilaterálně, středním okcipitálním vpravo, linguálním gyru vlevo a horním parietálním laloku vlevo. Snížení aktivace u pacientů autoři vysvětlují sníženou schopností rozpoznat a zpracovat emočně významné podněty (Petrowski et al. 2014).

Odpovědi na emoční tváře u PD, GAD a sociální fobií, prokázaly souvislost mezi zvýšenou negativní afektivitou a aktivací v pravé amygdale při kontrastu vystrašených a radostných tváří. Pro panickou poruchu byla ve srovnání s ostatními poruchami typicky zvýšená odpověď v levé zadní inzule napříč emočními tvářemi. Během vyšetření pacienti a kontroly hodnotili emoce promítaných tváří (Fonzo et al. 2015).

Souhrn poznatků o zpracování emočních podnětů: Obvykle byly popsány nižší rozdíly v odpovědi na výrazy vyjadřující ohrožení ve srovnání s neutrálními. Výsledky svědčí pro sníženou schopnost pacientů rozumět emočním výrazům a diferencovat mezi ohrožením a bezpečím. Zvýšená funkční konektivita mezi amygdalou a PFC během odpovědi na nebezpečí může podporovat hypotézu o pozitivní zpětné vazbě

(dysregulaci) mezi PFC a emočním systémem. Nález snížené aktivity PFC během úloh zaměřených na emoční regulaci potvrzují předpoklad o PFC dysfunkci u PD. Byly nalezeny korelace mezi BOLD odpovědí mozku a škálami úzkosti. Výrazy tváře mají signalizační funkci a rozeznání jejich emoční valence může být důležité pro rozpoznání ohrožení. Při hodnocení a interpretaci nálezů je potřeba zvažovat možný vliv osobnostních rysů, které ve většině studií nebyl systematicky vyšetřovány. Narušené zpracování emočních tváří se zdá být nespecifické pro panickou poruchu.

2.4.6 Zpracování podnětů specifických pro panickou poruchu ve fMRI

Při kontrastu individuálně vysoce zúzkostňující a neutrální imaginované situace byl u pacientů zvýšený rozdíl v oblasti pravého hippocampu, pravého a předního i zadního cingula oboustranně. Reakce předního cingula byla rozšířena na oblast mediálního frontálního gyru, zadního cingula na precuneu (Bystritsky et al. 2001).

Při srovnání aktivace úzkost navozujícími slovy s neutrálními slovy byla zvýšená aktivita u pacientů ve srovnání s kontrolami nalezena v levém zadním cingulu (BA 23 a 30), levém DLPFC (BA 46) a větší pravo-levá asymetrie parahipokampálně. Subjekty měly během poslechu vnitřně hodnotit emoční náboj slov (Maddock et al. 2003).

Pacientům a kontrolám byly promítány pro agorafobii specifické situace (srovnávány s neutrálními), kterým předcházela psaná informace o blížícím se typu podnětu s cílem zkoumat anticipační úzkost typickou pro panickou poruchu. Při prezentaci agorafobických podnětů byla zvýšená odpověď v pravé inzule, precuneu bilaterálně, angulárním gyru a parahipokampálních oblastech. Obrázky kde nepředcházelo varování, aktivovaly pravý precuneus a naopak při varování aktivovala více levá amygdala. Samotná anticipace vedla ke zvýšené aktivitě levé amygdaly a levé inzuly. Byla nalezena korelace mezi Hamiltonovou stupnicí úzkosti, oběma amygdalami a parahipokampálně při sledování agorafobických podnětů a mezi MI (Mobility inventory) a pravou inzulou (Wittmann et al. 2011).

Při anticipaci úzkosti byla u pacientů zvýšena odpověď ve ventrálním striatu bilaterálně a levé inzule. Aktivita levé inzuly při ROI analýze korelovala se stupnicí MI (Mobility

inventory), která hodnotí agorafobické chování. Aktivita ventrálního striata korelovala s hodnocením úzkosti spojené s agorafobickými stimuly. Stejně jako v předchozí studii byly subjekty instruovány, aby se vžívaly do zobrazené situace (Wittmann et al. 2014).

Souhrn nálezů o zpracování stimulů specifických pro PD: Opakovaně byla nalezena zvýšená odpověď nebo zvýšený rozdíl v odpovědi na ohrožující stimuly ve srovnání s neutrálními. Rozdíly byly častěji v ACC a PCC, parahipokampálním gyru, inzule, precuneu a PFC, regionech které v Gormanově modelu hrají roli u panické poruchy. Inzula může mít význam v anticipaci ohrožení, role amygdala nebyla jednoznačně potvrzena. Pacienti na podněty specifické pro PD reagovali výrazněji.

2.4.7 Nálezy fMRI v genetickém kontextu

Pacienti byli rozděleni do skupin dle genetických parametrů a vystaveni emočním tvářím. Alela spojována s úzkostností a vyhýbáním se je pro 5-HT_{1A} receptor 1019G a k odolnosti predisponující 1019C. Pro 5-HT transportér je riziková krátká varianta S oproti dlouhé L. Při srovnání tváří vyjadřující strach s neutrálními výrazy byla aktivace pro rizikové 1019G homozygoty (ve srovnání s 1019C variantami) snižena v pravém VMPFC a OFC a cingulárním kortexu. Při srovnání G a C variant pro radost více aktivovali G homozygoty v levé amygdale. Pro G homozygoty byla při vystavení maskovanému strachu snížena aktivita v pravém VMPFC. Pro přenašeče S varianty ve srovnání s L, byla při vystavení radosti pozorována vyšší aktivita v pravé amygdale. Úkolem probandů bylo zaměřit pozornost, pokud se objeví lidské tváře (Domschke et al. 2006).

Na stejné kohortě subjektů, se autoři v jiném článku zabývali vlivem val158met genotypu katechol-O-methyltransferázy na funkci PFC a amygdaly při zpracování emočních tváří. Zvýšená aktivace pravé amygdaly pro strach byla ve srovnání rizikového genotypu GG s genotypem AA. Zvýšená aktivita v OFC vlevo byla zjištěna v případě aspoň jedné rizikové alely G pro strach a méně deaktivace pro hněv v oblasti levého VMPFC a pro radost oboustranně ve VMPFC. Aktivita v DLPFC se mezi COMT variantami nelišila (Domschke et al. 2008).

Souhrn nálezů fMRI v genetickém kontextu: Popsané genetické vlohy ovlivňují odpověď OFC, VMPFC, cingula a amygdaly při expozici emočním tvářím. Nálezy potvrzují modifikující roli konkrétních genetických faktorů při zpracování emočních podnětů u panické poruchy a naznačují možné dělení na subtypy, které se liší endofenotypem ve fMRI.

2.4.8 Efekt a predikce terapeutické odpovědi pomocí fMRI

Propojením genetické vlohy (polymorfismu promotoru 5-HT_{1A} receptoru), podmiňování, chování a efektu KBT se zabývali Straube s kolektivem. U pacientů s rizikovým genotypem GG se na počátku léčby více vyskytovalo vyhýbavé chování během expoziční léčby. Během časně akviziční fáze na začátku i konci KBT léčby byla GG > CC spojena se zvýšenou aktivací bilaterálně v amygdale, hippocampu, dále parietálně, temporálně a v mozečku. Zatímco kontrast CC > GG ukázal zvýšenou aktivitu bilaterálně v inzule, středním cingulárním kortexu, parietálně a okcipitálně. Aktivita amygdaly bilaterálně korelovala s počtem G alel a pravá inzula korelovala negativně s úzkostí během expozičních. Změny aktivace v pravé inzule před a po léčbě korelovaly pozitivně s počtem G alel a negativně s úzkostí během expoziční léčby. Autoři navrhují chápat expresi 5-HT_{1A} receptorů jako důležitý faktor dělicí PD na jednotlivé podskupiny (Straube et al. 2014b).

Další studie se zaměřila na rozdíly mezi pacienty a kontrolami před léčbou a změny ve fMRI po krátké psychodynamické psychoterapii. Pacienti před léčbou prokázali zvýšenou aktivaci pro emoční slova (pozitivní, negativní) ve srovnání s neutrálními v pravé suplementární motorické oblasti (SMA), sníženou aktivaci v pravém PFC (VLPFC pro negativní a DLPFC pro pozitivní). Negativní kontext u pacientů zvýšeně aktivoval levý hipocampus s přechodem do amygdaly. Při srovnání no-go/go úloh pro emočně shodné typy slov pacienti aktivovali pro neutrální slova zvýšeně v levé amygdale a hippocampu a pro negativní slova v levém caudatu. Po krátké psychodynamické psychoterapii došlo u pacientů k normalizaci fronto-limbické rovnováhy (aktivace u pacientů se nelišily od kontrol). Subjekty nebyly informovány o rozdílném emočním náboji slov, úkolem bylo promítaná slova označovat dle stylu písma (Beutel et al. 2010).

Efekt KBT na podmiňování strachu spojením vizuálního podnětu a averzivního zvuku byl pozorován u pacientů ve srovnání s kontrolami v levém IFG. Po léčbě došlo u pacientů k redukci odpovědi na podmíněný strach. Redukce aktivity korelovala s redukcí agorafobické symptomatiky. U pacientů byla po KBT dále zjištěna vyšší funkční konektivita mezi levým IFG a bilaterálně amygdalou, hippokampem, předním cingulem a laterálními PFC. Funkční konektivita IFG na konci léčby negativně korelovala s tíží příznaků. Studie byla randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická a KBT léčba byla standardizovaná (Kircher et al. 2013).

Lueken s kolektivem při post-hoc srovnání respondérů a nonrespondérů na KBT našli souvislost mezi dostatečnou odpovědí na KBT a zvýšeným rozdílem v odpovědi na podmíněný a nepodmíněný stimul. Respondéři převyšovali non-respondéry v pravém ACC, hippokampu, amygdale a levostranně ve fusiformním gyru a středním temporálním gyru. Srovnávány byly aktivace při vyhasínací fázi před léčbou. Dále byla s dobrou odpovědí spojena zvýšená funkční konektivita (inhibiční funkce) pravého ACC na levou amygdalou před léčbou. U respondérů došlo po KBT léčbě dále ke zvýšení aktivity v pravém hippokampu (Lueken et al. 2013).

Predikci rychlé odpovědi na KBT (4 sezení se zaměřením na expoziční léčbu) zkoumal Reinecke s kolektivem. Pacienti byli vystaveni emočním a neutrálním vizuálním podnětům a úkolem během fMRI vyšetření bylo emoce neregulovat, nebo naopak se pokusit negativní emoce zmírnit. Byla nalezena pozitivní morfologická korelace mezi velikostí pravého hippokampu a zlepšením v hodnotící agorafobické stupnici po léčbě. Z funkčních nálezů korelovala dobrá odpověď (pokles v PDSS – stupnice závažnosti panické poruchy) na léčbu s mírou odpovědi na ohrožující podněty v inzule bilaterálně. Zvýšená aktivace PFC vlevo při srovnání emoční regulace s emočním prožíváním predikovala dobrou odpověď na léčbu. Nálezy svědčí pro důležitost adekvátní emoční odpovědi v inzule a zachovanou regulační schopnost DLPFC, které jsou podmínkou dobré odpovědi na KBT (Reinecke et al. 2014).

Jiná studie se zabývala korelací mezi aktivitou při podmiňování strachu v desítkách morfologicky definovaných regionů mozku a individuální odpovědi na KBT. Výsledkem je možnost individuální predikce odpovědi na KBT s přesností okolo 80% v závislosti na typu fMRI kontrastů (Hahn et al. 2015). Podobných výsledků bylo

dosaženo v jiné studii, která užila stejnou metodu, ale pro malý počet subjektů byli pacienti s PD analyzováni společně s GAD (Ball et al. 2014).

Leuken s kolegy rozšířili předchozí nálezy predikce dobré odpovědi na KBT s funkční konektivitou ACC vpravo a amygdalou vlevo o genetickou vlohu. Konektivita mezi ACC a amygdalou korelovala pouze u respondérů s četností rizikové S-alely (promotor serotoninového transportéru 5-HTTLPR). Signifikantní efekt interakce genotypu, negativní konektivity ACC s amygdalou a odpovědi na KBT byl nalezen pouze u výhodného L/L genotypu. Autoři stejně jako v předchozí studii srovnávali proces vyhasínání podmíněné reakce, která se podobá expoziční léčbě u panické poruchy pomocí KBT (Lueken et al. 2015).

Souhrn poznatků o predikci a efektu léčby ve funkční MR: Dostatečná odpověď na KBT u pacientů s panickou poruchou je typicky spojena s vyšší odpovědí (zvýšení BOLD signálu ve fMRI) na ohrožující podněty, zachovanou schopností diferencovat mezi ohrožením a bezpečím v limbických a kortikálních oblastech, dále s vyšší kortiko-limbickou funkční konektivitou a dostatečnými prefrontálními kompetencemi při emoční regulaci. Nonrespondéři odpovídají silněji během podmiňování a vyhasínání strachu, hůře rozlišují mezi ohrožením a bezpečím, vykazují prefrontální dysfunkci a sníženou konektivitu mezi kortikálními a subkortikálními oblastmi během regulace emocí. Genetické faktory ovlivňují emoční odpověď a ovlivňují chování během expoziční léčby a následný efekt KBT. Většina nálezů reprezentuje skupinové charakteristiky pacientů, pouze jedna studie s větší úspěšností predikuje individuální odpověď na léčbu. Studie přispívají k rostoucím důkazům o dostatečné senzitivitě fMRI a možnosti jejího využití ve výzkumu neuronálního podkladu efektu psychoterapie a jeho predikce.

2.4.9 Limitace současných studií

Metody vycházející ze zobrazování magnetickou rezonancí jsou v současnosti nejužívanějšími a nejvíce rozvíjenými zobrazovacími nástroji v neurovědním výzkumu. Přes pokrok ve fMRI zobrazování za posledních 24 let jsou zde přítomny některé technické limitace na straně metody samotné, které nelze odstranit dalším zdokonalováním parametrů skenerů nebo softwaru. Další omezení fMRI vyplývají z

nedostatečné znalosti neuronálných okruhov mozku a jejich funkční organizace, stejně jako z nevhodných experimentálních designů, které tuto organizaci ignorují (Logothetis 2008). Další pokroky ve fMRI výzkumu ale slibují posun od pouhé kartografie mozku směrem k přesným studiím jeho organizace. Limitace fMRI v neurovědách mohou být omezeny multimodálním přístupem, který je pro další stadium funkcí a dysfunkcí mozku nezbytnější než kdykoliv v minulosti. Kombinace fMRI s dalšími neinvazivními technikami které přímo hodnotí elektrickou aktivitu mozku, hlubší porozumění neurálnímu základu hemodynamické odpovědi a invazivní animální experimenty jsou pro další neurovědní pokrok považovány za nezbytné (Logothetis 2008).

Je mnoho faktorů modifikujících odpověď mozku na specifické podněty ve fMRI i při jinak stejné stimulaci. Pro interpretaci výsledků je potřeba vzít v úvahu nejen typ stimulace, ale zejména instrukce sdělené subjektům před samotným vyšetřením, protože významně mění odpověď mozku na emoční podněty (Lange et al. 2003). U panické poruchy může vést aktivní (Reinecke et al. 2014) i pasivní (Maddock et al. 2003) práce s emocemi ke zvýšené prefrontální aktivitě. Při užití aktivní úlohy v prvním případě je zvýšená aktivace spojena s dobrou odpovědí na KBT a svědčí pro schopnost PFC kontrolovat emoce. Při užití pasivní úlohy v druhém případě byla zvýšená aktivita nalezena u pacientů a svědčí pro prefrontální dysfunkci.

Dalším často zvažovaným faktorem je vliv hypokapnie na fMRI signál u pacientů s PD kteří mají ve stresu sklon k hypoventilaci. Nejen stimulace ale i samotné vyšetření pomocí fMRI může vést ke stresové reakci (Lueken et al. 2011). BOLD odpověď mozku u pacientů s PD pak může být ve skeneru redukována (Maddock a Carter 1991; Posse et al. 1997). Přitom změny regionálního pH nebo zvýšení senzitivity na jeho změnu jsou samy o sobě zkoumanými proměnnými v jiných studiích (Goossens et al. 2014; Magnotta et al. 2014). Pro srovnání mezi studiiemi nebo v rámci opakovaného vyšetření s časovým odstupem je potřeba co nejpečlivěji standardizovat vyšetřovací prostředí fMRI. Roli hraje samotné vyšetření a podněty které jsou prezentovány, jako je jas vizuálních podnětů, hlasitost auditivních podnětů a další (Matthews et al. 2006).

Ve většině zmíněných prací je řada obecných limitací na straně výběru pacientů. Běžným problémem je stále malá velikost souboru, což klade vysoké nároky na homogenitu kohorty. Je ale obtížné dosáhnout tohoto nároku, když víme málo o

pravděpodobně multifaktoriální podmíněnosti přechodného fenotypu nebo endofenotypu (Ball et al. 2014; Hahn et al. 2015; Ohrmann et al. 2010). Dobře to demonstrují zmíněné studie zaměřené na predikci terapeutické odpovědi u pacientů s PD, které při srovnání respondérů a nonrespondérů nacházejí opakovaně rozdíly mezi skupinami. Nižší počet probandů může vést k výskytu falešně pozitivních rozdílů, nebo naopak protichůdná aktivace může zakrýt skutečně existující rozdíly mezi podskupinami (falešná negativita). Jiným častým problémem je komorbidita s úzkostnými poruchami, depresí a osobnostními poruchami, které se u pacientů s panickou poruchou vyskytují poměrně často (Brown et al. 2001). Přes vnášení další možné úrovně heterogenity mezi pacienty s PD tyto pacienti více reprezentují pacienty v běžné klinické praxi na terapeutických odděleních. Jiným problémem může být běžné užívání emočních tváří, protože odpověď je významně ovlivněna osobnostními rysy (Blair 2010; Mitchell et al. 2014) a její změna nemusí souviset s panickou poruchou. Dalším problémem je, že neutrální výrazy tváří jsou neutrální pouze zdánlivě (Donegan et al. 2003; Ohrmann et al. 2010) a výsledky některých studií (Ottaviani et al. 2012; Killgore et al. 2014) proto nelze jednoduše interpretovat. Jinou proměnnou ovlivňující zpracování emočních tváří je u pacientů s PD také pohlaví a mění se poměr mezi muži a ženami může ovlivňovat konečné výsledky (Ohrmann et al. 2010). Několik současných prací referuje o vlivu genetických faktorů na endofenotyp panické poruchy a jeho souvislost s odpovědí na terapii (Domschke et al. 2006, 2008; Straube et al. 2014a). Farmakoterapie u pacientů s PD pravděpodobně může modifikovat BOLD odpověď, ale neexistují studie, které by to blíže specifikovaly. Na druhé straně efekt léčby nejčastěji užívaných antidepresiv se předpokládá prostřednictvím tlumení projekcí z amygdaly do hypotalamu a mozkového kmene (Gorman et al. 2000) a nemusel by přímo ovlivňovat odpověď v jiných oblastech mozku. Signál fMRI může být modifikován dále stimulačními látkami obsaženými v kávě, čaji, energetických nápojích a podobně (Matthews et al. 2006) a zvláště to může být významné u PD, kde tyto látky mohou vyvolat úzkost nebo paniku a nazýváme je proto panikogeny.

Při výzkumu efektu rozdílných psychoterapeutických přístupů je velmi obtížné vyhnout se metodologickým omezením. Psychoterapie může ovlivňovat úzkostné poruchy specificky (typicky KBT techniky, práce s myšlenkami, expoziční léčba), nebo nespecificky (podpůrné strategie, relaxace, autogenní trénink, vliv oddělení, komunity,

režimu, pohybu a další). Stále probíhá diskuze o účinných faktorech psychoterapie při léčbě úzkostných poruch (Schneider et al. 2015). Některé terapeutické směry a přístupy se potýkají zejména s metodologickými problémy (Otte 2011; Wolitzky-Taylor et al. 2012; Markowitz et al. 2014), další na důkaz efektu v léčbě úzkostných poruch čekají (Leichsenring 2005; Gibbons et al. 2008). Zatímco například behaviorální terapie, na expozičních založená KBT, KBT, nebo interpersonální psychoterapie mohou být snadněji standardizovány, je to mnohem obtížnější u jiných přístupů a navíc psychoterapeuti často nebývají orientováni výzkumně.

2.4.10 Souhrn

Pokud se pokusíme integrovat všechny rozdílné modely a nálezy u panické poruchy v kontextu fMRI, můžeme říci, že panická porucha je komplexní onemocnění, které postihuje více funkčních domén mozku a může se projevovat heterogenním souborem symptomů majících interindividuálně rozdílný neuronální podklad s rozdílnou odpovědí na léčbu. Změny u pacientů s panickou poruchou byly popsány v motorickém systému, v oblasti jednání a chování, myšlení a v emoční oblasti. Kombinace zvýšené a/nebo snížené aktivity na všech popsáných (navrhovaných) úrovních mozku a zesílení a/nebo oslabení jejich vzájemné vazby může poskytnout neurobiologické vysvětlení široké variability vyskytujících se symptomů a rozdílné terapeutické odpovědi. Individuální vulnerabilita k rozvoji panické poruchy může být chápána jako důsledek vzájemných interakcí mezi kongenitálními faktory, formativními vlivy a dalšími událostmi života. Rozdíly ve fMRI (jiných zobrazovacích metodách mozku) fenotypu mohou být za jinak stejných parametrů ovlivňovány individuální zkušeností jedince a mohou odrážet jedinečnost interakce mezi dispozicí a prostředím, jedinečnost lidského osudu. Lze spekulovat, že pokud 1 až 5 regionálních odpovědí nebo charakteristik mozku může predikovat "skupinovou" odpověď na terapii v řádu desítek procent a 55 regionů může predikovat zlepšení jednotlivce s 80% přesností, pak ke 100 % predikci na individuální úrovni bude zapotřebí počet oblastí limitně se blížící nekonečnu. Tato spekulace je v souladu s filosofickým a některými psychoterapeutickými názory na unikátnost každého jedince a jeho léčbu.

3 Cíle a hypotézy disertační práce

3.1 Výzkumné cíle

Pacienti s panickou poruchou se liší v odpovědi na farmakologickou i psychoterapeutickou léčbu. Individuální léčba pacientů se řídí doporučenými postupy a klinickou zkušeností psychiatra. Část pacientů bývá léčeno dlouhodobě a neúspěšně. Hledání důvodů rozdílné odpovědi na léčbu vedlo k nálezům demografických a klinických charakteristik, které ovlivňují terapeutickou odpověď. Bylo prezentováno také několik prací se zaměřením na biomarkery ve fMRI, které predikují zlepšení po terapii. Naše práce se zaměřuje na mozkový korelát rozdílné odpovědi na léčbu kognitivně-behaviorální psychoterapií (KBT) u pacientů s panickou poruchou. Cílem studie bylo u pacientů s panickou poruchou najít biomarkery predikce psychoterapeutické odpovědi ve funkční magnetické rezonanci (fMRI) v běžných klinických podmínkách.

3.2 Hypotézy

Pacienti budou vystaveni auditivní stimulaci slovy navozujícími strach a neutrálními slovy, testovali jsme následující hypotézy:

1. Odpověď mozku (BOLD signál) se bude lišit v reakci na emoční slova a neutrální slova
2. Rozdíly v odpovědi na emoční a neutrální slova se budou mezi respondéry a nonrespondéry lišit
3. Nedostatečná odpověď na léčbu bude spojena se zvýšeným rozdílem BOLD odpovědi na slova v amygdale a prefrontálních oblastech
4. Intenzitou BOLD odpovědi na slovní podněty a reakce na léčbu na sobě budou závislé.

4 Predikce terapeutické odpovědi na KBT pomocí fMRI u panické poruchy

4.1 Východiska

Panická porucha je onemocnění spojené s řadou příznaků a projevů, které mají svůj neurobiologický korelát. Vysoká heterogenita symptomů a spouštěčů panického záchvatu spolu s rozdílnou odpovědí na terapii svědčí pro rozdíly na úrovni neuronálního podkladu panické poruchy. U pacientů byly popsány změny zasahující více funkčních domén mozku a jejich spolupráci.

U pacientů s panickou poruchou se mimo jiné manifestují také specifické kognitivní abnormality. Opakovaně bylo potvrzeno ovlivnění explicitní paměti pro slova týkajících se fyzického ohrožení (Lundh et al. 1997), přesněji i lepší epizodickou paměť pro slova obecně související s ohrožením (Coles a Heimberg 2002), stejně jako zpomalené zpracování slov s negativním nábojem (Maidenberg et al. 1996). Mechanismus popsaných rozdílů není znám, zvažuje se extenzivnější neuronální zpracování negativních slov, které zpomaluje rozhodování u pacientů s panickou poruchou. Diskutuje se také role různých kategorií pozitivních a negativních kognicí (Casey et al. 2004) a jejich vztah k vlivu prefrontálního kortexu na subkortikální emoční oblasti u panické poruchy (Berkowitz et al. 2007). Práce s kognitivními procesy tvoří základ KBT léčby.

Popsané kognitivní změny při zpracování emočně významných slov se projevují také prokazatelnými rozdíly ve funkci mozku. V rámci funkčních MRI studií užívajících slovní stimulační úlohy vedla u pacientů slova spojená se strachem ke zvýšené aktivitě v levém DLPFC (BA 46) a zadním cingulárním kortexu (Maddock et al. 2003). Druhá fMRI studie použila emoční Stroopův test a našla zvýšenou neurální aktivaci v limbických a frontálních oblastech u pacientů s panickou poruchou (van den Heuvel et al. 2005). V kontrastu s tím, další práce aplikující emoční Stroopův test našla pokles aktivity v levém ACC, PFC, inzule a talamu a vyšší aktivaci vpravo v mozkovém kmeni (Zhang et al. 2011). Další morfologické a funkční nálezy jsou shrnuty výše.

V posledních letech bylo publikováno několik studií se zaměřením na predikci terapeutické odpovědi u panické poruchy ve fMRI. Není nám známa žádná fMRI studie, která by se zabývala predikcí terapeutické odpovědi na KBT u farmakorezistentních pacientů s panickou poruchou. U pacientů s panickou poruchou se manifestují specifické kognitivní abnormality, na které se zaměřuje kognitivní terapie. Z hlediska KBT je základní součástí léčby práce s negativními kognicemi (kognitivní část) a expoziční léčba (behaviorální část). V naší práci jsme užili specifickou verbální stimulaci emočními a neutrálními slovy s předpokladem, že rozdíly ve zpracování slov se projeví v rozdílné odpovědi na léčbu pomocí KBT, která práci s kognicemi využívá.

4.2 Materiál a metody

4.2.1 Pacienti

Subjekty byly vybírány z pacientů kliniky psychiatrie FN Olomouc v letech 2009 a 2012. Zařazující kritéria pro účast ve studii bylo naplnění kritérií pro panickou poruchu s/bez agorafobie dle MKN-10, potvrzení diagnózy pomocí mezinárodního neuropsychiatrického interview MINI (Sheehan et al. 1998).

Tabulka: Interview MINI

Mezinárodní neuropsychiatrické vyšetření (MINI)
Je krátký strukturovaný diagnostický rozhovor, který slouží ke screeningové diagnostice základních psychických poruch osy I (DSM-IV) a psychických poruch dle MKN-10 u dospělé populace. Během vyšetření jedinec odpovídá, zda u sebe pozoruje popisované příznaky a jak jsou intenzivní. Vyšetření trvá 15-20 minut a mapuje příznaky afektivních poruch, panické poruchy a agorafobie, dalších úzkostných poruch, psychotických onemocnění, poruch příjmu potravy, návykových poruch a suicidalitu.

Pacienti byli považováni za resistantní vůči léčbě po selhání psychofarmakologické léčby (užívání aspoň střední dávky antidepresiva po dobu 3 měsíců) v ambulantních podmínkách. Zařazení do studie byli po odeslání na psychoterapeutické oddělení, splnění požadovaných kritérií a nepřítomnosti vylučujících kritérií.

Tabulka: Zařazující a vylučující kritéria

Kritéria zařazení do studie	Vylučovací kritéria
<ul style="list-style-type: none"> • MKN-10 výzkumná kritéria pro panickou poruchu s nebo bez agorafobie, potvrzeno nezávislým hodnotitelem v M.I.N.I. • Rezistence na předchozí ambulantní léčbu antidepresivy • Popis informovaného souhlasu 	<ul style="list-style-type: none"> • Depresivní porucha • Zvýšené suicidální riziko • Organické onemocnění mozku • Závažné tělesné onemocnění • Aktuálně nebo anamnesticky psychotické onemocnění • Gravidita • Diagnóza závislosti na návykových látkách • Epilepsie • Patologické EEG • Disociální porucha osobnosti

Všichni participující byli zařazeni náhodně v závislosti na dostupnosti fMRI vyšetření (fMRI tým a volný vyšetřovací čas). Studie byla schválena etickou komisí FN Olomouc. Písemný informovaný souhlas byl obdržán od všech subjektů před zařazením do studie. V období probíhajícího výzkumu splnilo požadavky na zařazení 22 pacientů (tab. 1). Někteří pacienti naplňovali kritéria pro jinou úzkostnou poruchu a/nebo poruchu osobnosti. Dlouhodobá medikace nebyla během studie téměř modifikována. Dvacet pacientů vykazovalo pravostrannou dominanci končetin dle Edinburské stupnice (Oldfield 1971).

4.2.2 Nástroje hodnocení psychopatologie

Závažnost psychopatologie byla hodnocena nespecifickými stupnicemi BAI a BDI pro posouzení úzkostnosti a depresivity, dále objektivním hodnocením celkového klinického dojmu CGI. Pacienti byli před zahájením psychoterapie vyšetřeni ve fMRI, na začátku a dále jednou týdně hodnoceni pomocí BAI, BDI, CGI.

4.2.2.1 Stupnice celkového klinického dojmu (CGI)

Je krátká posuzovací a sebesposuzovací metoda, která se užívá k posouzení míry psychopatologie u pacienta a zhodnocení účinnosti léčby (Guy et al. 1976). V oblasti výzkumu léčby úzkostných poruch patří CGI mezi základní metody hodnocení stavu pacienta. Stupnic se zaměřuje na celkový stav jedince, její výhodou je jednoduchost a rychlost při hodnocení efektu léčby. Metodu lze použít jako objektivní, kdy stav hodnotí lékař (objCGI) a subjektivní, kdy svůj stav hodnotí sám pacient (subjCGI). Objektivní přístup hodnotí pacientův projev během rozhovoru a jeho chování a zvládání obtíží, na

kteře je zaměřena léčba. Stav pacienta je hodnocen na sedmibodové stupnici (1 = normální, bez známek nemoci, 7 = extrémně silné příznaky nemoci), každá úroveň má svůj slovní doprovod. V rámci našeho výzkumu hodnocení bylo objCGI hodnoceno na počátku, dále Jendou týdně a na konci léčby při vizitě vedoucího lékaře oddělení. Při propouštění byla hodnocena změna objektivního CGI po léčbě, směr v jakém změna proběhla a jak byla výrazná. K tomuto hodnocení slouží sedmibodová stupnice (1 = velmi výrazné zlepšení, 7 = velmi výrazné zhoršení), na níž má každý bod odpovídající slovní hodnocení.

4.2.2.2 Beckův inventář úzkosti (BAI)

Beckův inventář úzkosti je sebesposuzovací stupnicí, která se zaměřuje na příznaky úzkosti a jejich intenzitu. Smyslem stupnice je rozlišit mezi behaviorálními, emočními a fyziologickými příznaky pacientů s úzkostnými poruchami. Stupnice zachycuje úzkostné příznaky společné úzkostným poruchám. Nejužívanější verze BAI obsahuje 21 položek (Beck et al. 1988). Hodnocení každé položky je založeno na čtyřbodové škále. Hodnota 0 znamená, že se vyšetřovaný s příznakem neseťkal a číslo 3 znamená častý výskyt příznaku, který ho velmi zatěžovalo. Hodnotí se období posledního týdne. Výhodou stupnice je její citlivost vůči změnám v úzkostných příznacích během léčby.

4.2.2.3 Beckův inventář deprese (BDI)

Beckův inventář příznaků deprese je nástroj k posuzování přítomnosti depresivních příznaků u pacienta. V současnosti se užívá revidovaná verze BAI, která se označuje BDI-II (Beck et al. 1996). Stupnice je tvořena 21 položkami se zaměřením na nejčastější příznaky deprese. Příznaky odpovídají klasifikaci DSM-IV a úkolem pacienta je každou položku hodnotit na čtyřbodové škále od 0 do 3. Číselná hodnota je vyjádřena také slovně. BDI obdobně jako BAI odpovídá změnám stavu v průběhu léčby.

4.3 Léčebný postup

Pacienti pokračovali v užívání své předchozí medikací. Byli zařazeni do skupinového KBT programu. Léčba probíhala v souladu doporučenými léčebnými postupy v běžných klinických podmínkách. Dávky a druh medikace byly během léčby modifikovány

nevýznamně (Tab. 3), benzodiazepinová anxiolytika byla postupně redukována (1/8 dávky týdně).

KBT probíhala skupinově na Klinice psychiatrie v Olomouci. Pacienti byli léčeni strukturovanou KBT pro léčbu úzkostných poruch. Skládala se z 25 standardních (1,5 hodiny) terapeutických sezení v průběhu 6 týdnů, zahrnovala práci s bludným kruhem panické poruchy a agorafobie, kognitivní restrukturalizaci, interoceptivní expoziční léčbu a stupňovanou expoziční léčbu in vivo. Nespecifické přístupy pro práci s úzkostnými poruchami dále zahrnovaly mapování formativních vlivů v dětství, práce s jádrovými přesvědčeními (schémata), nácvik komunikace, řešení problémů a další. Terapeutické změny byly posíleny také řadou nespecifických faktorů, zejména aerobním cvičením, režimem oddělení, změnou prostředí, podporou okolí a dalšími. Zlepšení ve škále BAI o 25 % bylo považováno za dostatečnou odpověď na léčbu.

4.4 fMRI vyšetření

Použili jsme klasický blokový design, kdy se pravidelně střídaly dva typy stimulace a hodnoceny byly rozdíly BOLD odpovědí mezi bloky. Stimuly spojené se strachem tvořilo 10 slov (teror, oběť, zranění, rakovina, panika, nebezpečný, ohrožující, nouzový, násilí, zničený) a kontrolními stimuly bylo 10 emočně neutrálních slov (detekovat, vyhledat, trať, hranice, okraj, měření, dojem, relevantní, uspořádání, překlad). Slova byla přeložena do českého jazyka a použita v souladu s předchozí studií (Maddock et al. 2003). Všichni účastníci byli čeští rodilí mluvčí, netrpěli poruchou sluchu. Každé slovo bylo prezentováno jednou v pseudonáhodném pořadí v 16-ti sekundovém bloku 10-ti slov stejného typu. Šestnáct střídajících se bloků ohrožujících slov a neutrálních slov bylo reprodukováno během 256 sekund, které následovaly po 32 sekundách bez stimulace. Pacienti byli instruováni, aby nahrávku poslouchali pasivně. Auditivní stimuly byly prezentovány pomocí MRI kompatibilních sluchátek ze záznamu. Hlasitost zvuku byla upravována tak, aby každý participující stimuly správně slyšel. Pacienti měli během auditivní stimulace zavřené oči. Po ukončení vyšetření byli dotazováni na slyšitelnost stimulů, emoční valenci slov (nepříjemné, příjemné, nebo neutrální) a na to, jak se cítili během vyšetření. U žádného pacienta se neobjevily symptomy panické poruchy během vyšetření.

4.5 Sběr funkčních MR dat

Všechna naměřená data ve fMRI byla získána na skeneru Siemens Avanto 1,5 Tesla (Erlangen Germany) s použitím standardní hlavové cívky. Hlava pacientů byla znehybněna s ohledem na maximalizaci komfortu a minimalizaci možnosti pohybu během vyšetření. Vyšetřovací protokol pomocí MRI zahrnoval měření T_2^* vážených BOLD obrazů a kontrolního stavu. BOLD obrazy byla získávány pomocí echo-planárního gradientního echa (30 axiálních řezů rovnoběžně s AC-PC linií, o tloušťce 5 mm, repetiční čas / echo čas = 2500/41 ms, úhel překlopení 80° , field of view = 220 mm, matice 64×64) s rozlišením $3,4 \times 3,4 \times 5$ mm. Celkem bylo během funkčního sběru dat získáno 144 obrazů mozku každých 6 minut vyšetření. Byly získány anatomické T_1 -vážené obrazy (30 axiálních 5 mm řezů v rovině, repetiční čas / echo čas byl 500 / 15 ms, úhel překlopení 90° , field of view = 230, matice 192×144) a 3D skeny vysokého rozlišení (MPRAGE), aby umožnily překryv s funkčními daty a přesnější anatomické rozlišení. Inverzní snímky s potlačením signálu tekutiny (FLAIR) byly použity pro orientační vyloučení neočekávaných lézí mozku.

4.6 Analýza dat

Získaná fMRI data byla analyzována pomocí softwaru FEAT 6.00, který je určen k analýze fMRI dat (FMRI Expert Analysis Tool) a je součástí softwarového nástroje FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) (Smith et al. 2004). Pro předzpracování dat byla užita korekce pohybu použitím softwarového nástroje MCFLIRT (Jenkinson et al. 2002), časová korekce řezů za použití fázového posunu časové řady Fourierova prostoru. Odstranění arteficiálních oblastí aktivace mimo mozek bylo provedeno pomocí softwarového nástroje BET (Smith 2002). Prostorové vyhlazování bylo realizováno pomocí Gaussova jádra FWHM 8.0 mm, vysoká průměrná intenzita normalizace celého 4D datovém souboru upravena pomocí jednoho multiplikativního faktoru, filtrací efektu horního průchodu (Gaussovsky vážené metody nejmenších čtverců, s parametrem $\sigma = 30,0$ s). Statistická analýza časových řad byla provedena užitím metody FILM s lokální autokorekcí (Woolrich et al. 2001).

Registrace na obrazy s vysokým strukturálním rozlišením a/nebo na standardní prostorové obrazy byla provedena pomocí FLIRT (Jenkinson et al. 2002) a FNIRT. Skupinová analýza byla provedena pomocí FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects) stupeň 1 (Beckmann et al. 2003). Z práh (Gaussovský T/F) pro statistické mapy klastrů byl $Z > 3.1$ a (korigovaný) práh pro signifikanci klastru byl $P = 0,05$.

Napřed byly analyzovány individuální kontrasty mezi slovy navozujícími strach a neutrálními slovy v rámci jednotlivých pacientů. Dále bylo zkoumáno několik kontrastů pro analýzu celého mozku tak, aby byla plně explorována naměřená data. Sdružený globální průměr pro všechny subjekty byl proveden s cílem srovnat efekt ohrožujících a neutrálních slov napříč subjekty s panickou poruchou (viz. hypotéza 1). Srovnání non-respondérů a respondérů vedlo k nalezení očekávaných rozdílů v aktivacích (viz. hypotéza 2) a analýza oblasti zájmu (ROI) byla zaměřena oboustranně na amygdalu (viz. hypotéza 3). Výsledné aktivace klastrů byly umístěny do T_1 váženého, standardního prostoru mozku dle Montrealského neurologického institutu (MNI) (Grabner et al. 2006), jejich anatomické lokalizace byly odvozeny od Harvard-Oxfordského atlasu mozku (Desikan et al. 2006; Frazier et al. 2005) a pravděpodobnostního atlasu mozečku (Diedrichsen et al. 2009) inkorporovaného v software FSL. Analýza rozdílů mezi skupinami byla provedena použitím dvouvýběrového párového t-testu, se zaměřením na dva kontrasty: nonrespondéři > respondéři a respondéři > nonrespondéři (viz. hypotéza 3). V post-hoc analýze, jsme zjišťovali skryté efekty mezi skupinami pro každý klaster extrakcí jejich Z skóre ze získaných kontrastů. Dále jsme transformovali klastry do funkčního prostoru každého vyšetřeného a spočítali průměrné Z skóre a hodnotu beta, která je implementována v nástroji Featquery tool, jež je součástí FSL. Každý klaster byl klasifikován podle toho, jestli aktivace plynula ze zvýšení aktivace, deaktivace nebo kombinace obou. Tato klasifikace byla založena na vypočítaném Z skóre a beta skóre a rozdílech mezi korespondujícími absolutními hodnotami, jak byly naměřeny v kontrastech, které jsou jejich podkladem. K nalezení korelace mezi BOLD signálem a odpovědí na léčbu napříč pacienty byly srovnávány individuální hodnoty Z skóre a Beta skóre s klinickými stupnicemi (viz. hypotéza 4).

4.7 Výsledky

4.7.1 Charakteristika souboru a efekt léčby

Do studie bylo zařazeno dvacet dva pacientů (tab. 1). U 11 z nich (50 %) byla odpověď na adjuvantní KBT léčbu dostatečná (zlepšení v BAI nejméně o 25 %). Střední zlepšení bylo u respondérů $56,5 \pm 19,5$ % ve stupnici BAI a $39,9 \pm 38,8$ % ve stupnici BDI.

Respondéři a nonrespondéři se před zahájením léčby významně lišili ve výši depresivních skóre v BDI₁. U respondérů dosahovaly skóre v BDI₁ $13,0 \pm 7$ bodů u nonrespondérů BDI₁ $23,4 \pm 9,5$ bodů. Skupiny respondérů a nonrespondérů se dále lišily věkem a zastoupením pohlaví. Přes vyšší hodnocení v BDI u nonrespondérů nesplňoval nikdo z pacientů klinická kritéria pro depresi. Žádné významné rozdíly mezi skupinami nebyly nalezeny před léčbou v objektivním CGI₁, BAI₁ ani v dávkách medikace. V užívané medikaci nebyly provedeny žádné významné změny během KBT léčby (tab. 1).

Po šesti týdnech KBT léčby se lišili respondéři a nonrespondéři významně v BAI₂, BDI₂, CGI₂. Hodnota objektivního CGI-zlepšení byla $2,1 \pm 0,7$ u respondérů a $4,3 \pm 0,6$ u non-respondérů. Relativní zlepšení v úzkostné stupnici BAI bylo u respondérů $56,0 \pm 19,8$ %, zatímco u nonrespondérů došlo k relativnímu zhoršení v BAI o $9,6 \pm 24$ %. Relativní zlepšení v depresivní stupnici BDI, bylo u respondérů $39,9 \pm 38,8$ % a u nonrespondérů $8,3 \pm 23,6$ % (tab. 2).

Subjekt	Věk	Trvání	Antidepresiva 1 (mg denně)	Antidepresiva 2 (mg denně)	Ag	Úzkostná porucha	Osobnost	Další medikace
R1	24	8	0	0	N			
R2	23	4	paroxetin 20	paroxetin 20	A			euthyrox
R3	35	4	moklomebid 600	citalopram 20	N	sociální fobie		euthyrox
R4	37	5	escitalopram 10, mirtazapin 30	escitalopram 15, mirtazapin 15	A			bromazepam 0,75
R5	29	2	paroxetin 20	paroxetin 20	N	sociální fobie		prothazine 25
R6	25	0,1	escitalopram 10	escitalopram 10	N			
R7	31	1	0	0	A			
R8	22	0,2	escitalopram 10	escitalopram 10	N			
R9	32	5	setralin 100	setralin 100	A			
R10	27	4	setralin 200	setralin 200	N			
R11	42	22	escitalopram 10	escitalopram 10	A			
N1	40	7	0	0	A			
N2	25	3	moclobemid 300	moclobemid 300	A	GAD		
N3	30	2	setralin 100	setralin 100, alprazolam 1	N	sociální fobie	emočně nestabilní	alprazolam 1, quetiapine 300
N4	51	7	paroxetin 20, mirtazapin 15	paroxetin 20, mirtazapin 15	N			
N5	40	11	escitalopram 10, mirtazapin 15	escitalopram 10, mirtazapin 15	A		úzkostná	
N6	42	4	setralin 25, trazodon 225	setralin 25, trazodon 225	N			
N7	36	14	escitalopram 20	escitalopram 20	N		emočně nestabilní	olanzapin 5, valproat 1000
N8	52	1	escitalopram 10	escitalopram 10	A	sociální fobie		magnesium 1000
N9	34	4	escitalopram 20	escitalopram 20	A	sociální fobie		magnesium 500
N10	36	2	0	0	N			
N11	58	1	escitalopram 20	escitalopram 20	A	GAD		

Tab. 1 - Medikace a komorbidní poruchy přítomné u pacientů. N - nonrespondéři a R – respondéři. Ag – agorafobie.

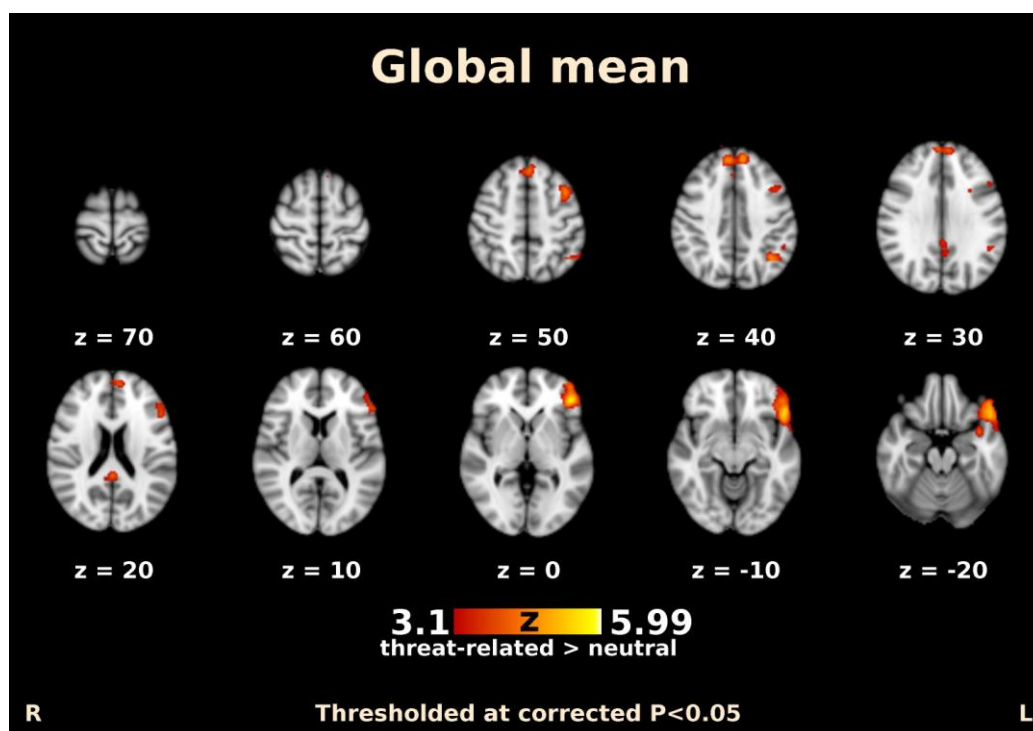
Subjekt	BAI 1	BAI 2	BDI 1	BDI 2	CGI 1	CGI 2	CGIi	BAI %	BDI %
R1	33	16	21	10	4	3	2	52	52
R2	36	17	11	6	5	3	2	53	45
R3	28	19	28	21	4	3	3	32	25
R4	39	25	12	8	5	3	3	36	33
R5	17	8	9	7	3	1	2	53	22
R6	32	6	14	10	4	1	1	81	29
R7	16	6	20	10	3	1	2	63	50
R8	17	11	7	11	3	2	3	35	-57
R9	32	16	9	1	4	3	2	50	89
R10	3	1	2	1	1	1	2	67	50
R11	25	0	10	0	3	1	1	100	100
Průměr	25,3	11,4	13,0	7,7	3,5	2,0	2,1	56	40
SD	10,4	7,5	7,0	5,7	1,1	1,0	0,7	20	39
Subjekt	BAI 1	BAI 2	BDI 1	BDI 2	CGI 1	CGI 2	CGIi	BAI %	BDI %
N1	30	35	24	20	4	4	4	-17	17
N2	32	25	5	2	4	3	4	22	60
N3	28	27	33	31	4	4	4	4	6
N4	26	23	31	23	4	3	3	12	26
N5	29	30	24	28	4	4	4	-3	-17
N6	16	24	9	10	3	3	5	-50	-11
N7	30	40	35	30	4	4	4	-33	14
N8	25	21	26	33	4	4	5	16	-27
N9	15	13	29	29	4	4	4	13	0
N10	32	42	13	9	4	5	5	-31	31
N11	32	44	28	30	4	5	5	-38	-7
Průměr	26,8	29,5	23,4	22,3	3,9	3,9	4,3	-10	8
SD	5,8	9,3	9,5	10,1	0,3	0,7	0,6	24	24
P	0,685	0,000	0,012	0,001	0,314	0,00004	0,0000003	0,000001	0,04

Tab. 2 – Klinické charakteristiky souboru. N - nonrespondéři a R - respondéři. SD – směrodatná odchylka. 1 – před léčbou, 2 – po léčbě, CGI - celkový klinický dojem, CGIi – zlepšení ve stupnici CGI, BAI % a BDI % - relativní zlepšení po léčbě. P – hodnota ze Studentova nepárového t-testu.

4.7.2 Rozdíly aktivace mezi slovy ve fMRI

Analýza globálních průměrů intraindividuálních kontrastů všech 22 pacientů s panickou poruchou prokázala signifikantní rozdíly v odpovědi na ohrožující slova ve srovnání s neutrálními (Obr. 1). Respondéři i nonrespondéři reagovali silnější aktivací v oblasti levého frontálního a temporálního pólu, levého orbitofrontálního kortexu (OFC), levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC), levého dolního frontálního gyru (IFG) - pars triangularis, levého středního a horního frontálního gyrus (MFG a SFG),

zadního cingulárního kortexu oboustranně, parietálního kortexu a mozečku (Tab. 1). Výsledky potvrzují hypotézu 1, což znamená, že pacienti s panickou poruchou na neuronální úrovni rozlišují emoční náboj slov a silněji reagují na slova navozující strach.



Obr. – Strach navozující slova a neutrální slova (strach > neutrální). Odpovídající data viz tab. 3.

Struktura	Index struktury	Index klastru	Objem klastru	Objem voxelů	Objem % klastru	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
Brocova oblast BA45	14	6	2715	1200	44,2	-52	26	-12
Levý IFG, pars triangularis	8	6	2715	377	13,9	-48	36	0
Levý temporální pól	14	6	2715	921	33,9	-40	26	-32
Levý orbitofrontální kortex	64	6	2715	435	16,0	-52	26	-12
Levý frontální pól	0	6	2715	597	22,0	-46	38	0
Levý SFG	4	5	921	332	36,0	-4	38	48
Pravý SFG	5	5	921	197	21,4	6	46	40
Levý frontální pól	0	5	921	143	15,5	-8	48	40
Levý MFG	6	4	346	342	98,8	-40	12	48
Brocova oblast BA44	12	4	346	213	61,6	-40	12	48
Levý premotorický kortex BA6	90	4	346	81	23,4	-40	6	52
Levý angulární gyrus	40	3	318	185	58,2	-38	-56	38
Levý přední intraparietální sulcus hIP1 L	0	3	318	111	34,9	-38	-56	38
Levý dolní parietální lobulus PFm	30	3	318	83	26,1	-40	-58	40
Levý dolní parietální lobulus Pga	36	3	318	81	25,5	-40	-60	40
Levý supramarginální gyrus, zadní část	38	3	318	76	23,9	-52	-48	36
Pravé crus I (CRBL)	9	2	265	176	66,4	24	-80	-34
Pravé crus II (CRBL)	12	2	265	89	33,6	22	-80	-34
Levý cingulární gyrus, zadní část	58	1	247	157	63,6	0	-40	22
Pravý cingulární gyrus, zadní část	59	1	247	86	34,8	2	-42	22

Tab. 3 - Srovnání rozdílů v BOLD odpovědi na strach navozující slova a neutrální slova (strach > neutrální), průměrné hodnoty pro všechny pacienty bez ohledu na terapeutickou odpověď. Vizualizace výsledků viz obr. 1. Struktura – mozková oblast se statisticky významným rozdílem aktivací, Index struktury – číselné označení struktury v anatomickém atlasu, Index klastru – příslušnost k funkční oblasti, Objem klastru – objem funkční oblasti, Objem klastru v % - podíl definované struktury na aktivitě v klastru, X,Y,Z – souřadnice aktivace.

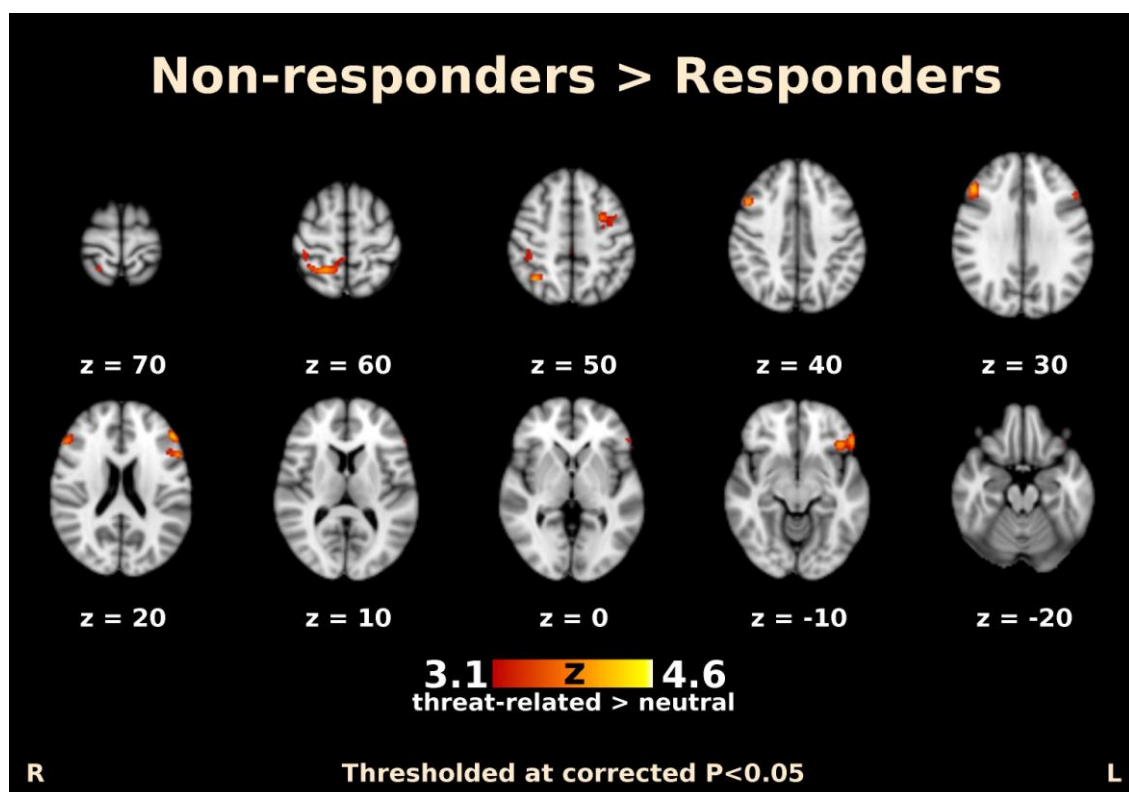
4.7.3 Srovnání nonrespondérů a respondérů ve fMRI

Pacienti byli rozděleni na respondéry a non-respondéry podle poklesu ve škále BAI nejméně o 25%. Kontrastní analýza před léčbou neprokázala žádné oblasti zvýšené aktivace u respondérů ve srovnání s nonrespondéry. Žádný signifikantní efekt nebyl nalezen při ROI analýze v amygdale, pouze trend směrem ke zvýšenému rozdílu aktivací u nonrespondérů oboustranně.

U nonrespondérů při srovnání s respondéry byla nalezena zvýšená aktivace (rozdíl aktivací) v 5 klastrech (Obr. 2). Skupinové rozdíly v odpovědi na ohrožující > neutrální slova byly nalezeny zejména v pravém a levém středním frontálním gyru (MFG, BA 9/46 - DLPFC) asymetricky s převahou vpravo, oboustranně v IFG (pars opercularis a triangularis, Brocova oblast BA 44 a BA 45), v levém orbitofrontálním kortexu (BA 11), levém frontálním očním poli (střední frontální a precentrální gyrus), pravém parietální lobulus (BA 5/7) a kortexu v okolí intraparietální rýhy (Tab. 2). Post hoc

analýza BOLD signálu reprezentovaného beta hodnotou ukazuje, že výsledný rozdíl byl dán vyšším rozdílem signálu u nonrespondérů a nižším rozdílem u respondérů.

V souladu s druhou hypotézou jsme potvrdili očekávané rozdíly v aktivacích u respondérů a nonrespondérů. Dále jsme našli zvýšenou aktivaci u nonrespondérů v prefrontálních oblastech, ale signifikantní rozdíly v BOLD odpovědi amygdaly jsme nepotvrdili. Třetí hypotéza byla potvrzena částečně, navíc jsme u nonrespondérů našli zvýšené odpovědi na emoční slova v parietální oblasti která nebyla predikována.



Struktura	Index struktury	Index klastru	Objem klastru	Objem voxelů	Objem % klastru	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
Pravý horní parietální lobulus (BA 5/7)	35	5	548	369	67,3	26	-48,9	59
Pravý postcentrální gyrus (BA 3,1,2)	33	5	548	112	20,4	41,2	-33,1	55,3
Pravý precuneus (BA 7)	61	5	548	27	4,9	11	-49,3	60,3
Pravý laterální okcipitální kortex, horní část	43	5	548	15	2,7	35,9	-57,6	49,5
Pravý angulární gyrus (BA39)	41	5	548	10	1,8	38	-55,2	49,6
Pravý MFG (BA 9/46 - DLPFC)	7	4	395	331	83,8	48,3	24,6	30,9
Pravý IFG, pars triangularis (BA 45)	9	4	395	36	9,1	54,1	28,7	21
Pravý frontální pól	1	4	395	18	4,6	49	35,7	23,6
Right IFG, pars opercularis	11	4	395	10	2,5	52,5	22,3	26
Levý IFG, pars opercularis (BA 44 - Broca)	10	3	261	103	39,5	-51,9	17,7	22
Levý MFG (BA 9/46 - DLPFC)	6	3	261	81	31,0	-49,7	28	25,9
Levý IFG, pars triangularis (BA 45 broca)	8	3	261	41	15,7	-51,5	31	17,8
Levý frontální pól	0	3	261	32	12,3	-47,8	38,3	16,9
Levý orbitofrontální kortex (BA 11)	64	2	247	174	70,4	-44,8	28,4	-12,3
Levý IFG, pars triangularis (BA 45 Broca)	8	2	247	41	16,6	-54,7	30,7	-1,56
Levý frontální pól	0	2	247	25	10,1	-47,1	37,2	-12,6
Levý MFG (FEF)	6	1	215	114	53,0	-33,3	1,23	51,1
Levý precentrální gyrus (FEF)	12	1	215	99	46,0	-33,1	-6,5	52

Tab. 2 – Srovnání rozdílů v BOLD odpovědi na strach navozující slova a neutrální slova (strach > neutrální) mezi nonrespondéry a respondéry (nonresponděři > responděři). Vizualizace výsledků viz obr. 2. Struktura – mozková oblast se statisticky významným rozdílem aktivací, Index struktury – číselné označení struktury v anatomickém atlasu, Index klastru – příslušnost k funkční oblasti, Objem klastru – objem funkční oblasti, Objem klastru v % - podíl definované struktury na aktivitě v klastru, X,Y,Z – souřadnice aktivace.

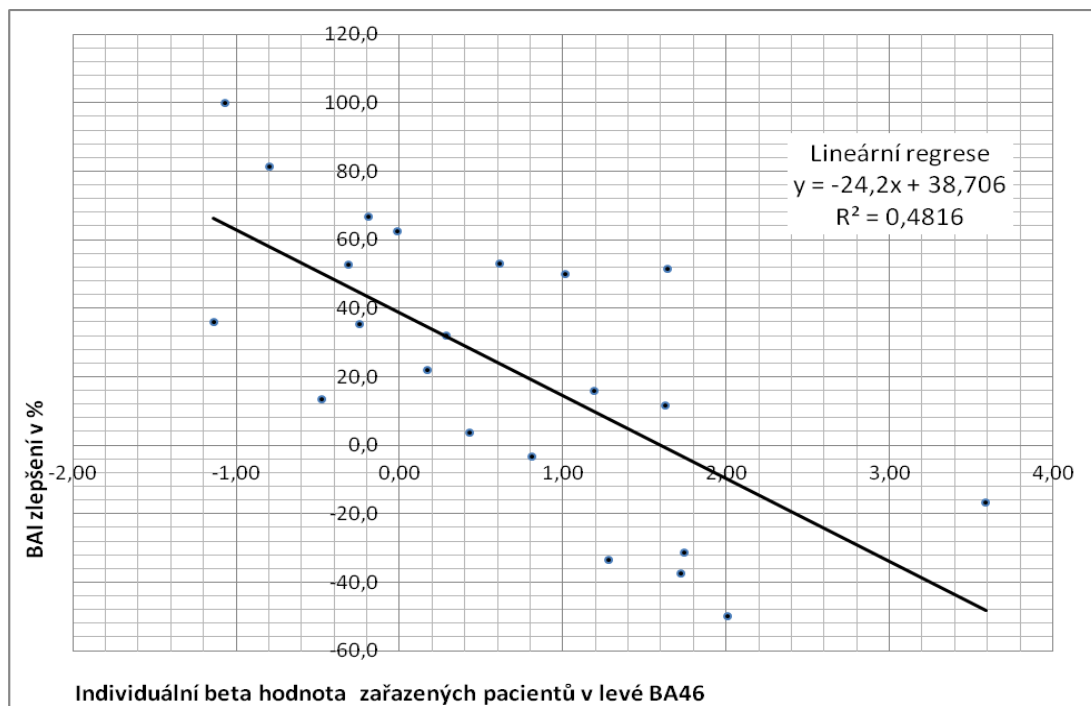
4.7.4 Korelace mezi BAI, BDI, CGI a fMRI signálem

Post hoc analýza prokázala individuálně variabilní vztah mezi fMRI signálem a změnou úzkosti po KBT léčbě. Byl patrný korelační trend mezi BAI, BDI, CGI zlepšením a fMRI signálem u respondérů i nonrespondérů oboustranně v BA 46 a pravém parietálním lobulu - BA 5/7.

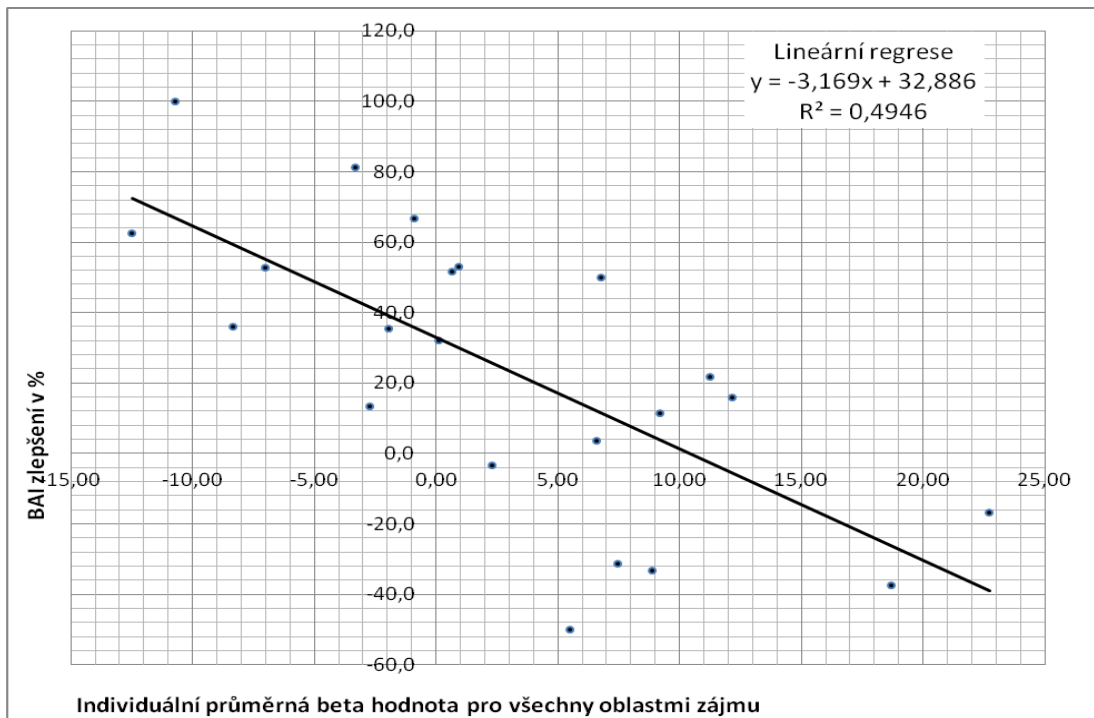
Dále byla srovnána individuální fMRI data (22 subjektů) pomocí hodnot průměrných pro jednotlivé sekundární oblasti zájmu (oblasti zjištěné srovnáním skupin) se zlepšením ve stupnicích pro měření psychopatologie. Byla nalezena korelace mezi relativním zlepšením v BAI (negativní korelace), zlepšením v CGI (pozitivní korelace) s BOLD signálem (beta hodnota) v oblastech BA 46 bilaterálně, pravém horním parietálním lobulu (BA 5/7), levém BA 11 a levém frontálním očním poli. V levé amygdale byla nalezena negativní korelace mezi zlepšením v BAI a BOLD signálem pouze u nonrespondérů.

V pravé amygdale byla nalezena pozitivní korelace mezi závažností úzkosti před léčbou měřeno BAI₁ a fMRI signálem. Průměrná hodnota rozdílů signálů získaná ze všech sekundárních oblastí zájmu negativně korelovala se zlepšením v BAI (Obr. 4) a pozitivně se zlepšením v objektivním CGI (Obr. 5). BDI₁ na začátku léčby predikovalo nedostatečnou odpověď na KBT, ale BDI₁ na počátku ani relativní zlepšení v BDI po léčbě nekorelovaly s BOLD signálem v žádné z oblastí zájmu.

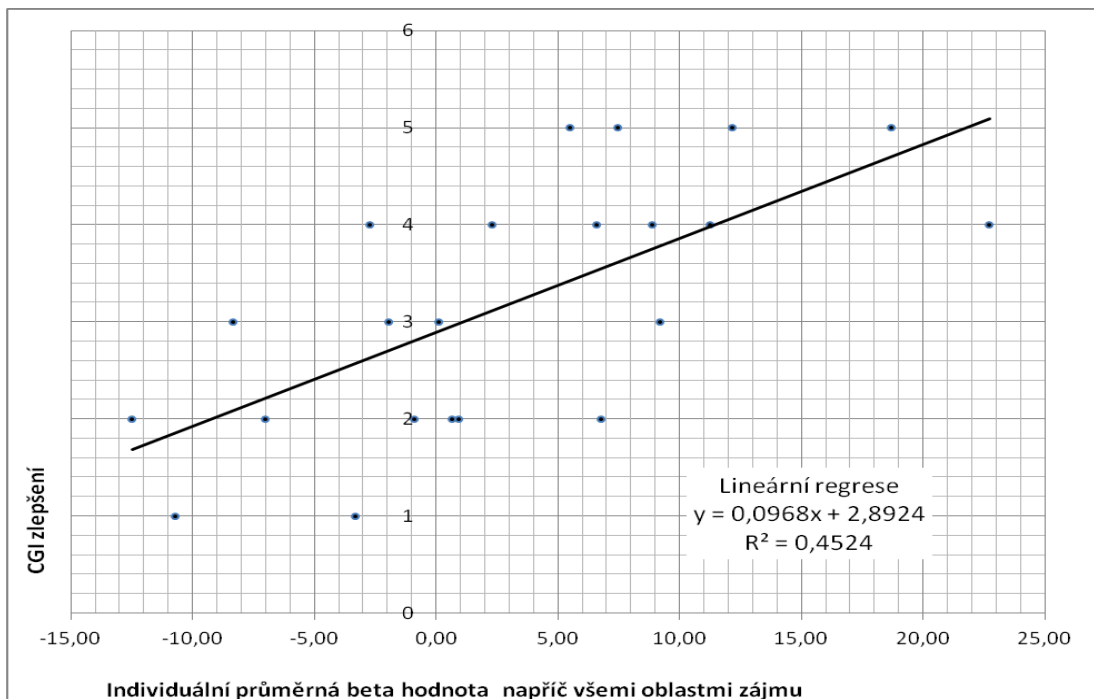
Výsledky částečně potvrzují čtvrtou hypotézu. Byla nalezena korelace mezi BOLD odpovědí na emoční slova a odpovědí na terapii. Vyšší odpověď ve zjištěných oblastech na emoční slova znamená nižší odpověď na KBT léčbu.



Obr. 3 - Signifikantní negativní korelace mezi relativním BAI zlepšením a fMRI signálem. Beta hodnota reprezentuje individuální hodnotu fMRI signálu v levé BA 46.



Obr. 4 – Signifikantní negativní korelace mezi relativním BAI zlepšením a fMRI signálem. Beta hodnota reprezentuje individuální průměr fMRI signálu pro oblasti, ve kterých byly nalezeny skupinové rozdíly v BOLD odpovědi.



Obr. 5 – Signifikantní pozitivní korelace mezi CGI zlepšením a fMRI signálem. Beta hodnota reprezentuje individuální průměr fMRI signálu pro oblasti, ve kterých byly nalezeny skupinové rozdíly v BOLD odpovědi.

4.7.5 Předpověď terapeutické odpovědi pomocí fMRI

Odpověď na KBT léčbu měřená poklesem v BAI (resp. CGI zlepšením) korelovala s BOLD signálem (rozdílem) při verbální stimulaci slovy. Negativní korelace byla nalezena mezi BAI zlepšením a beta hodnotami a pozitivní korelace mezi beta hodnotami a objektivním CGI zlepšením. Čím vyšší byl signál při zvolené verbální stimulaci, tím menší byla odezva na léčbu (zlepšení v BAI) a obráceně. Čím zřetelnější byla deaktivace, tím výraznější zlepšení bylo v BAI. Hodnota R^2 reprezentující lineární regresi se pohybovala u všech zjištěných korelací blízko u hranice hodnoty 0,5. To znamená, že popsané biomarkery na neuronální úrovni vysvětlují okolo 50 % predikce na KBT. Zbývajících 50 % predikce tvoří další nepoznané faktory, které ovlivňují terapeutickou odpověď na KBT. Regionální odpověď na slova specifická pro panickou poruchu tedy v oblasti BA 46, levém očním poli, levé BA 11, pravém parietálním lobulu a levé amygdale predikuje odpověď na KBT léčbu v podmínkách běžné klinické praxe.

4.8 Diskuze

V naší studii jsme prokázali rozdíly aktivací při poslechu ohrožujících slov ve srovnání s neutrálními v několika oblastech mozku. Výsledky analýzy globálních průměrů všech 22 pacientů jsou v souladu s předchozími studií, která užila identické stimulační paradigma (Maddock et al. 2003). Dle původního předpokladu byla BA 46 aktivována specifickými stimuly navozujícími úzkost, což je v souladu s předpokládanou rolí PFC u panické poruchy. Vyšší aktivace DLPFC, pravého parietálního, levého prefrontálního regionu a levé amygdaly predikuje nedostatečnou odpověď na KBT léčbu. Korelace mezi fMRI signálem (ve jmenovaných oblastech) před léčbou a BAI (CGI) zlepšením po KBT potvrzuje nalezené rozdíly v aktivacích. Role jednotlivých oblastí zájmu bude diskutována v kontextu předchozích studií a KBT kontextu.

4.8.1 Lateralizace mozku při slovních úlohách

Pokud se zaměříme na lateralizaci mozkových funkcí, neexistuje v současnosti konsenzus ohledně role pravé a levé hemisféry. Pro námi užitá stimulační paradigma byla pro zpracování slov s emočním obsahem vyslovena věrohodná hypotéza, která aktivaci levé hemisféry spojuje s časnou (automatickou, racionální) odpovědí na informaci nesenou slovem, zatímco aktivaci pravé hemisféry spojuje s emočním nábojem slov. Zapojení obou hemisfér je navrhováno s časovým posunem. Propojení mezi strukturami vtahujícími se k emocím a pozornosti je zásadní při složitém zpracování významu emočních slov, emoční slova aktivují obě hemisféry (Abbassi et al. 2011). Lateralizované aktivace budou podrobněji diskutovány dále v kontextu jednotlivých mozkových oblastí.

4.8.2 Význam dorsolaterálního prefrontálního kortexu

Všechny komplexní mentální procesy vyžadují zapojení přídatných kortikálních a subkortikálních okruhů se kterými je DLPFC spojen. S účastí DLPFC jsou spojeny také kognitivní a exekutivní funkce. Roste množství důkazů o roli PFC také při regulaci emocí u úzkostných poruch. Gormanův model panické poruchy postuluje, že prefrontální kortikální oblasti ovlivňují odpověď na emoční podněty. Emoční dysregulace se zdá být nejméně z části způsobena odlišnou aktivitou prefrontálního kortexu (Berkowitz et al. 2007). Některé studie našly snížení (Beutel et al. 2010; Domschke et al. 2006), zatímco jiné zvýšení (Dresler et al. 2012, 2011; Maddock et al. 2003) aktivity v PFC u pacientů s panickou poruchou. Emoční dysregulace se zdá být nejméně z části způsobena odlišnou aktivitou prefrontálního kortexu (Berkowitz et al. 2007). Někteří autoři zvýšenou aktivitu PFC vysvětlují jako indikátor kompenzace větší poptávky po kognitivní kontrole nad emocemi u PD pacientů (van den Heuvel et al. 2005)

Pokud se zabýváme kognitivní kontrolou emocí, nelze se vyhnout psychotherapeutickému KBT modelu pracujícímu s kognicemi. Kognitivní model panické poruch (Casey et al. 2004) zdůrazňuje u paniky roli pozitivních a negativních kognicí. Pozitivní kognice zmírňují negativní emoce u panické poruchy a naopak negativní kognice zvyšují pravděpodobnost panické ataky (Casey et al. 2004).

V průběhu KBT se pacienti s různou mírou úspěšnosti učí vědomě zacházet s kognicemi.

V naší studii jsme našli zvýšenou aktivaci v oblasti BA 46 oboustranně. Aktivace korelovala s odpovědí na KBT u všech pacientů. Nonrespondéři aktivovali DLPFC asymetricky více pravostranně. Naše výsledky jsou zdánlivě v rozporu s uváděným zvýšením aktivace DLPFC před léčbou u respondérů na krátkou KBT léčbu v jiné práci (Reinecke et al. 2014). Důležitý rozdíl mezi studii je pasivní versus aktivní zacházení se vzniklými emocemi. Samotná instrukce před fMRI vyšetřením významně mění neuronální odpověď v reakci na stejné emoční stimuly (Lange et al. 2003). Zatímco Reineckeho vyšetřovací paradigma vyžadovalo po pacientech aktivní práci se vzniklými emocemi (udržení, nebo jejich potlačení), v naší studii (stejně jako Maddock, 2003) bylo úkolem pacientů pasivně poslouchat nahrávku (neregulovat emoční stavy).

Pro nález zvýšené aktivity v DLPFC u nonrespondérů v naší práci navrhuje, že BOLD odpověď na úzkost provokující slova demonstruje, jak silně jsou pacienti s PD ovlivněni pasivně přijímanými negativními stimuly. V souladu s KBT modelem a předchozími nálezy u panické poruchy lze spekulovat, že pasivní poslech negativních stimulů vede u nonrespondérů (při snížené kontrole nad DLPFC) k ruminacím (nebo delšímu rozhodovacímu procesu) negativních témat, což je spojeno se zvýšenou aktivitou prefrontálně. Náš návrh podporují zjištěné rozdíly skládající se ze zvýšené aktivity u nonrespondérů a snížené aktivity u respondérů a také popsané korelace.

Při zvažování vlivu deprese na predikci odpovědi jsme analyzovali naše výsledky také v kontextu jiných nálezů. Žádný z pacientů nesplňoval klinická kritéria pro depresi, ale u nonrespondérů byla na počátku léčby významně vyšší hodnota BDI. Při jiné fMRI studii byla u depresivních pacientů zjištěna hypoaktivita DLPFC vlevo během emočního hodnocení a hyperaktivita v DLPFC vpravo korelovala se závažností deprese ve stupnici BDI (Grimm et al. 2008). V naší studii jsme nenalezli korelaci ani trend mezi zjištěným BDI a BOLD odpovědí v DLPFC a dalších oblastech zájmu. Z fMRI hlediska nálezy pro depresi nesvědčí a nepřímo potvrzují klinické hodnocení, které depresi neprokázalo i přes vyšší BDI u nonrespondérů. Vliv komorbidní deprese na zlepšení příznaků panické poruchy po KBT některé studie potvrzují (Rief et al. 2000; Tsao et al.

1998) ale jiné naopak (Allen et al. 2010). Zjištěný vztah mezi zvýšeným BDI před léčbou a zlepšením po terapii není jasný a naznačuje směr dalšího výzkumu.

Alternativní vysvětlení lateralizace DLPFC naznačuje Wagner a Smith, kteří navrhuji, že zapojení verbální i vizuální pracovní paměti vede k aktivaci DLPFC. Zatímco vizuální úlohy vedou obvykle k symetrické nebo pravostranně lateralizované odezvě, verbální úlohy aktivují predominantně levou hemisféru (Wager a Smith 2003). Jak bylo již zmíněno, automatické zpracování sémantických informací emočních slov bývá lokalizováno v levé hemisféře a řízené zpracování (emoční valence) v pravé hemisféře. Slova tak aktivují symetrické oblasti, ale se vzájemným časovým posunem (Abbassi et al. 2011). Spekulativně lze proto navrhnout, že silnější aktivace v pravém DLPFC zjištěná v naší práci může být u nonrespondérů asociována se silněji prožívaným emočním významem slov, nebo aktivací nechtěné imaginace katastrofických představ. Imaginace katastrof je pro panickou poruchu typický proces a bude diskutován dále.

4.8.3 Význam Brocovy oblasti a dolního frontálního gyru

Brocova oblast byla tradičně považována za motorické řečové centrum, ale zapojuje se také při porozumění řeči a její imitaci. Výsledky současných studií konvergují k představě ústřední role Brocovy oblasti při koordinaci časově citlivých percepčních a motorických funkcí, které jsou základem verbální a neverbální komunikace (Nishitani et al. 2005). Aktivita Brocova centra při provádění, představě, napodobování a pozorování pohybu může být také způsobena vnitřní řečí, která je součástí těchto komplexních úloh (Heiser et al. 2003).

V naší práci jsme zjistili zvýšenou aktivaci Brocovy oblasti a pravostranně v ekvivalentní oblasti BA 45 u nonrespondérů. Levý IFG slouží mimo jiné k udržování vnitřní řeči a je více zapojován při konceptualizačních než percepčních úlohách a hraje významnou roli při vnitřní řeči v rámci sebereflexních procesů (Morin a Michaud 2007). Navrhujeme proto možnost, že nonrespondéři silněji zpracovávají slova vzbuzující hrozbu a více zapojují vnitřní řeč. Na neuronální úrovni to může dopovídat aktivaci IFG a jak bylo diskutováno také DLPFC. Tato hypotéza je v souladu s výše zmíněnými nálezy kognitivních abnormalit u pacientů s PD a nálezy ve fMRI. Alternativním vysvětlením může být zvýšená ostražitost nonrespondérů

k nevýznamným podnětům, což by odpovídalo nespecificky zvýšené citlivost (připravenosti) ve více oblastech mozku, včetně Brocovy oblasti jak bude diskutováno dále.

4.8.4 Význam orbitofrontálního kortexu

Zapojení obou DLPFC a OFC oblastí bylo prokázáno během strategických paměťových procesů, zvláště když je zapotřebí mobilizace a úsilí k efektivnímu využití zvládacích strategií (Miotto et al. 2006). OFC je dle některých autorů zapojen v senzoričké integraci při rozhodování, vytváří reprezentaci praktické hodnoty očekávaného zpevnění (Kringelbach 2005) a signalizuje tak očekávanou odměnu/trest, které budou důsledkem chování v situačním kontextu (Schoenbaum et al. 2011).

V naší práci jsme zjistili vyšší rozdíl v aktivaci v levém OFC u nonrespondérů. Navrhujeme, že aktivace souvisí s obtížemi vyhodnotit hrozící nebezpečí a učinit adekvátní rozhodnutí s cílem vyhnout se negativním důsledkům. Z terapeutického hlediska by mohla zvýšená aktivace OFC ve fMRI souviset s vyhýbavým chováním (podmíněný strach) při expoziční léčbě a horší prognózou (Kircher et al. 2013). Levostranná aktivace může souviset s verbální stimulací během vyšetření, s prvotním zpracováním neemočního obsahu slov (Abbassi et al. 2011), nebo s verbální reprezentací rozhodovacího procesu.

4.8.5 Význam frontálního zrakového pole a parietálního kortexu

Frontální zrakové pole (Frontal Eye Fields – FEF) jsou tradičně spojována s rolí v iniciaci očních pohybů, jakými jsou volní sakadické pohyby a sledovací pohyby očí. Vernet se spoluautory navrhuje, že FEF je také nezbytným regionem mozku účastnící se kognitivních procesů jako je zaměření pozornosti, vizuální vědomí, vědomý výběr, percepční výkon, rozhodování a prostorová pozornost (Vernet et al. 2014).

V naší práci jsme našli zvýšenou aktivitu v levém FEF u nonrespondérů, což může být při řečové úloze se zavřenýma očima překvapující nález. Transkraniální magnetická stimulace levého FEF vedla ke zvýšení pravděpodobnosti detekce prezentovaných vizuálních podnětů v kontralaterální polovině zrakového pole. Došlo také ke zvýšení

aktivity kontalaterálních oblastí mozku parietálně (Grosbras a Paus 2003) vpravo odpovídají aktivacím nonrespondérů v naší práci. Podskupina zadní frontoparietální pozornostní sítě, zahrnující střední horní parietální lobulus, intraparietální sulcus a horní frontální sulcus (gyrus) se aktivují společně při distribuci mezi vnější a vnitřní pozorností, to znamená mezi percepčními nebo symbolickými doménami (Tamber-Rosenau et al. 2011). Oblasti parietálního laloku byly aktivovány také během vizuálně-prostorových operacích, při zapojení pozornosti a úlohách se zaměřením na sakadovité pohyby (Simon et al. 2002), tyto oblasti rovněž odpovídají nálezům u nonrespondérů v naší studii. Nonrespondéři více aktivovali oblast levého FEF a kontralaterální parietální oblasti, jejichž funkční provázanost byla nalezena stimulací levého FEF (Grosbras a Paus 2003).

Pokud se vrátíme k psychologickým souvislostem, byl prokázán častý výskyt rušivých negativních obrazů (zahrnující poškození nebo ohrožení) u 90 % pacientů s úzkostnou neurózou (Beck et al. 1974). Po diagnostickém rozčlenění úzkostných poruch byla imaginace duševních nebo fyzických katastrof potvrzena také u panické poruchy (Breitholtz et al. 1998; Hibbert 1984).

Navrhujeme proto hypotézu, že slova spojená s ohrožením spouštějí nechtěnou imaginaci katastrofického scénáře, který je spojen se silnou aktivací emočních, řečových a vizuálních oblastí mozku. Oblasti zadní konvexity mozku a parietální laloky formují síť, která se zásadním způsobem účastní výběru sensorických významných obsahů. Tento systém zahrnující kůru podél intraparietálního sulku, dolního parietálního lobulu, zadní premotorické kůry a frontálních očních polí tvoří pozornostní síť (Ptak 2012).

Alternativní hypotézou může být vysvětlení, že pod vlivem úzkosti aktivují nonrespondéři nadměrně pozornostní systém (nedokážou odlišit závažnost hrozby), aby byli připraveni na potenciální ohrožení. Obě oddělené hypotézy být platné a v různé míře se podílet na individuálních rozdílech v odpovědi na KBT.

4.8.6 Role amygdaly

Amygdala je obecně považována za strukturu, která je důležitou součástí úzkostných okruhů mozku u panické poruchy (Adhikari 2014; Fredrikson a Faria 2013; Gorman et al. 2000; Likhtik a Paz 2015). Nicméně její angažovanost je v zobrazovacích metodách nalézána nekonzistentně, což může být způsobeno důvody na straně metod, technik a pacientů, nebo na straně amygdaly (viz. kapitola Limitace současných studií).

Amygdala může dle některých zjištění rychle habituovat na opakující se podněty (Maddock a Buonocore 1997), ale existují nálezy její zvýšené aktivace (Lueken et al. 2014; Ohrmann et al. 2010; Pfleiderer et al. 2007; Spiegelhalder et al. 2009), snížené (Demenescu et al. 2013; Ottaviani et al. 2012; Pillay et al. 2006), nebo nevýznamné aktivace ve fMRI u pacientů s panickou poruchou (Dresler et al. 2012; Killgore et al. 2014; Petrowski et al. 2014).

Při srovnání aktivačních map amygdaly mezi nonrespondéry a respondéry v rámci ROI analýzy byl nalezen trend ke zvýšené aktivaci bilaterálně u nonrespondérů. U nonrespondérů negativně korelovala BOLD odpověď v levé amygdale se zlepšením v průběhu léčby. Odpověď v pravé amygdale korelovala s úzkostí na začátku léčby (BAI_1). Naše výsledky potvrzují prchavou a nejasnou roli amygdaly u panické poruchy. Obtíže s její detekcí jsou mimo jiné dány jejími rozměry a současnými možnostmi zobrazovacích metod.

4.8.7 Limitace výsledků

Ve světle nových nálezů u panické poruchy lze najít řadu limitujících faktorů, které je potřeba při interpretaci výsledků zvažovat. Vzhledem ke stále častějším nálezům neurobiologické heterogenity u pacientů s panickou poruchou a zjištěným souvislostem, lze počet pacientů ve fMRI zobrazování obecně považovaný za dostatečný, naopak v kontextu pacientů s PD považovat za nedostatečný a omezující. Dalším omezením může být absence zdravých kontrol, která naznačuje další směřování výzkumu. Toto omezení nemá vliv na prediktivní hodnotu našich výsledků, spíše omezuje možné interpretace o povaze PD. Jiným omezením naší práce může být nevyrovnanost pohlavního zastoupení mezi srovnávanými skupinami. V jedné studii se lišila odpověď

na emoční tváře v kortikálních oblastech a amygdale u panické poruchy mezi pohlavími (Ohrmann et al., 2010). V této studii ale nebyly vyšetřovány osobnostní rysy, které jak je známo mohou odpověď významně modifikovat (Donegan et al. 2003). Efekt pohlaví byl odhalen také při řečových úlohách v oblasti BA 44 a BA 45, během produkce řeči (Kaiser et al. 2007). Pohlavní rozdíly ve zpracování emočně pozitivních a negativních slov mezi zdravou populací ale nebyly nalezeny v našich oblastech zájmu (Hofer et al. 2007). Tomuto omezení nebylo při zařazování obou pohlaví do studie vzhledem k designu možné předejít, ale nelze vyloučit jeho vliv na výsledky. Výskyt komorbidních poruch byl diskutován výše, vzhledem k zaměření naší práce na chronifikované pacienty mu ale není možné zabránit. Stejně tak nelze eliminovat efekt chronické medikace, jejíž vliv byl částečně omezen její stabilitou v čase a přítomností příznaků panické poruchy i přes její užívání. Efekt nejčastěji užívaných antidepressiv typu SSRI je předpokládán na podkorových úrovních mozku, zejména mohl snížit amplitudu odpovědi amygdaly na naše stimuly. Dalším omezením studie je použití nesespecifických stupnic pro měření psychopatologie a efektu terapie a absence behaviorálních měření během a mimo fMRI vyšetření. Přínosem studie je přes její omezení zejména zařazení, vyšetření, léčba a hodnocení pacientů za podmínek běžné klinické praxe. Výsledky tak více odpovídají reálným pacientům s panickou poruchou, kteří jsou léčeni na psychoterapeutických odděleních.

4.9 Závěr

Pacienti s panickou poruchou, byli po léčbě pomocí skupinové KBT rozděleni na respondéry a nonrespondéry. Dělicím kritériem byl relativní pokles úzkosti ve stupnici BAI o 25% po KBT léčbě. Nonrespondéři ve srovnání s respondéry aktivovali před léčbou silněji v DLPFC oboustranně, pravém parietálním kortexu a levostranně v FEF, OFC a amygdale. Terapeutická odpověď na KBT korelovala s BOLD odpovědí ve jmenovaných oblastech mozku. Zvýšenou aktivaci v popsaných oblastech lze u nonrespondérů vysvětlit nechtěnou imaginací katastrofických situací, zvýšeným zabýváním se obsahem slov a obtížným rozhodováním o jejich významu. Alternativním vysvětlením nálezů je zvýšená aktivace pozornostní sítě, do které jsou popsané oblasti zapojeny a která běžně slouží k připravenosti organismu na hrozící nebezpečí. Kombinace zvýšené ostražitosti s vizualizací katastrofických myšlenek se mohou na

výsledných aktivacích podílet simultánně. Nadměrná aktivace DLPFC při pasivně přijímaných emočních podnětech může být charakteristickým rysem nedostatečné odpovědi na KBT a může odrážet slabou kontrolu prefrontálních oblastí nad emocemi. Kognitivní kontrola je zásadní dovedností potřebnou pro úspěch KBT a její deficit pravděpodobně nelze doplnit v řádu týdnů. Přes popsané limitace byly v podmínkách běžné klinické praxe nalezeny negativní prediktory efektu léčby pomocí KBT v obraze fMRI.

5 Vztah prefrontálního kortexu ke KBT

V současnosti můžeme považovat za prokázané, že mnoho kortikálních a subkortikálních struktur a sítí je zapojeno do okruhů panické poruchy. Rozdílnost individuálních klinických symptomů (fenotypu), přechodných fenotypů, endofenotypů a léčebné odpovědi, svědčí pro přítomnost komplexních sítí podílejících se na zpracování úzkosti, strachu, ohrožení, které modifikují funkce autonomního systému, myšlení, chování a jednání. Sítě jsou běžně v rovnováze, ale po jejím narušení dojde ke zvýšené senzitivitě sítí vůči různým stimulům a rozvoji panické poruchy. Na neuroanatomické úrovni jsou do okruhů panické poruchy zapojeny již zmíněné struktury (Gorman et al. 2000). Velká variabilita a individuální vulnerabilita na různých místech komplexních sítí může být důsledkem vzájemné interakce mezi vrozenými faktory, dětskými formativními vlivy a dalšími životními událostmi.

V léčbě panické poruchy je psychoterapie široce užívána a KBT je považována za efektivní a nadějnou také jako další krok v léčbě farmakorezistentních pacientů (Rodrigues et al. 2011). Stále ale chybí jednoznačné důkazy o tom, že kognitivní terapie, behaviorální expoziční léčba a KBT jsou efektivnější než jiné léčebné přístupy (Norton a Price 2007; Otte 2011; Ougrin 2011; James et al. 2015), na druhou stranu většina terapeutických přístupů nemá žádné důkazy o své efektivitě. KBT je v současnosti nejvíce zkoumaný psychoterapeutický směr z hlediska klinického efektu u úzkostných poruch, ale také v zobrazovacích metodách mozku včetně fMRI.

Vliv psychoterapie na mozkové funkce byl opakovaně diskutován. Napříč diagnózami a psychoterapeutickými intervencemi zatím nebyla nalezena shoda ohledně způsobu, jakým psychoterapie ovlivňuje mozkové funkce. Neurobiologické změny po psychoterapii mohou nastat v regionech, kde byla prokázána signifikantní odchylka proti kontrolám před léčbou, nebo může psychoterapie působit prostřednictvím kompenzatorního zapojení jiných oblastí, případně se mohou obě možnosti kombinovat (Roffman et al. 2005; Linden 2006; Abbass et al. 2014; Barsaglini et al. 2014; Beaugard 2014)

Dostatečná terapeutická odpověď na KBT u panické poruchy byla opakovaně spojena se zvýšenou odpovědí na ohrožující stimuly a zvýšeným rozdílem v odpovědi na ohrožující podněty při srovnání s bezpečnými. Nálezy z fMRI tak svědčí pro zachovanou schopnost nebezpečí rozpoznat a diferencovat mezi ohrožujícími situacemi a bezpečím u pacientů s dostatečnou odpovědí na KBT. Naopak pro nedostatečnou odpověď pacientů na KBT svědčí ve fMRI nález nižšího rozdílu v odpovědi na ohrožující (>bezpečné) podněty, zvýšené odpovědi na nevýznamné podněty a pomalejší vyhasínání podmíněného strachu.

Skupinová fMRI data naznačují vztah mezi prefrontálními oblastmi mozku a emočním systémem u panické poruchy. Zvýšená prefrontální aktivace během úloh vyžadujících práci s emocemi byla spojena s dobrou odpovědí na krátkou KBT (Reinecke et al. 2014). Zvýšená aktivita v obdobných oblastech při pasivní emoční úloha byla spojena s pacienty (Maddock et al. 2003) a nonrespondéry na KBT v naší práci. Pokud se zaměříme na propojení mezi PFC a subkortikálními sítěmi strachu, byla zvýšená funkční konektivita opakovaně nalezena během úloh ve fMRI, které vyžadovaly emoční regulaci shora dolů a byla spojena s dobrou odpovědí na KBT u PD (Kircher et al. 2013; Lueken et al. 2013, 2015).

KBT model úzkostných poruch popisuje vliv negativních a pozitivních kognicí na emoce (Casey et al. 2004). Funkční MRI ani jiné metody nedokážou odhalit polaritu myšlenek a tak negativní i pozitivní kognice znamenají aktivitu mozku, která vede ke zvýšení signálu v zobrazovacích metodách. Funkční konektivita odráží sílu vazby mezi mozkovými oblastmi a může být pozitivní nebo negativní. Tato charakteristika popisuje časovou souvislost mezi prostorově vzdálenými neurofyziologickými událostmi, ale neříká nic o možném směru působení v rámci této vazby.

Někteří autoři navrhují specifitější zapojení PFC při emoční kontrole. Funkce zadního PFC může souviset s hodnocením a expresí strachu, zatímco přední PFC je spojován s inhibiční funkcí vůči negativním emocím (Milad a Rauch 2007). V závislosti na typu aktuálních kognicí může být míra funkční konektivity mezi prefrontálním kortexem a emočními strukturami mozku žádoucí (pozitivní kognice) nebo nežádoucí (negativní kognice). Zesílení negativních emocí je spojeno s amygdalo - dorzální PFC konektivitou

a amygdalo - ventrální PFC konektivita je spojována s omezením negativních emocí (Etkin et al. 2011).

Excesivní aktivita po pasivně přijímaných negativních podnětech může být charakteristickým rysem snížené odpovědi na KBT a může odpovídat nadměrnému zaobírání se nevýznamným podnětem (úzkostné ruminaci) a snížené schopnosti kognitivní kontroly nad emocemi. Kognitivní kompetence je zásadní dovedností pro úspěšnou kognitivní léčbu. V krátkodobé léčbě se pravděpodobně není kognitivní kontrola schopna dostatečně rozvinout a vede k neúspěchu KBT. Dostatečnou odpověď na KBT lze očekávat u pacientů s panickou poruchou, kteří dokážou před léčbou lépe rozeznávat mezi ohrožením a bezpečím, snadněji u nich vyhasíná podmíněný strach a mají silnější kognitivní kontrolu nad emocemi. Ve fMRI tomu odpovídá zvýšená aktivita prefrontálně při emoční regulaci a žádoucí zvýšená funkční konektivita mezi prefrontálními a limbickými oblastmi během emoční regulace.

6 Budoucí směřování

Existuje mnoho teoretických možností jak zdokonalit naše znalosti o panické poruše. Na straně funkčního MRI zobrazování můžeme pokračovat v optimalizaci používaných sekvencí a parametrů snímání ve fMRI, omezit přítomnost a vliv artefaktů, zvýšit senzitivitu a zdokonalit statistické zpracování získaných dat. Další možností je užití kombinace rozdílných MRI přístupů a technik jakými jsou na voxelech založená morfometrie (VBM), MR zobrazování na principu difuzního tenzoru (DTI), MR spektroskopie (MRS) a užití klidových MRI dat k doplnění na aktivaci založených funkčních MR technik.

Účelem kombinací těchto funkčních metod je porozumění lokálním morfologickým a funkčním změnám a jejich souvislosti s morfologickou, funkční, efektivní a dynamickou konektivitou, které mohou poskytnout novou perspektivu na panickou poruchu a její vztah k neuronálním procesům. Simultánně s předchozími možnostmi bude přínosné získat elektrofyziologické projevy neuronální odpovědi a další fyziologické a vegetativní parametry, které mohou společně s behaviorálními daty lépe odrážet stav pacienta během vyšetření ve fMRI. Ve světle nových informací může být přínosné reanalyzovat starší data, testovat nové hypotézy a použít nové analytické přístupy.

K omezení vlivu anticipační úzkosti a úzkosti během vyšetření je důležité maximalizovat konzistenci přípravy pacienta na vyšetření a prostředí, ve kterém bude vyšetřován. Zejména je důležité standardizovat samotnou úlohu, jednoznačně a jednotně podávat subjektům instrukce před vyšetřením ve fMRI. Specifičtěji pro interpretaci výsledků při vyšetřování emočních úloh je zcela zásadní, zda byly subjekty pasivní nebo aktivní v reakci na vzniklé emoční stavy. Design úloh by se měl vyhnout kombinaci těchto možností. Kromě toho je žádoucí zvýšit množství behaviorálních údajů, získaných jak při samotném fMRI vyšetření, tak ve vnějším prostředí. Je důležité získat zpětnou vazbu o tom, co pacienti emočně prožívali, případně informaci o specifickém způsobu, jakým řešili úkol během fMRI vyšetření.

Na straně pacientů bude prospěšné pokusit se omezit přítomnost komorbidních psychiatrických poruch (včetně osobnostních poruch) a sjednotit užívanou medikaci u pacientů zařazovaných do studií. Požadavek na homogenitu souboru bude stále obtížněji splnitelný zejména vzhledem k rostoucímu množství známých faktorů, které mohou ovlivnit fenotypové projevy v zobrazovacích metodách. Samotné zvýšení počtu probandů díky možnému neutralizačnímu efektu heterogenit ve zkoumané skupině další pokrok v individuálnímu porozumění pacientovi nepřinese. Proto se zdá smysluplný spíše požadavek na konkrétnější a více specifické vyšetření, se zaměřením na rozdíly v expresi panické poruchy, genetickou predispozici, dětské formativní vlivy, události života, aktuální životní kontext, individuální kognitivně-emocionální styl a další.

Při výzkumu efektu psychoterapie bude potřeba významně zlepšit metodologickou konzistenci se zaměřením na řadu možných modifikujících faktorů. Pokroky v porozumění účinným faktorům terapie v kombinaci s biomarkery mohou vést k léčbě zohledňující individuální možnosti a potřeby pacienta.

Dle aktuálních znalostí bychom měli usilovat o snížení nehomogenit ve zkoumaném vzorku pacientů, standardizovat úkoly ve fMRI. Na druhé straně je potřeba se pokusit o maximalizaci záznamů modifikujících faktorů na straně pacientů kde je nelze omezit. Pro integraci biologických, psychologických a sociálních faktorů bude potřebný pokrok na všech úrovních, ale zejména psychologické faktory jsou výzkumně málo prověřeny. Porozumění individuálním faktorům, které modifikují symptomy a odpověď na terapii, může přispět k dalšímu pokroku od léčby panické poruchy směrem k léčbě pacienta.

7 Závěr

Předchozí studie zabývající se funkčním zobrazováním mozku popsaly rozdílné a často protichůdné aktivace u pacientů s panickou poruchou. Dosud nebyla publikována práce zabývající se predikcí odpovědi na léčbu pomocí KBT u chronifikovaných pacientů s panickou poruchou ve fMRI. V naší studii byli pacienti vyšetřeni a léčeni zvyklým způsobem a představovali reprezentativní vzorek pacientů v běžné klinické praxi.

Při srovnání nonrespondérů s respondéry jsme našli aktivační vzorec ve fMRI, který předpovídal nedostatečnou odpověď na psychotherapeutickou léčbu. U nonrespondérů byla zvýšená aktivace před léčbou nalezena v dorsolaterálním prefrontálním kortexu (DLPFC) oboustranně, levém orbitofrontálním kortexu (OFC), levém frontálním zrakovém poli (FEF), pravém parietálním lobulu a levé amygdale. BOLD fMRI signál koreloval se zlepšením ve stupnici BAI a CGI napříč jmenovanými oblastmi zájmu. Zvýšená aktivace DLPFC pravděpodobně souvisí se sníženou kognitivní kontrolou nad subkortikálními emočními regiony mozku, což vede k menší efektivitě léčby KBT. U pacientů s panickou poruchou jsme tak našli další biomarkery predikující nedostatečnou odpověď na KBT.

Heterogenita prediktorů terapeutické odpovědi klade do budoucna nové nároky na diagnostiku a doporučené postupy v léčbě úzkostných poruch. Neurobiologický pohled se nápadně blíží současným transdiagnostickým KBT postupům, které se zaměřují na společnou příčinu a léčbu úzkostných poruch. Lze předpokládat, že původní pohled na panickou poruchu jako jednotné onemocnění bude postupně hůře udržitelný a dojde k názorovému přiblížení mezi neurovědními a psychotherapeutickými teoriemi na kvalitativně nové úrovni. Mapování vysoce individuálních faktorů pacientovy osobní anamnézy a interakce jeho biologických faktorů s prostředím zůstávají výzvou pro budoucí výzkum.

8 Použitá literatura

ABBASS, Allan A., Sarah J. NOWOWEISKI, Denise BERNIER, Robert TARZWELL a Manfred E. BEUTEL, 2014. Review of psychodynamic psychotherapy neuroimaging studies. *Psychotherapy and Psychosomatics* [online]. roč. 83, č. 3, s. 142–147. ISSN 1423-0348. Dostupné z: doi:10.1159/000358841

ABBASSI, Ensie, Karima KAHLAOUI, Maximiliano A. WILSON a Yves JOANETTE, 2011. Processing the emotions in words: the complementary contributions of the left and right hemispheres. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* [online]. 9., roč. 11, č. 3, s. 372–385. ISSN 1531-135X. Dostupné z: doi:10.3758/s13415-011-0034-1

ADHIKARI, Avishek, 2014. Distributed circuits underlying anxiety. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* [online]. roč. 8, s. 112. ISSN 1662-5153. Dostupné z: doi:10.3389/fnbeh.2014.00112

ALLEN, Laura B., Kamila S. WHITE, David H. BARLOW, M. Katherine SHEAR, Jack M. GORMAN a Scott W. WOODS, 2010. Cognitive-Behavior Therapy (CBT) for Panic Disorder: Relationship of Anxiety and Depression Comorbidity with Treatment Outcome. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* [online]. 6., roč. 32, č. 2, s. 185–192. ISSN 0882-2689. Dostupné z: doi:10.1007/s10862-009-9151-3

ANDRISANO, Costanza, Alberto CHIESA a Alessandro SERRETTI, 2013. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology* [online]. 1., roč. 28, č. 1, s. 33–45. ISSN 1473-5857. Dostupné z: doi:10.1097/YIC.0b013e32835a5d2e

BALL, Tali M., Murray B. STEIN, Holly J. RAMSAWH, Laura CAMPBELL-SILLS a Martin P. PAULUS, 2014. Single-Subject Anxiety Treatment Outcome Prediction using Functional Neuroimaging. *Neuropsychopharmacology* [online]. 1.4., roč. 39, č. 5, s. 1254–1261 [vid. 12. březen 2015]. ISSN 0893-133X. Dostupné z: doi:10.1038/npp.2013.328

BALL, T. Manber, H. J. RAMSAWH, L. CAMPBELL-SILLS, M. P. PAULUS a M. B. STEIN, 2013. Prefrontal dysfunction during emotion regulation in generalized anxiety and panic disorders. *Psychological Medicine* [online]. 7., roč. 43, č. 7, s. 1475–1486. ISSN 1469-8978. Dostupné z: doi:10.1017/S0033291712002383

BANDELOW, Borwin, David S. BALDWIN a Peter ZWANZGER, 2013. Pharmacological treatment of panic disorder. *Modern Trends in Pharmacopsychiatry* [online]. roč. 29, s. 128–143. ISSN 1662-2685. Dostupné z: doi:10.1159/000351953

BANDELOW, Borwin, Kirsten BEHNKE, Sergio LENOIR, G. J. HENDRIKS, Tunc ALKIN, Claus GOEBEL a Cathryn M. CLARY, 2004. Sertraline versus paroxetine in

the treatment of panic disorder: an acute, double-blind noninferiority comparison. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 3., roč. 65, č. 3, s. 405–413. ISSN 0160-6689.

BANDELOW, Borwin a Eckart RÜTHER, 2004. Treatment-resistant panic disorder. *CNS spectrums*. 10., roč. 9, č. 10, s. 725–739. ISSN 1092-8529.

BANDETTINI, Peter A., 2012. Twenty years of functional MRI: the science and the stories. *NeuroImage* [online]. 15.8., roč. 62, č. 2, s. 575–588. ISSN 1095-9572. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2012.04.026

BARSAGLINI, Alessio, Giuseppe SARTORI, Stefania BENETTI, William PETTERSSON-YEO a Andrea MECHELLI, 2014. The effects of psychotherapy on brain function: A systematic and critical review. *Progress in Neurobiology* [online]. 3., roč. 114, s. 1–14 [vid. 20. leden 2015]. ISSN 0301-0082. Dostupné z: doi:10.1016/j.pneurobio.2013.10.006

BEAUREGARD, Mario, 2014. Functional neuroimaging studies of the effects of psychotherapy. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 3., roč. 16, č. 1, s. 75–81. ISSN 1958-5969.

BECK, Aaron T., 1988. Cognitive approaches to panic disorder: Theory and therapy. In: S. RACHMAN a J. D. MASER, ed. *Panic: Psychological perspectives*. Hillsdale, NJ, England: Lawrence Erlbaum Associates, Inc, s. 91–109. ISBN 0-8058-0091-3 (Paperback).

BECK, Aaron T., 1991. Cognitive therapy: A 30-year retrospective. *American Psychologist* [online]. roč. 46, č. 4, s. 368–375. ISSN 1935-990X(Electronic);0003-066X(Print). Dostupné z: doi:10.1037/0003-066X.46.4.368

BECK, Aaron T., Richard LAUDE a Michael BOHNERT, 1974. Ideational components of anxiety neurosis. *Archives of General Psychiatry* [online]. roč. 31, č. 3, s. 319–325. ISSN 1538-3636(Electronic);0003-990X(Print). Dostupné z: doi:10.1001/archpsyc.1974.01760150035005

BECK, A. T., N. EPSTEIN, G. BROWN a R. A. STEER, 1988. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 12., roč. 56, č. 6, s. 893–897. ISSN 0022-006X.

BECK, A. T., R. A. STEER, R. BALL a W. RANIERI, 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment* [online]. 12., roč. 67, č. 3, s. 588–597. ISSN 0022-3891. Dostupné z: doi:10.1207/s15327752jpa6703_13

BECKMANN, Christian F., Mark JENKINSON a Stephen M. SMITH, 2003. General multilevel linear modeling for group analysis in fMRI. *NeuroImage* [online]. 10., roč. 20, č. 2, s. 1052–1063. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/S1053-8119(03)00435-X

BELLIVEAU, J. W., D. N. KENNEDY, R. C. MCKINSTRY, B. R. BUCHBINDER, R. M. WEISSKOFF, M. S. COHEN, J. M. VEVEA, T. J. BRADY a B. R. ROSEN,

1991. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* [online]. 11.1., roč. 254, č. 5032, s. 716–719 [vid. 4. květen 2015]. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.1948051

BERKOWITZ, Rachel Lisa, Jeremy D. COPLAN, Dorothy P. REDDY a Jack M. GORMAN, 2007. The human dimension: how the prefrontal cortex modulates the subcortical fear response. *Reviews in the Neurosciences*. roč. 18, č. 3-4, s. 191–207. ISSN 0334-1763.

BEUTEL, Manfred E., Rudolf STARK, Hong PAN, David SILBERSWEIG a Sylvia DIETRICH, 2010. Changes of brain activation pre- post short-term psychodynamic inpatient psychotherapy: an fMRI study of panic disorder patients. *Psychiatry Research* [online]. 30.11., roč. 184, č. 2, s. 96–104. ISSN 0165-1781. Dostupné z: doi:10.1016/j.psychres.2010.06.005

BLACK, D. W., R. WESNER, W. BOWERS a J. GABEL, 1993. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1., roč. 50, č. 1, s. 44–50. ISSN 0003-990X.

BLAIR, R. J. R., 2010. Neuroimaging of Psychopathy and Antisocial Behavior: A Targeted Review. *Current psychiatry reports* [online]. 2., roč. 12, č. 1, s. 76–82 [vid. 7. duben 2015]. ISSN 1523-3812. Dostupné z: doi:10.1007/s11920-009-0086-x

BLAMIRE, A. M., S. OGAWA, K. UGURBIL, D. ROTHMAN, G. MCCARTHY, J. M. ELLERMANN, F. HYDER, Z. RATTNER a R. G. SHULMAN, 1992. Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 15.11., roč. 89, č. 22, s. 11069–11073. ISSN 0027-8424.

BOUTON, M. E., S. MINEKA a D. H. BARLOW, 2001. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychological Review*. 1., roč. 108, č. 1, s. 4–32. ISSN 0033-295X.

BREITHOLTZ, E., B. E. WESTLING a L. G. OST, 1998. Cognitions in generalized anxiety disorder and panic disorder patients. *Journal of Anxiety Disorders*. 12., roč. 12, č. 6, s. 567–577. ISSN 0887-6185.

BREMNER, J. Douglas, 2004. Brain imaging in anxiety disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 3., roč. 4, č. 2, s. 275–284. ISSN 1744-8360. Dostupné z: doi:10.1586/14737175.4.2.275

BROWN, T. A., L. A. CAMPBELL, C. L. LEHMAN, J. R. GRISHAM a R. B. MANCILL, 2001. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of Abnormal Psychology*. 11., roč. 110, č. 4, s. 585–599. ISSN 0021-843X.

BUCKNER, R. L., P. A. BANDETTINI, K. M. O’CRAVEN, R. L. SAVOY, S. E. PETERSEN, M. E. RAICHLE a B. R. ROSEN, 1996. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance

imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 10.12., roč. 93, č. 25, s. 14878–14883. ISSN 0027-8424.

BYSTRITSKY, A., D. PONTILLO, M. POWERS, F. W. SABB, M. G. CRASKE a S. Y. BOOKHEIMER, 2001. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport*. 21.12., roč. 12, č. 18, s. 3953–3957. ISSN 0959-4965.

CASEY, Leanne M., Tian P. S. OEI a Peter A. NEWCOMBE, 2004. An integrated cognitive model of panic disorder: the role of positive and negative cognitions. *Clinical Psychology Review* [online]. 9., roč. 24, č. 5, s. 529–555. ISSN 0272-7358. Dostupné z: doi:10.1016/j.cpr.2004.01.005

CLARK, D. M., P. M. SALKOVSKIS, L. G. OST, E. BREITHOLTZ, K. A. KOEHLER, B. E. WESTLING, A. JEAUVONS a M. GELDER, 1997. Misinterpretation of body sensations in panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 4., roč. 65, č. 2, s. 203–213. ISSN 0022-006X.

COLES, Meredith E. a Richard G. HEIMBERG, 2002. Memory biases in the anxiety disorders: current status. *Clinical Psychology Review*. 5., roč. 22, č. 4, s. 587–627. ISSN 0272-7358.

COPLAN, Jeremy D. a R. Bruce LYDIARD, 1998. Brain circuits in panic disorder. *Biological Psychiatry*. roč. 44, č. 12, s. 1264–1276.

DE CARVALHO, Marcele Regine, Gisele Pereira DIAS, Fiammetta COSCI, Valfrido Leão DE-MELO-NETO, Mário Cesar do Nascimento BEVILAQUA, Patricia Franca GARDINO a Antonio Egidio NARDI, 2010. Current findings of fMRI in panic disorder: contributions for the fear neurocircuitry and CBT effects. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. roč. 10, č. 2, s. 291–303 [vid. 23. leden 2015]. ISSN 1473-7175. Dostupné z: doi:10.1586/ern.09.161

DEL CASALE, Antonio, Daniele SERATA, Chiara RAPINESI, Georgios D. KOTZALIDIS, Gloria ANGELETTI, Roberto TATARELLI, Stefano FERRACUTI a Paolo GIRARDI, 2013. Structural neuroimaging in patients with panic disorder: findings and limitations of recent studies. *Psichiatria Danubina*. 6., roč. 25, č. 2, s. 108–114. ISSN 0353-5053.

DEMENESCU, L. R., R. KORTEKAAS, H. R. CREMERS, R. J. RENKEN, M. J. VAN TOL, N. J. A. VAN DER WEE, D. J. VELTMAN, J. A. DEN BOER, K. ROELOFS a A. ALEMAN, 2013. Amygdala activation and its functional connectivity during perception of emotional faces in social phobia and panic disorder. *Journal of Psychiatric Research* [online]. 8., roč. 47, č. 8, s. 1024–1031. ISSN 1879-1379. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpsychires.2013.03.020

DEMYTTENAERE, Koen, Ronny BRUFFAERTS, Jose POSADA-VILLA, Isabelle GASQUET, Viviane KOVESS, Jean Pierre LEPINE, Matthias C. ANGERMEYER, Sebastian BERNERT, Giovanni DE GIROLAMO, Pierluigi MOROSINI, Gabriella POLIDORI, Takehiko KIKKAWA, Norito KAWAKAMI, Yutaka ONO, Tadashi TAKESHIMA, Hidenori UDA, Elie G. KARAM, John A. FAYYAD, Aimee N.

KARAM, Zeina N. MNEIMNEH, Maria Elena MEDINA-MORA, Guilherme BORGES, Carmen LARA, Ron DE GRAAF, Johan ORMEL, Oye GUREJE, Yucun SHEN, Yueqin HUANG, Mingyuan ZHANG, Jordi ALONSO, Josep Maria HARO, Gemma VILAGUT, Evelyn J. BROMET, Semyon GLUZMAN, Charles WEBB, Ronald C. KESSLER, Kathleen R. MERIKANGAS, James C. ANTHONY, Michael R. VON KORFF, Philip S. WANG, Traolach S. BRUGHA, Sergio AGUILAR-GAXIOLA, Sing LEE, Steven HEERINGA, Beth-Ellen PENNELL, Alan M. ZASLAVSKY, T. Bedirhan USTUN, Somnath CHATTERJI a WHO WORLD MENTAL HEALTH SURVEY CONSORTIUM, 2004. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* [online]. 2.6., roč. 291, č. 21, s. 2581–2590. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.291.21.2581

DESIKAN, Rahul S., Florent SÉGONNE, Bruce FISCHL, Brian T. QUINN, Bradford C. DICKERSON, Deborah BLACKER, Randy L. BUCKNER, Anders M. DALE, R. Paul MAGUIRE, Bradley T. HYMAN, Marilyn S. ALBERT a Ronald J. KILLIANY, 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* [online]. 1.7., roč. 31, č. 3, s. 968–980. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021

DIEDRICHSEN, Jörn, Joshua H. BALSTERS, Jonathan FLAVELL, Emma CUSSANS a Narender RAMNANI, 2009. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage* [online]. 15.5., roč. 46, č. 1, s. 39–46. ISSN 1095-9572. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.045

DOMSCHKE, Katharina, Miriam BRAUN, Patricia OHRMANN, Thomas SUSLOW, Harald KUGEL, Jochen BAUER, Christa HOHOFF, Anette KERSTING, Almut ENGELIEN, Volker AROLT, Walter HEINDEL a Jürgen DECKERT, 2006. Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* [online]. 6., roč. 9, č. 3, s. 349–355. ISSN 1461-1457. Dostupné z: doi:10.1017/S1461145705005869

DOMSCHKE, Katharina, Patricia OHRMANN, Miriam BRAUN, Thomas SUSLOW, Jochen BAUER, Christa HOHOFF, Anette KERSTING, Almut ENGELIEN, Volker AROLT, Walter HEINDEL, Jürgen DECKERT a Harald KUGEL, 2008. Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [online]. 5., roč. 163, č. 1, s. 13–20 [vid. 4. únor 2015]. ISSN 09254927. Dostupné z: doi:10.1016/j.psychresns.2007.04.016

DONALDSON, David I., 2004. Parsing brain activity with fMRI and mixed designs: what kind of a state is neuroimaging in? *Trends in Neurosciences* [online]. 8., roč. 27, č. 8, s. 442–444. ISSN 0166-2236. Dostupné z: doi:10.1016/j.tins.2004.06.001

DONEGAN, N. H., C. A. SANISLOW, H. P. BLUMBERG, R. K. FULBRIGHT, C. LACADIE, P. SKUDLARSKI, J. C. GORE, I. R. OLSON, T. H. MCGLASHAN a B. E. WEXLER, 2003. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder:

implications for emotional dysregulation. *Biological psychiatry*. roč. 54, č. 11, s. 1284–1293.

DRESLER, Thomas, Catherine Hindi ATTAR, Carsten SPITZER, Bernd LÖWE, Jürgen DECKERT, Christian BÜCHEL, Ann-Christine EHLIS a Andreas J. FALLGATTER, 2012. Neural correlates of the emotional Stroop task in panic disorder patients: An event-related fMRI study. *Journal of Psychiatric Research* [online]. 12., roč. 46, č. 12, s. 1627–1634 [vid. 20. leden 2015]. ISSN 0022-3956. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpsychires.2012.09.004

DRESLER, Thomas, Anne GUHN, Sara TUPAK, Ann-Christine EHLIS, Martin HERRMANN, Andreas FALLGATTER, Jürgen DECKERT a Katharina DOMSCHKE, 2013. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *Journal of Neural Transmission* [online]. 1., roč. 120, č. 1, s. 3–29 [vid. 20. leden 2015]. ISSN 03009564. Dostupné z: doi:10.1007/s00702-012-0811-1

DRESLER, Thomas, Tim HAHN, Michael M. PLICHTA, Lena H. ERNST, Sara V. TUPAK, Ann-Christine EHLIS, Bodo WARRINGS, Jürgen DECKERT a Andreas J. FALLGATTER, 2011. Neural correlates of spontaneous panic attacks. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* [online]. 2., roč. 118, č. 2, s. 263–269. ISSN 1435-1463. Dostupné z: doi:10.1007/s00702-010-0540-2

ETKIN, Amit, Tobias EGNER a Raffael KALISCH, 2011. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* [online]. 2., roč. 15, č. 2, s. 85–93. ISSN 1879-307X. Dostupné z: doi:10.1016/j.tics.2010.11.004

FERRARI, Maria Cecília Freitas, Geraldo F. BUSATTO, Philip K. MCGUIRE a José Alexandre S. CRIPPA, 2008. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Revista Brasileira De Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)*. 9., roč. 30, č. 3, s. 251–264. ISSN 1516-4446.

FONZO, Gregory A., Holly J. RAMSAWH, Taru M. FLAGAN, Sarah G. SULLIVAN, Andrea LETAMENDI, Alan N. SIMMONS, Martin P. PAULUS a Murray B. STEIN, 2015. Common and disorder-specific neural responses to emotional faces in generalised anxiety, social anxiety and panic disorders. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* [online]. 8.1. ISSN 1472-1465. Dostupné z: doi:10.1192/bjp.bp.114.149880

FOX, P. T. a M. E. RAICHLE, 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2., roč. 83, č. 4, s. 1140–1144. ISSN 0027-8424.

FRAZIER, Jean A., Sufen CHIU, Janis L. BREEZE, Nikos MAKRIS, Nicholas LANGE, David N. KENNEDY, Martha R. HERBERT, Eileen K. BENT, Vamsi K. KONERU, Megan E. DIETERICH, Steven M. HODGE, Scott L. RAUCH, P. Ellen GRANT, Bruce M. COHEN, Larry J. SEIDMAN, Verne S. CAVINESS a Joseph BIEDERMAN, 2005. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*

[online]. 7., roč. 162, č. 7, s. 1256–1265. ISSN 0002-953X. Dostupné z: doi:10.1176/appi.ajp.162.7.1256

FREDRIKSON, Mats a Vanda FARIA, 2013. Neuroimaging in anxiety disorders. *Modern Trends in Pharmacopsychiatry* [online]. roč. 29, s. 47–66. ISSN 1662-2685. Dostupné z: doi:10.1159/000351938

FRIBORG, Oddgeir, Monica MARTINUSSEN, Sabine KAISER, Karl Tore OVERGÅRD a Jan H. ROSENVINGE, 2013. Comorbidity of personality disorders in anxiety disorders: a meta-analysis of 30 years of research. *Journal of Affective Disorders* [online]. 20.2., roč. 145, č. 2, s. 143–155. ISSN 1573-2517. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2012.07.004

FRISTON, K. J., A. P. HOLMES, J. B. POLINE, P. J. GRASBY, S. C. WILLIAMS, R. S. FRACKOWIAK a R. TURNER, 1995. Analysis of fMRI time-series revisited. *NeuroImage* [online]. 3., roč. 2, č. 1, s. 45–53. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1006/nimg.1995.1007

GIBBONS, Mary Beth Connolly, Paul CRITS-CHRISTOPH a Bridget HEARON, 2008. The empirical status of psychodynamic therapies. *Annual Review of Clinical Psychology* [online]. roč. 4, s. 93–108. ISSN 1548-5943. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141252

GOORDEN, Maartje, Anna MUNTINGH, Harm VAN MARWIJK, Philip SPINHOVEN, Herman ADÈR, Anton VAN BALKOM, Christina VAN DER FELTZ-CORNELIS a Leona HAKKAART-VAN ROIJEN, 2014. Cost utility analysis of a collaborative stepped care intervention for panic and generalized anxiety disorders in primary care. *Journal of Psychosomatic Research* [online]. 7., roč. 77, č. 1, s. 57–63. ISSN 1879-1360. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpsychores.2014.04.005

GOOSSENS, Liesbet, Nicole LEIBOLD, Ronald PEETERS, Gabriel ESQUIVEL, Inge KNUTS, Walter BACKES, Machteld MARCELIS, Paul HOFMAN, Eric GRIEZ a Koen SCHRUERS, 2014. Brainstem response to hypercapnia: a symptom provocation study into the pathophysiology of panic disorder. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* [online]. 5., roč. 28, č. 5, s. 449–456. ISSN 1461-7285. Dostupné z: doi:10.1177/0269881114527363

GORMAN, Jack M., Justine M. KENT, Gregory M. SULLIVAN a Jeremy D. COPLAN, 2004. Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *FOCUS* [online]. roč. 2, č. 3, s. 426–439 [vid. 18. duben 2015]. ISSN 1541-4094. Dostupné z: doi:10.1176/foc.2.3.426

GORMAN, J. M., J. M. KENT, G. M. SULLIVAN a J. D. COPLAN, 2000. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *The American Journal of Psychiatry*. 4., roč. 157, č. 4, s. 493–505. ISSN 0002-953X.

GORMAN, J. M., M. R. LIEBOWITZ, A. J. FYER a J. STEIN, 1989. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2., roč. 146, č. 2, s. 148–161. ISSN 0002-953X.

GOULD, Robert A., Michael W. OTT a Mark H. POLLACK, 1995. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clinical Psychology Review* [online]. roč. 15, č. 8, s. 819–844 [vid. 18. duben 2015]. ISSN 0272-7358. Dostupné z: doi:10.1016/0272-7358(95)00048-8

GRABNER, Günther, Andrew L. JANKE, Marc M. BUDGE, David SMITH, Jens PRUESSNER a D. Louis COLLINS, 2006. Symmetric atlas and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults. *Medical image computing and computer-assisted intervention: MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. roč. 9, č. Pt 2, s. 58–66.

GRANT, Bridget F., Deborah S. HASIN, Frederick S. STINSON, Deborah A. DAWSON, Rise B. GOLDSTEIN, Sharon SMITH, Boji HUANG a Tulshi D. SAHA, 2006. The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 3., roč. 67, č. 3, s. 363–374. ISSN 0160-6689.

GRIMM, Simone, Johannes BECK, Daniel SCHUEPBACH, Daniel HELL, Peter BOESIGER, Felix BERMPOHL, Ludwig NIEHAUS, Heinz BOEKER a Georg NORTHOFF, 2008. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological Psychiatry* [online]. 15.2., roč. 63, č. 4, s. 369–376. ISSN 1873-2402. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopsych.2007.05.033

GROSBRAS, Marie-Hélène a Tomás PAUS, 2003. Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field facilitates visual awareness. *The European Journal of Neuroscience*. 12., roč. 18, č. 11, s. 3121–3126. ISSN 0953-816X.

GUY, William, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH (U.S.), PSYCHOPHARMACOLOGY RESEARCH BRANCH a EARLY CLINICAL DRUG EVALUATION PROGRAM, 1976. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.

HAHN, Tim, Tilo KIRCHER, Benjamin STRAUBE, Hans-Ulrich WITTCHEN, Carsten KONRAD, Andreas STRÖHLE, André WITTMANN, Bettina PFLEIDERER, Andreas REIF, Volker AROLT a Ulrike LUEKEN, 2015. Predicting treatment response to cognitive behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia by integrating local neural information. *JAMA psychiatry* [online]. 1.1., roč. 72, č. 1, s. 68–74. ISSN 2168-6238. Dostupné z: doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1741

HEISER, Marc, Marco IACOBONI, Fumiko MAEDA, Jake MARCUS a John C. MAZZIOTTA, 2003. The essential role of Broca's area in imitation. *European Journal of Neuroscience* [online]. 1.3., roč. 17, č. 5, s. 1123–1128 [vid. 12. března 2015]. ISSN 1460-9568. Dostupné z: doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02530.x

HIBBERT, G. A., 1984. Ideational components of anxiety: their origin and content. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 6., roč. 144, s. 618–624. ISSN 0007-1250.

HOFER, Alex, Christian M. SIEDENTOPF, Anja ISCHEBECK, Maria A. RETTENBACHER, Michael VERIUS, Stephan FELBER a W. WOLFGANG FLEISCHHACKER, 2007. Sex differences in brain activation patterns during processing of positively and negatively valenced emotional words. *Psychological Medicine* [online]. 1., roč. 37, č. 1, s. 109–119. ISSN 0033-2917. Dostupné z: doi:10.1017/S0033291706008919

HOGUE, R. D., J. ATKINSON, B. GILL, G. R. CRELIER, S. MARRETT a G. B. PIKE, 1999. Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 3.8., roč. 96, č. 16, s. 9403–9408. ISSN 0027-8424.

CHECHKO, Natalya, Renate WEHRLE, Angelika ERHARDT, Florian HOLSBOER, Michael CZISCH a Philipp G. SÄMANN, 2009. Unstable prefrontal response to emotional conflict and activation of lower limbic structures and brainstem in remitted panic disorder. *PloS One* [online]. roč. 4, č. 5, s. e5537. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0005537

JAMES, Anthony C., Georgina JAMES, Felicity A. COWDREY, Angela SOLER a Aislinn CHOKE, 2015. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. roč. 2, s. CD004690. ISSN 1469-493X. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD004690.pub4

JEFFERSON, J. W., 1997. Antidepressants in panic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. roč. 58 Suppl 2, s. 20–24; discussion 24–25. ISSN 0160-6689.

JENKINSON, Mark, Peter BANNISTER, Michael BRADY a Stephen SMITH, 2002. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*. 10., roč. 17, č. 2, s. 825–841. ISSN 1053-8119.

JENKINSON, M. a S. SMITH, 2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*. 6., roč. 5, č. 2, s. 143–156. ISSN 1361-8415.

JEZZARD, P. a R. S. BALABAN, 1995. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 7., roč. 34, č. 1, s. 65–73. ISSN 0740-3194.

KAISER, Anelis, Esther KUENZLI, Daniela ZAPPATORE a Cordula NITSCH, 2007. On females' lateral and males' bilateral activation during language production: a fMRI study. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology* [online]. 2., roč. 63, č. 2, s. 192–198. ISSN 0167-8760. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpsycho.2006.03.008

KATON, Wayne, Joan RUSSO, Cathy SHERBOURNE, Murray B. STEIN, Michelle CRASKE, Ming-Yu FAN a Peter ROY-BYRNE, 2006. Incremental cost-effectiveness of a collaborative care intervention for panic disorder. *Psychological Medicine* [online]. 3., roč. null, č. 03, s. 353–363 [vid. 18. duben 2015]. ISSN 1469-8978. Dostupné z: doi:10.1017/S0033291705006896

KATON WJ, ROY-BYRNE P, RUSSO J a COWLEY D, 2002. COst-effectiveness and cost offset of a collaborative care intervention for primary care patients with panic disorder. *Archives of General Psychiatry* [online]. 1.12., roč. 59, č. 12, s. 1098–1104 [vid. 18. duben 2015]. ISSN 0003-990X. Dostupné z: doi:10.1001/archpsyc.59.12.1098

KESSLER, R. C., K. A. MCGONAGLE, S. ZHAO, C. B. NELSON, M. HUGHES, S. ESHLEMAN, H. U. WITTCHEN a K. S. KENDLER, 1994. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*. 1., roč. 51, č. 1, s. 8–19. ISSN 0003-990X.

KESSLER, Ronald C., Patricia BERGLUND, Olga DEMLER, Robert JIN, Kathleen R. MERIKANGAS a Ellen E. WALTERS, 2005a. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* [online]. 6., roč. 62, č. 6, s. 593–602. ISSN 0003-990X. Dostupné z: doi:10.1001/archpsyc.62.6.593

KESSLER, Ronald C., Wai Tat CHIU, Olga DEMLER, Kathleen R. MERIKANGAS a Ellen E. WALTERS, 2005b. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* [online]. 6., roč. 62, č. 6, s. 617–627. ISSN 0003-990X. Dostupné z: doi:10.1001/archpsyc.62.6.617

KESSLER, Ronald C., Wai Tat CHIU, Robert JIN, Ayelet Meron RUSCIO, Katherine SHEAR a Ellen E. WALTERS, 2006. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* [online]. 4., roč. 63, č. 4, s. 415–424. ISSN 0003-990X. Dostupné z: doi:10.1001/archpsyc.63.4.415

KILLGORE, William D. S., Jennifer C. BRITTON, Zachary J. SCHWAB, Lauren M. PRICE, Melissa R. WEINER, Andrea L. GOLD, Isabelle M. ROSSO, Naomi M. SIMON, Mark H. POLLACK a Scott L. RAUCH, 2014. Cortico-limbic responses to masked affective faces across ptsd, panic disorder, and specific phobia. *Depression and Anxiety* [online]. 2., roč. 31, č. 2, s. 150–159. ISSN 1520-6394. Dostupné z: doi:10.1002/da.22156

KIRCHER, Tilo, Volker AROLT, Andreas JANSEN, Martin PYKA, Isabelle REINHARDT, Thilo KELLERMANN, Carsten KONRAD, Ulrike LUEKEN, Andrew T. GLOSTER, Alexander L. GERLACH, Andreas STRÖHLE, André WITTMANN, Bettina PFLEIDERER, Hans-Ulrich WITTCHEN a Benjamin STRAUBE, 2013. Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder. *Biological Psychiatry* [online]. 1.1., roč. 73, č. 1, s. 93–101. ISSN 1873-2402. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopsych.2012.07.026

KRINGELBACH, Morten L., 2005. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience* [online]. 9., roč. 6, č. 9, s. 691–702 [vid. 15. březem 2015]. ISSN 1471-003X. Dostupné z: doi:10.1038/nrn1747

KWONG, K. K., J. W. BELLIVEAU, D. A. CHESLER, I. E. GOLDBERG, R. M. WEISSKOFF, B. P. PONCELET, D. N. KENNEDY, B. E. HOPPEL, M. S. COHEN a R. TURNER, 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 15.6., roč. 89, č. 12, s. 5675–5679 [vid. 25. duben 2015]. ISSN 0027-8424, 1091-6490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.89.12.5675

LANGE, Kezia, Leanne M. WILLIAMS, Andrew W. YOUNG, Edward T. BULLMORE, Michael J. BRAMMER, Steven C. R. WILLIAMS, Jeffrey A. GRAY a Mary L. PHILLIPS, 2003. Task instructions modulate neural responses to fearful facial expressions. *Biological Psychiatry*. 1.2., roč. 53, č. 3, s. 226–232. ISSN 0006-3223.

LEICHSENDRING, Falk, 2005. Are psychodynamic and psychoanalytic therapies effective?: A review of empirical data. *The International Journal of Psycho-Analysis*. 6., roč. 86, č. Pt 3, s. 841–868. ISSN 0020-7578.

LIKHTIK, Ekaterina a Rony PAZ, 2015. Amygdala-prefrontal interactions in (mal)adaptive learning. *Trends in Neurosciences* [online]. 3., roč. 38, č. 3, s. 158–166. ISSN 1878-108X. Dostupné z: doi:10.1016/j.tins.2014.12.007

LINDEN, D. E. J., 2006. How psychotherapy changes the brain--the contribution of functional neuroimaging. *Molecular Psychiatry* [online]. 6., roč. 11, č. 6, s. 528–538. ISSN 1359-4184. Dostupné z: doi:10.1038/sj.mp.4001816

LOGOTHETIS, Nikos K., 2008. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* [online]. roč. 453, č. 7197, s. 869–878 [vid. 6. duben 2015]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature06976

LOGOTHETIS, Nikos K., Jon PAULS, Mark AUGATH, Torsten TRINATH a Axel OELTERMANN, 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* [online]. roč. 412, č. 6843, s. 150–157 [vid. 25. duben 2015]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/35084005

LUEKEN, Ulrike, Markus MUEHLHAN, Hans-Ulrich WITTCHE, Thilo KELLERMANN, Isabelle REINHARDT, Carsten KONRAD, Thomas LANG, André WITTMANN, Andreas STRÖHLE, Alexander L. GERLACH, Adrianna EWERT a Tilo KIRCHER, 2011. (Don't) panic in the scanner! How panic patients with agoraphobia experience a functional magnetic resonance imaging session. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* [online]. 7., roč. 21, č. 7, s. 516–525. ISSN 1873-7862. Dostupné z: doi:10.1016/j.euroneuro.2010.12.002

LUEKEN, Ulrike, Benjamin STRAUBE, Carsten KONRAD, Hans-Ulrich WITTCHE, Andreas STRÖHLE, André WITTMANN, Bettina PFLEIDERER, Christina UHLMANN, Volker AROLT, Andreas JANSEN a Tilo KIRCHER, 2013.

Neural Substrates of Treatment Response to Cognitive-Behavioral Therapy in Panic Disorder With Agoraphobia. *American Journal of Psychiatry* [online]. 1.11., roč. 170, č. 11, s. 1345–1355 [vid. 20. leden 2015]. ISSN 0002-953X. Dostupné z: doi:10.1176/appi.ajp.2013.12111484

LUEKEN, Ulrike, Benjamin STRAUBE, Hans-Ulrich WITTCHEN, Carsten KONRAD, Andreas STRÖHLE, André WITTMANN, Bettina PFLEIDERER, Volker AROLT, Tilo KIRCHER, Jürgen DECKERT a Andreas REIF, 2015. Therapygenetics: anterior cingulate cortex-amygdala coupling is associated with 5-HTTLPR and treatment response in panic disorder with agoraphobia. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* [online]. 1., roč. 122, č. 1, s. 135–144. ISSN 1435-1463. Dostupné z: doi:10.1007/s00702-014-1311-2

LUEKEN, U., B. STRAUBE, I. REINHARDT, N. I. MASLOWSKI, H.-U. WITTCHEN, A. STRÖHLE, A. WITTMANN, B. PFLEIDERER, C. KONRAD, A. EWERT, C. UHLMANN, V. AROLT, A. JANSEN a T. KIRCHER, 2014. Altered top-down and bottom-up processing of fear conditioning in panic disorder with agoraphobia. *Psychological Medicine* [online]. 1., roč. 44, č. 2, s. 381–394. ISSN 1469-8978. Dostupné z: doi:10.1017/S0033291713000792

LUNDH, L. G., S. CZYZYKOW a L. G. OST, 1997. Explicit and implicit memory bias in panic disorder with agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy*. 11., roč. 35, č. 11, s. 1003–1014. ISSN 0005-7967.

MADDOCK, Richard J, Michael H BUONOCORE, Shawn J KILE a Amy S GARRETT, 2003. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport* [online]. 3.3., roč. 14, č. 3, s. 325–328. ISSN 0959-4965. Dostupné z: doi:10.1097/01.wnr.0000059776.23521.25

MADDOCK, R. J. a M. H. BUONOCORE, 1997. Activation of left posterior cingulate gyrus by the auditory presentation of threat-related words: an fMRI study. *Psychiatry Research*. 8.8., roč. 75, č. 1, s. 1–14. ISSN 0165-1781.

MADDOCK, R. J. a C. S. CARTER, 1991. Hyperventilation-induced panic attacks in panic disorder with agoraphobia. *Biological Psychiatry*. 1.5., roč. 29, č. 9, s. 843–854. ISSN 0006-3223.

MAGNOTTA, Vincent A., Casey P. JOHNSON, Robin FOLLMER a John A. WEMMIE, 2014. Functional t1p imaging in panic disorder. *Biological Psychiatry* [online]. 1.6., roč. 75, č. 11, s. 884–891. ISSN 1873-2402. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopsych.2013.09.008

MAIDENBERG, Emanuel, Edith CHEN, Michelle CRASKE, Paul BOHN a Alexander BYSTRITSKY, 1996. Specificity of attentional bias in panic disorder and social phobia. *Journal of Anxiety Disorders* [online]. 11., roč. 10, č. 6, s. 529–541 [vid. 12. březen 2015]. ISSN 0887-6185. Dostupné z: doi:10.1016/S0887-6185(96)00028-X

MARCHAND, William R., James N. LEE, Lindsey HEALY, John W. THATCHER, Esther RASHKIN, Jennifer STARR a Ed HSU, 2009. An fMRI motor activation

paradigm demonstrates abnormalities of putamen activation in females with panic disorder. *Journal of Affective Disorders* [online]. 7., roč. 116, č. 1-2, s. 121–125. ISSN 1573-2517. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2008.10.026

MARKOWITZ, John C., Joshua LIPSITZ a Barbara L. MILROD, 2014. Critical review of outcome research on interpersonal psychotherapy for anxiety disorders. *Depression and Anxiety* [online]. 4., roč. 31, č. 4, s. 316–325. ISSN 1520-6394. Dostupné z: doi:10.1002/da.22238

MATTHEWS, P. M., G. D. HONEY a E. T. BULLMORE, 2006. Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nature Reviews Neuroscience*. roč. 7, č. 9, s. 732–744.

MILAD, Mohammed R. a Scott L. RAUCH, 2007. The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 12., roč. 1121, s. 546–561. ISSN 0077-8923. Dostupné z: doi:10.1196/annals.1401.006

MIOTTO, Eliane C., Cary R. SAVAGE, Jonathan J. EVANS, Barbara A. WILSON, M. G. M. MARTINS, Suzan IAKI a Edson AMARO, 2006. Bilateral activation of the prefrontal cortex after strategic semantic cognitive training. *Human Brain Mapping* [online]. 4., roč. 27, č. 4, s. 288–295. ISSN 1065-9471. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.20184

MITCHELL, Amy E., Geoffrey L. DICKENS a Marco M. PICCHIONI, 2014. Facial emotion processing in borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review* [online]. 6., roč. 24, č. 2, s. 166–184. ISSN 1573-6660. Dostupné z: doi:10.1007/s11065-014-9254-9

MORIN, Alain a Jayson MICHAUD, 2007. Self-awareness and the left inferior frontal gyrus: Inner speech use during self-related processing. *Brain Research Bulletin* [online]. 1.11., roč. 74, č. 6, s. 387–396 [vid. 12. březem 2015]. ISSN 0361-9230. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainresbull.2007.06.013

NISHITANI, Nobuyuki, Martin SCHÜRMAN, Katrin AMUNTS a Riitta HARI, 2005. Broca's region: from action to language. *Physiology (Bethesda, Md.)* [online]. 2., roč. 20, s. 60–69. ISSN 1548-9213. Dostupné z: doi:10.1152/physiol.00043.2004

NORTON, Peter J. a Laura M. PHILIPP, 2008. Transdiagnostic approaches to the treatment of anxiety disorders: A quantitative review. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* [online]. roč. 45, č. 2, s. 214–226. ISSN 1939-1536(Electronic);0033-3204(Print). Dostupné z: doi:10.1037/0033-3204.45.2.214

NORTON, Peter J. a Esther C. PRICE, 2007. A meta-analytic review of adult cognitive-behavioral treatment outcome across the anxiety disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease* [online]. 6., roč. 195, č. 6, s. 521–531. ISSN 0022-3018. Dostupné z: doi:10.1097/01.nmd.0000253843.70149.9a

- OGAWA, S., T. M. LEE, A. R. KAY a D. W. TANK, 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 12.1., roč. 87, č. 24, s. 9868–9872. ISSN 0027-8424, 1091-6490.
- OHRMANN, Patricia, Anya PEDERSEN, Miriam BRAUN, Jochen BAUER, Harald KUGEL, Anette KERSTING, Katharina DOMSCHKE, Jürgen DECKERT a Thomas SUSLOW, 2010. Effect of gender on processing threat-related stimuli in patients with panic disorder: sex does matter. *Depression and Anxiety* [online]. roč. 27, č. 11, s. 1034–1043 [vid. 20. leden 2015]. ISSN 1520-6394. Dostupné z: doi:10.1002/da.20721
- OLDFIELD, R. C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 3., roč. 9, č. 1, s. 97–113. ISSN 0028-3932.
- OTTAVIANI, Cristina, Daniela CEVOLANI, Valeria NUCIFORA, Rosita BORLIMI, Raffaele AGATI, Marco LEONARDI, Giovanni DE PLATO a Gianni BRIGHETTI, 2012. Amygdala responses to masked and low spatial frequency fearful faces: a preliminary fMRI study in panic disorder. *Psychiatry Research* [online]. 9., roč. 203, č. 2-3, s. 159–165. ISSN 1872-7123. Dostupné z: doi:10.1016/j.psychres.2011.12.010
- OTTE, Christian, 2011. Cognitive behavioral therapy in anxiety disorders: current state of the evidence. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. roč. 13, č. 4, s. 413–421. ISSN 1294-8322.
- OTTO, W. Michael a H. Mark POLLACK, 2009. *Stopping anxiety medication (Therapist guide)*. 2nd vyd. New York: Oxford University Press. ISBN 9780195338553.
- OUGRIN, Dennis, 2011. Efficacy of exposure versus cognitive therapy in anxiety disorders: systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry* [online]. roč. 11, s. 200. ISSN 1471-244X. Dostupné z: doi:10.1186/1471-244X-11-200
- PAULING, L., 1977. Magnetic properties and structure of oxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 7.1., roč. 74, č. 7, s. 2612–2613. ISSN 0027-8424, 1091-6490.
- PETROWSKI, Katja, Gloria WINTERMANN, Michael N. SMOLKA, Thomas HUEBNER a Markus DONIX, 2014. The neural representation of emotionally neutral faces and places in patients with panic disorder with agoraphobia. *Journal of Affective Disorders* [online]. 1., roč. 152-154, s. 454–461. ISSN 1573-2517. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2013.10.016
- PFLEIDERER, Bettina, Sariye ZINKIRCIRAN, Volker AROLT, Walter HEINDEL, Juergen DECKERT a Katharina DOMSCHKE, 2007. fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* [online]. roč. 8, č. 4, s. 269–272. ISSN 1562-2975. Dostupné z: doi:10.1080/15622970701216673

PILLAY, Srinivasan S., Staci A. GRUBER, Jadwiga ROGOWSKA, Norah SIMPSON a Deborah A. YURGELUN-TODD, 2006. fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulate gyrus-amygdala connection. *Journal of Affective Disorders* [online]. 8., roč. 94, č. 1-3, s. 173–181. ISSN 0165-0327. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2006.04.007

PILLAY, Srinivasan S., Jadwiga ROGOWSKA, Staci A. GRUBER, Norah SIMPSON a Deborah A. YURGELUN-TODD, 2007. Recognition of happy facial affect in panic disorder: An fMRI study. *Journal of Anxiety Disorders* [online]. roč. 21, č. 3, s. 381–393 [vid. 20. leden 2015]. ISSN 0887-6185. Dostupné z: doi:10.1016/j.janxdis.2006.04.001

POLLACK, M. H., M. H. RAPAPORT, C. M. CLARY, J. MARDEKIAN a R. WOLKOW, 2000. Sertraline treatment of panic disorder: response in patients at risk for poor outcome. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 12., roč. 61, č. 12, s. 922–927. ISSN 0160-6689.

POSSE, S., U. OLTHOFF, M. WECKESSER, L. JÄNCKE, H. W. MÜLLER-GÄRTNER a S. R. DAGER, 1997. Regional dynamic signal changes during controlled hyperventilation assessed with blood oxygen level-dependent functional MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 10.1., roč. 18, č. 9, s. 1763–1770. ISSN 0195-6108, 1936-959X.

POULTON, Richie a Ross G. MENZIES, 2002. Non-associative fear acquisition: a review of the evidence from retrospective and longitudinal research. *Behaviour Research and Therapy* [online]. roč. 40, č. 2, s. 127–149 [vid. 9. květen 2015]. ISSN 0005-7967. Dostupné z: doi:10.1016/S0005-7967(01)00045-6

PTAK, Radek, 2012. The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* [online]. 10., roč. 18, č. 5, s. 502–515. ISSN 1089-4098. Dostupné z: doi:10.1177/1073858411409051

REINECKE, Andrea, Kai THILO, Nicola FILIPPINI, Alison CROFT a Catherine J. HARMER, 2014. Predicting rapid response to cognitive-behavioural treatment for panic disorder: the role of hippocampus, insula, and dorsolateral prefrontal cortex. *Behaviour Research and Therapy* [online]. 11., roč. 62, s. 120–128. ISSN 1873-622X. Dostupné z: doi:10.1016/j.brat.2014.07.017

REISS, Steven, 1991. Expectancy model of fear, anxiety, and panic. *Clinical Psychology Review* [online]. roč. 11, č. 2, s. 141–153 [vid. 9. květen 2015]. ISSN 0272-7358. Dostupné z: doi:10.1016/0272-7358(91)90092-9

RIEF, W., S. TRENKAMP, C. AUER a M. M. FICHTER, 2000. Cognitive behavior therapy in panic disorder and comorbid major depression. A naturalistic study. *Psychotherapy and Psychosomatics* [online]. 4., roč. 69, č. 2, s. 70–78. ISSN 0033-3190. Dostupné z: doi:12369

- RODRIGUES, Helga, Ivan FIGUEIRA, Raquel GONÇALVES, Mauro MENDLOWICZ, Tânia MACEDO a Paula VENTURA, 2011. CBT for pharmacotherapy non-remitters--a systematic review of a next-step strategy. *Journal of Affective Disorders* [online]. 3., roč. 129, č. 1-3, s. 219–228. ISSN 1573-2517. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2010.08.025
- ROFFMAN, Joshua L., Carl D. MARCI, Debra M. GLICK, Darin D. DOUGHERTY a Scott L. RAUCH, 2005. Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychological Medicine* [online]. 10., roč. 35, č. 10, s. 1385–1398. ISSN 0033-2917. Dostupné z: doi:10.1017/S0033291705005064
- ROY, C. S. a C. S. SHERRINGTON, 1890. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of Physiology* [online]. 1.1., roč. 11, č. 1-2, s. 85–158 [vid. 4. květen 2015]. ISSN 1469-7793. Dostupné z: doi:10.1113/jphysiol.1890.sp000321
- SALKOVSKIS, Paul M., 1997. *Frontiers of Cognitive Therapy*. B.m.: Guilford Press. ISBN 9781572301139.
- SALKOVSKIS, P. M., D. M. CLARK, A. HACKMANN, A. WELLS a M. G. GELDER, 1999. An experimental investigation of the role of safety-seeking behaviours in the maintenance of panic disorder with agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy*. 6., roč. 37, č. 6, s. 559–574. ISSN 0005-7967.
- SHEEHAN, D. V., Y. LECRUBIER, K. H. SHEEHAN, P. AMORIM, J. JANAVS, E. WEILLER, T. HERGUETA, R. BAKER a G. C. DUNBAR, 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*. roč. 59 Suppl 20, s. 22–33;quiz 34–57. ISSN 0160-6689.
- SCHMIDT, Norman B., Thomas E. Joiner JR, Jeffery E. YOUNG a Michael J. TELCH, 1995. The schema questionnaire: Investigation of psychometric properties and the hierarchical structure of a measure of maladaptive schemas. *Cognitive Therapy and Research* [online]. 1.6., roč. 19, č. 3, s. 295–321 [vid. 6. duben 2015]. ISSN 0147-5916, 1573-2819. Dostupné z: doi:10.1007/BF02230402
- SCHNEIDER, Rebecca L., Joanna J. ARCH a Kate B. WOLITZKY-TAYLOR, 2015. The state of personalized treatment for anxiety disorders: A systematic review of treatment moderators. *Clinical Psychology Review* [online]. 11.3., roč. 38, s. 39–54. ISSN 1873-7811. Dostupné z: doi:10.1016/j.cpr.2015.02.004
- SCHOENBAUM, Geoffrey, Yuji TAKAHASHI, Tzu-Lan LIU a Michael A. MCDANNALD, 2011. Does the orbitofrontal cortex signal value? *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 1.12., roč. 1239, č. 1, s. 87–99 [vid. 15. březen 2015]. ISSN 1749-6632. Dostupné z: doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06210.x
- SIMON, Olivier, Jean-François MANGIN, Laurent COHEN, Denis LE BIHAN a Stanislas DEHAENE, 2002. Topographical Layout of Hand, Eye, Calculation, and Language-Related Areas in the Human Parietal Lobe. *Neuron* [online]. 31.1., roč. 33, č.

3, s. 475–487 [vid. 6. březen 2015]. ISSN 0896-6273. Dostupné z: doi:10.1016/S0896-6273(02)00575-5

SMITH, Stephen M., 2002. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* [online]. 11., roč. 17, č. 3, s. 143–155. ISSN 1065-9471. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.10062

SMITH, Stephen M., Mark JENKINSON, Mark W. WOOLRICH, Christian F. BECKMANN, Timothy E. J. BEHRENS, Heidi JOHANSEN-BERG, Peter R. BANNISTER, Marilena DE LUCA, Ivana DROBNJAK, David E. FLITNEY, Rami K. NIAZY, James SAUNDERS, John VICKERS, Yongyue ZHANG, Nicola DE STEFANO, J. Michael BRADY a Paul M. MATTHEWS, 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* [online]. roč. 23 Suppl 1, s. S208–219. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051

SPIEGELHALDER, Kai, Magdolna HORNYAK, Simon David KYLE, Dominik PAUL, Jens BLECHERT, Erich SEIFRITZ, Jürgen HENNIG, Ludger TEBARTZ VAN ELST, Dieter RIEMANN a Bernd FEIGE, 2009. Cerebral correlates of heart rate variations during a spontaneous panic attack in the fMRI scanner. *Neurocase* [online]. 12., roč. 15, č. 6, s. 527–534. ISSN 1465-3656. Dostupné z: doi:10.1080/13554790903066909

STEHLING, M. K., R. TURNER a P. MANSFIELD, 1991. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science (New York, N.Y.)*. 4.10., roč. 254, č. 5028, s. 43–50. ISSN 0036-8075.

STRAUBE, Benjamin, Ulrike LUEKEN, Andreas JANSEN, Carsten KONRAD, Andrew T. GLOSTER, Alexander L. GERLACH, Andreas STRÖHLE, André WITTMANN, Bettina PFLEIDERER, Siegfried GAUGGEL, Ulrich WITTCHEN, Volker AROLT a Tilo KIRCHER, 2014a. Neural correlates of procedural variants in cognitive-behavioral therapy: a randomized, controlled multicenter FMRI study. *Psychotherapy and Psychosomatics* [online]. roč. 83, č. 4, s. 222–233. ISSN 1423-0348. Dostupné z: doi:10.1159/000359955

STRAUBE, B., A. REIF, J. RICHTER, U. LUEKEN, H. WEBER, V. AROLT, A. JANSEN, P. ZWANZGER, K. DOMSCHKE, P. PAULI, C. KONRAD, A. L. GERLACH, T. LANG, T. FYDRICH, G. W. ALPERS, A. STRÖHLE, A. WITTMANN, B. PFLEIDERER, H.-U. WITTCHEN, A. HAMM, J. DECKERT a T. KIRCHER, 2014b. The functional -1019C/G HTR1A polymorphism and mechanisms of fear. *Translational Psychiatry* [online]. roč. 4, s. e490. ISSN 2158-3188. Dostupné z: doi:10.1038/tp.2014.130

TALAIRACH, J a P TOURNOUX, 1988. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. B.m.: Thieme.

TAMBER-ROSENAU, Benjamin J., Michael ESTERMAN, Yu-Chin CHIU a Steven YANTIS, 2011. Cortical mechanisms of cognitive control for shifting attention in vision

and working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* [online]. 10., roč. 23, č. 10, s. 2905–2919. ISSN 1530-8898. Dostupné z: doi:10.1162/jocn.2011.21608

TANABE, Jody, David MILLER, Jason TREGELLAS, Robert FREEDMAN a Francois G. MEYER, 2002. Comparison of Detrending Methods for Optimal fMRI Preprocessing. *NeuroImage* [online]. 4., roč. 15, č. 4, s. 902–907 [vid. 4. květen 2015]. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1006/nimg.2002.1053

TELCH, M. J., J. A. LUCAS a P. NELSON, 1989. Nonclinical panic in college students: an investigation of prevalence and symptomatology. *Journal of Abnormal Psychology*. 8., roč. 98, č. 3, s. 300–306. ISSN 0021-843X.

TODD, Nick, Oliver JOSEPHS, Martina F. CALLAGHAN, Antoine LUTTI a Nikolaus WEISKOPF, 2015. Prospective motion correction of 3D echo-planar imaging data for functional MRI using optical tracking. *NeuroImage* [online]. 14.3., roč. 113, s. 1–12. ISSN 1095-9572. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2015.03.013

TSAO, J. C., M. R. LEWIN a M. G. CRASKE, 1998. The effects of cognitive-behavior therapy for panic disorder on comorbid conditions. *Journal of Anxiety Disorders*. 8., roč. 12, č. 4, s. 357–371. ISSN 0887-6185.

TUESCHER, Oliver, Xenia PROTOPOPESCU, Hong PAN, Marylene CLOITRE, Tracy BUTLER, Martin GOLDSTEIN, James C. ROOT, Almut ENGELIEN, Daniella FURMAN, Michael SILVERMAN, Yihong YANG, Jack GORMAN, Joseph LEDOUX, David SILBERSWEIG a Emily STERN, 2011. Differential activity of subgenual cingulate and brainstem in panic disorder and PTSD. *Journal of Anxiety Disorders* [online]. 3., roč. 25, č. 2, s. 251–257. ISSN 1873-7897. Dostupné z: doi:10.1016/j.janxdis.2010.09.010

VAN DEN HEUVEL, Odile A., Dick J. VELTMAN, Henk J. GROENEWEGEN, Menno P. WITTER, Jille MERKELBACH, Danielle C. CATH, Anton J. L. M. VAN BALKOM, Patricia VAN OPPEN a Richard VAN DYCK, 2005. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry* [online]. 8., roč. 62, č. 8, s. 922–933. ISSN 0003-990X. Dostupné z: doi:10.1001/archpsyc.62.8.922

VERNET, Marine, Romain QUENTIN, Lorena CHANES, Andres MITSUMASU a Antoni VALERO-CABRÉ, 2014. Frontal eye field, where art thou? Anatomy, function, and non-invasive manipulation of frontal regions involved in eye movements and associated cognitive operations. *Frontiers in Integrative Neuroscience* [online]. 22.8., roč. 8 [vid. 5. březen 2015]. ISSN 1662-5145. Dostupné z: doi:10.3389/fnint.2014.00066

WAGER, Tor D. a Edward E. SMITH, 2003. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*. 12., roč. 3, č. 4, s. 255–274. ISSN 1530-7026.

WENZEL, Amy, Ian R. SHARP, Gregory K. BROWN, Ruth L. GREENBERG a Aaron T. BECK, 2006. Dysfunctional beliefs in panic disorder: The Panic Belief Inventory.

Behaviour Research and Therapy [online]. 6., roč. 44, č. 6, s. 819–833. ISSN 0005-7967. Dostupné z: doi:10.1016/j.brat.2005.06.001

WITTCHEN, Hans-Ulrich, Andrew T. GLOSTER, Katja BEESDO-BAUM, Giovanni A. FAVA a Michelle G. CRASKE, 2010. Agoraphobia: a review of the diagnostic classificatory position and criteria. *Depression and Anxiety* [online]. 2., roč. 27, č. 2, s. 113–133. ISSN 1520-6394. Dostupné z: doi:10.1002/da.20646

WITTMANN, A., F. SCHLAGENHAUF, A. GUHN, U. LUEKEN, C. GAEHLSDORF, M. STOY, F. BERMPHOHL, T. FYDRICH, B. PFLEIDERER, H. BRUHN, A. L. GERLACH, T. KIRCHER, B. STRAUBE, H.-U. WITTCHEN, V. AROLT, A. HEINZ a A. STRÖHLE, 2014. Anticipating agoraphobic situations: the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *Psychological Medicine* [online]. 7.1., s. 1–12. ISSN 1469-8978. Dostupné z: doi:10.1017/S0033291713003085

WITTMANN, A., F. SCHLAGENHAUF, T. JOHN, A. GUHN, H. REHBEIN, A. SIEGMUND, M. STOY, D. HELD, I. SCHULZ, L. FEHM, T. FYDRICH, A. HEINZ, H. BRUHN a A. STRÖHLE, 2011. A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* [online]. 4., roč. 261, č. 3, s. 185–194. ISSN 1433-8491. Dostupné z: doi:10.1007/s00406-010-0167-1

WOLITZKY-TAYLOR, Kate B., Joanna J. ARCH, David ROSENFELD a Michelle G. CRASKE, 2012. Moderators and non-specific predictors of treatment outcome for anxiety disorders: a comparison of cognitive behavioral therapy to acceptance and commitment therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* [online]. 10., roč. 80, č. 5, s. 786–799. ISSN 1939-2117. Dostupné z: doi:10.1037/a0029418

WOOLRICH, Mark, 2008. Robust group analysis using outlier inference. *NeuroImage* [online]. 6., roč. 41, č. 2, s. 286–301. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2008.02.042

WOOLRICH, M. W., B. D. RIPLEY, M. BRADY a S. M. SMITH, 2001. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *NeuroImage* [online]. 12., roč. 14, č. 6, s. 1370–1386. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1006/nimg.2001.0931

WORSLEY, K. J. a K. J. FRISTON, 1995. Analysis of fMRI time-series revisited--again. *NeuroImage* [online]. 9., roč. 2, č. 3, s. 173–181. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1006/nimg.1995.1023

ZHANG, Yan, Lian DUAN, Mei LIAO, Fan YANG, Jun LIU, Baoci SHAN a Lingjiang LI, 2011. [MRI for brain structure and function in patients with first-episode panic disorder]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences* [online]. 12., roč. 36, č. 12, s. 1170–1175. ISSN 1672-7347. Dostupné z: doi:10.3969/j.issn.1672-7347.2011.12.008

9 Publikace

Publikace s IF související s tématem práce:

GRAMBAL, Ales, Zbyněk TŮDÖS, Pavel HOK, Dana KAMARADOVA, Tomas DIVEKY, Petr HLUSTIK a Jan PRASKO, **2015**. Predictors of poor treatment response to additional CBT in real panic disorder patients: The role of DLPF, orbitofrontal cortex, parietal lobule, frontal eye field and amygdala in PD. *Neuro Endocrinology Letters*. roč. 36, č.3, In press. ISSN 0172-780X. **IF 0.935** (2014)

GRAMBAL, Ales, Petr HLUSTIK a Jan PRASKO, **2015**. What fMRI can tell us about panic disorder: bridging the gap between neurobiology and psychotherapy. *Neuro Endocrinology Letters*. roč. 36, č.3, In press. ISSN 0172-780X **IF 0.935** (2014)

DIVEKY, Tomas, Jan PRASKO, Dana KAMARADOVA, **Ales GRAMBAL**, Klara LATALOVA, Petr SILHAN, Radko OBEREIGNERU, Jiri SALINGER, Jaroslav OPAVSKY a Ingrid TONHAJZEROVA, **2013**. Comparison of Heart Rate Variability in Patients with Panic Disorder during Cognitive Behavioral Therapy Program. *Psychiatria Danubina*. 3., roč. 25, č. 1, s. 62–67. ISSN 0353-5053. **IF 0.653**

KAMARADOVA, Dana, Jan PRASKO, Martin BRUNOVSKY, **Ales GRAMBAL**, Tomas DIVEKY a Klara LATALOVA, **2013**. What are demographic and EEG differences between responding and non-responding panic disorder patients. *Neuro Endocrinology Letters*. roč. 34, č. 2, s. 162–171. ISSN 0172-780X. **IF 0.935**

DIVEKY, Tomas, Jan PRASKO, Klara LATALOVA, **Ales GRAMBAL**, Dana KAMARADOVA, Petr SILHAN, Radko OBEREIGNERU, Jiri SALINGER, Jaroslav OPAVSKY a Ingrid TONHAJZEROVA, **2012**. Heart rate variability spectral analysis in patients with panic disorder compared with healthy controls. *Neuro endocrinology letters*. roč. 33, č. 2, s. 156–166. ISSN 0172-780X. **IF 0.932**

PRASKO, Jan, Klara LATALOVA, Tomas DIVEKY, **Ales GRAMBAL**, Dana KAMARADOVA, Hana VELARTOVA, Jiri SALINGER, Jaroslav OPAVSKY a Petr SILHAN, **2011**. Panic disorder, autonomic nervous system and dissociation - changes during therapy. *Neuro endocrinology letters*. roč. 32, č. 5, s. 641–651. ISSN 0172-780X. **IF 1.296**

PASTUCHA, Petr, Jan PRASKO, **Ales GRAMBAL**, Klara LATALOVA, Zuzana SIGMUNDOVA, Tereza SYKOROVA a Anezka TICHACKOVA, **2009a**. Panic disorder and dissociation - comparison with healthy controls. *Neuro Endocrinology Letters*. roč. 30, č. 6, s. 774–778. ISSN 0172-780X. **IF 1.047**

Publikace s IF:

OCISKOVA, Marie, Jan PRASKO, Dana KAMARADOVA, **Ales GRAMBAL**, Klara LATALOVA a Zuzana SIGMUNDOVA, **2014**. Relationship between internalized stigma and treatment efficacy in mixed neurotic spectrum and depressive disorders. *Neuro Endocrinology Letters*. roč. 35, č. 8, s. 711–717. ISSN 0172-780X. **IF 0.935**

LATALOVA, Klara, Jan PRASKO, Dana KAMARADOVA, Marie OCISKOVA, Andrea CINCULOVA, **Ales GRAMBAL**, Radim KUBINEK, Barbora MAINEROVA, Jarmila SMOLDASOVA, Anezka TICHACKOVA a Zuzana SIGMUNDOVA, **2014**. Self-stigma and suicidality in patients with neurotic spectrum disorder - a cross sectional study. *Neuro Endocrinology Letters*. roč. 35, č. 6, s. 474–480. ISSN 0172-780X. **IF 0.935**

LATALOVA, Klara, Jan PRASKO, **Ales GRAMBAL**, Petra HAVLIKOVA, Daniela JELENOVA, Barborá MAINEROVA, Dana KAMARADOVA, Marie OCISKOVA, Zuzana SEDLACKOVA a Aneta SANDOVAL, **2013**. Bipolar disorder and anxiety disorders. *Neuro Endocrinology Letters*. roč. 34, č. 8, s. 738–744. ISSN 0172-780X. **IF 0.935**

LATALOVA, Klara, Jan PRASKO, Tomas DIVEKY, Dana KAMARADOVA, **Ales GRAMBAL** a Hana VELARTOVA, **2012**. Prodromes, precipitants, and risk factors for relapse in bipolar disorder. *Neuro endocrinology letters*. roč. 33, č. 6, s. 619–625. ISSN 0172-780X. **IF 0.932**

LATALOVA, Klara, Jan PRASKO, Petr PASTUCHA, **Ales GRAMBAL**, Dana KAMARADOVA, Tomas DIVEKY, Daniela JELENOVA, Barbora MAINEROVA a Kristyna VRBOVA, **2011**. Bipolar affective disorder and dissociation--comparison with healthy controls. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*. 6., roč. 155, č. 2, s. 181–186. ISSN 1213-8118. **IF 0.702**

LATALOVA, Klara, Jan PRASKO, Tomas DIVEKY, **Ales GRAMBAL**, Dana KAMARADOVA, Hana VELARTOVA, Jiri SALINGER a Jaroslav OPAVSKY, **2010**. Autonomic nervous system in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Neuro endocrinology letters*. roč. 31, č. 6, s. 829–836. ISSN 0172-780X. **IF 1.621**

PRASKO, Jan, Martin BRUNOVSKY, Klara LATALOVA, **Ales GRAMBAL**, Michal RASZKA, Jana VYSKOCILOVA a Lucie ZAVESICKA, **2010a**. Augmentation of antidepressants with bright light therapy in patients with comorbid depression and borderline personality disorder. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*. 12., roč. 154, č. 4, s. 355–361. ISSN 1213-8118. **IF 0.716**

PRASKO, Jan, Tomas DIVEKY, **Ales GRAMBAL** a Klara LATALOVA, **2010b**. Suicidal patients. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*. 9., roč. 154, č. 3, s. 265–273. ISSN 1213-8118. **IF 0.716**

PRASKO, Jan, Michal RASZKA, Tomas DIVEKY, **Ales GRAMBAL**, Dana KAMARADOVA, Jana KOPRIVOVA, Klara LATALOVA, Petr PASTUCHA a Zuzana SIGMUNDOVA, **2010c**. Obsessive compulsive disorder and dissociation - comparison with healthy controls. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*. 6., roč. 154, č. 2, s. 179–183. ISSN 1213-8118. **IF 0.716**

PASTUCHA, Petr, Jan PRASKO, **Ales GRAMBAL**, Klara LATALOVA, Zuzana SIGMUNDOVA a Anezka TICHACKOVA, **2009b**. Dissociative disorder and

dissociation - comparison with healthy controls. Neuro endocrinology letters. roč. 30, č. 6, s. 769–773. ISSN 0172-780X. **IF 1.047**

PRASKO, Jan, Michal RASZKA, Katarina ADAMCOVA, Ales GRAMBAL, Jana KOPRIVOVA, Hana KUDRNOVSKÁ, Klara LATALOVA a Jana VYSKOCILOVÁ, **2009**. Predicting the therapeutic response to cognitive behavioural therapy in patients with pharmacoresistant obsessive-compulsive disorder. Neuro endocrinology letters. roč. 30, č. 5, s. 615–623. ISSN 0172-780X. **IF 1.047**