

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
FILOZOFICKÁ FAKULTA
KATEDRA PSYCHOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Analýza EEG signálu jako biomarker
schizofrenie

Analysis of EEG signal as a biomarker of schizophrenia



Vypracoval:	Bc. Michael Tesař
Studijní program:	Psychologie
Studijní obor:	Psychologie
Forma studia:	Kombinované
Vedoucí diplomové práce:	PhDr. Mgr. Roman Procházka, Ph.D.
Termín odevzdání práce:	červen 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou diplomovou práci vypracoval samostatně pod vedením PhDr. Mgr. Romana Procházky, Ph.D. a že jsem použil zdrojů, které cituji a uvádím v seznamu použitých pramenů.

V Českých Budějovicích dne 20. června 2017

.....
Bc. Michael Tesař

Poděkování

Děkuji celé své rodině, zejména Bc. Barboře Kypťové za neutuchající lásku, podporu a radost v mém životě. PhDr. Mgr. Romanovi Procházkovi, Ph.D. za vedení diplomové práce. Dále děkuji Mgr. Michalovi Vavrečkovi, Ph.D. za cenné osobní i pracovní rady, přátelský přístup a podporu. Díky patří i Ing. Vlastimilovi Koudelkovi, Ph.D. za nikdy nekončící matematické debaty a metodologické rady. Michalovi Lencovi a Janu Královi za konstantní technické dialogy o programování.

Obsah

Úvod	7
1 Schizofrenie	9
1.1 Kognitivní dysfunkce	10
1.2 Pojetí normality	10
1.3 Klasifikace schizofrenie	12
1.3.1 Paranoidní schizofrenie F20.0	14
1.3.2 Hebefrenní schizofrenie F20.1	15
1.3.3 Katatonní schizofrenie F20.2	15
1.3.4 Nediferencovaná schizofrenie F20.3	16
1.3.5 Postschizofrenní deprese F20.4	16
1.3.6 Reziduální schizofrenie F20.5	16
1.3.7 Simplexní schizofrenie F20.6	17
1.4 Obecné diagnostické principy	17
2 Neuropsychologie schizofrenie	18
2.1 Dopaminerní teorie schizofrenie	18
2.2 Glutamátová teorie	19
2.3 Modelování schizofrenie	19
2.4 Animální modelování schizofrenie	19
2.5 Psilocybin jako model psychózy	20
3 Emoce u schizofrenie	22
3.1 Vymezení emocí	22
3.2 Kruhový model emocí	24
3.3 Kognitivní interakce s emocemi	25
4 Farmakoterapie	28
4.1 Typická antipsychotika	28
4.2 Atypická antipsychotika	29
4.3 Přehled užívaných antipsychotik	29
5 Psychoterapie	31
5.1 Základní psychoterapeutické přístupy	31
5.1.1 Individuální versus skupinová psychoterapie	31
5.1.2 Podpurná versus investigativní psychoterapie	32
5.1.3 Návíkové psychoterapeutické přístupy a psychosociální intervence	32
5.2 Výklady schizofrenie	33
5.2.1 Biologický přístup	33
5.2.2 Psychosociální přístup	33

6 Elektroencefalografie	35
6.1 Proč elektroencefalografie	36
6.2 Výhody EEG	36
6.3 Nevýhody EEG	37
7 Neuropsychologické koreláty schizofrenie	38
7.0.1 Psychometrické instrumenty	39
7.0.2 Úvod do neuropsychologických studií	41
7.0.3 Kognitivní koreláty	41
7.0.4 Emoční koreláty	43
7.0.5 Cerebrální struktury	44
8 Analýza signálu EEG	47
8.1 Preprocessing dat	47
8.2 Frontální alfa asymetrie	49
8.2.1 Frontální asymetrie ve vztahu k emocím	53
8.2.2 Měření frontální alfa asymetrie	54
8.2.3 Mediátor emoční odpovědi	56
8.3 Analýza nezávislých komponent	56
8.4 Konektivita EEG	58
8.4.1 Řešení dopředného problému	58
8.4.2 Segmentace MRI	58
8.4.3 Koregistrace EEG a MRI	59
8.4.4 Společné prostory zdrojů	60
8.4.5 Řešení inverzního problému	60
8.4.6 Konektivita fázového zpoždění	62
8.4.7 Index fázového zpoždění	63
8.5 Lokalizace dipólů	64
9 Metodologie	67
9.1 Výzkumný soubor	67
9.2 Měření EEG	68
9.3 Experimentální design	68
9.4 Výzkumné cíle	69
9.5 Hypotézy	71
10 Výsledky	73
10.1 Frontální alfa asymetrie	73
10.2 Spektrální výkon zdrojů	74
10.3 Fázová konektivita	75
11 Diskuze	78
11.1 Hypotéza H1	78
11.2 Hypotéza H2	79
11.3 Hypotéza H3	80
11.4 Hypotéza H4	81
Závěr	82
Souhrn	84
Literatura	87

Úvod

Schizofrenie patří mezi závažná duševní onemocnění, která komplexně postihují prakticky všechny roviny lidského života. Dochází k rozvoji příznaků na úrovni biologické, psychologické, sociální i spirituální. Tím se toto onemocnění kvalifikuje mezi závažná onemocnění s přímým vlivem na kognitivní a emoční složku života.

Není tedy divu, že se schizofrenie stala předmětem vědeckého zájmu mnoha výzkumníků po celém světě. Současné trendy se snaží o její objektivní rozpoznání pomocí psychometrických instrumentů, klinických interview ale i zobrazovacích metod v neurovědě a neuropsychologii.

Dále se pochopitelně výzkum soustředí na odhalení vzniku tohoto onemocnění. Navzdory závažnosti, je celá řada z pohledu etiopatogeneze neznámá, stejně jako další klíčové mechanismy schizofrenie.

Proto řada odborníků cílí na kvalitní pomoc nemocným a to jak na úrovni biologické (například pomocí farmakoterapie), tak na úrovni psychologické (formou individuální nebo skupinové terapie).

Praktická část diplomové práce si klade za cíl přehledně zhodnotit možnosti nalezení bioelektrických signálů, které by byly specifické pro schizofrenii v raném stadiu pomocí pokročilých metod analýzy elektroencefalografie.

Poskytnutím interpretačního rámce těchto nálezů ve světle neuropsychologie, otevírá tato práce interdisciplinární dialog s jasně vymezeným cílem lépe pochopit kognitivní a emoční procesy schizofrenie.

Přesto si práce neklade za cíl stát se přehledovou studií v oblasti klinické psychologie, nýbrž se profiluje v oblasti metodologie analýzy EEG v kontextu neuropsychologie.

Během psaní magisterské diplomové práce byl vytvořena open-source MATLAB knihovna FAA toolbox na analýzu EEG dat.

Teoretická část

Kapitola 1

Schizofrenie

Schizofrenie stále patří mezi nejzáhadnější a nejméně zmapované mentální poruchy z hlediska objektivního příkoří a sociálního hendikepu. Následující kapitola je zaměřena na biologický, epidemiologický a farmakologický aspekt vývoje schizofrenie. Právě prolnutí všech dimenzí lidského života může poskytnout nový pohled na vznik a rozvoj nemoci. Jedná se zejména o biopsychosociální aspekt člověka.

Průvodní příznaky se zpravidla objevují v adolescenci nebo v brzké dospělosti. Incidence onemocnění je variabilní co do místa, sociálně kulturního kontextu, ale také z hlediska symptomatiky, zátěži onemocnění a individuální odezvy na léčbu a psychoterapii. Z hlediska genetických předpokladů má podle nejnovějších nálezů schizofrenie sdílené biologické proměnné spolu s bipolárně afektivní poruchou. Navíc podle recentních molekulárně genetických studií má schizofrenie také značný přesah do vývojových poruch, jako je např. autismus (van Os & Kapur, 2009).

Diagnostika schizofrenie bývá asociována s manifestními změnami v mozkové struktuře a také změnami v dopaminergní neurotransmisi. Tyto nálezy jsou přímo slučovány s halucinacemi a s bludy.

Farmakologická léčba se proto zaměřuje na inhibici dopaminergního systému, což se ukazuje jako efektivní způsob redukce bludů a halucinačních obsahů. Nicméně tato léčba je méně prospěšná v rámci léčby kognitivních a motivačních příznaků. Co se ovšem jeví jako velmi efektivní způsob intervence, je kombinace léčby pomocí antipsychotik spolu s psychoterapií a komunitní péčí. Zhruba sto let poté, co byla formálně popsána schizofrenie po rozsáhlém výzkumu začínají pomalu definovat různé mechanismy, který souvisí se vznikem a rozvojem schizofrenie a také psychologických faktorů, které tyto projevy moderují (van Os & Kapur, 2009).

Z výše uvedeného vyplývá, že pro efektivní pomoc lidem trpících schizofrenií, je vhodná kombinace medicínského i psychologického poznání. A to proto, že formou psychotherapie nelze změnit neurofyzilogické mechanismy v mozku a naopak. Také proto, že medicína ani farmakologie není schopna nahradit psychologickou intervenci v rámci kognitivních, motivačních a emočních rovin pacienta (van Os & Kapur, 2009).

Je patrné, že je otázkou času, kdy tyto proudy naleznou společnou motivaci a budou fungovat jako jeden konkrétně vymezený směr, jenž má za cíl pomáhat a léčit pacienty se schizofrenií.

1.1 Kognitivní dysfunkce

Deficit v kognitivní úrovni života nemocné osoby se schizofrenií je charakteristickým klinickým obrazem tohoto onemocnění (Bozikas & Andreou, 2011).

Tyto deficity jsou typické zejména pro pracovní paměť, dlouhodobou paměť, verbální deklarativní paměť, sémantické zpracování, epizodickou paměť, pozornost a učení, zejména verbální složky během procesu učení (Kurtz, Moberg, Gur, & Gur, 2001).

Bozikas & Andreou (2011) zdůrazňují význam deficitu ve verbální paměti, jenž je typickým znakem narušení kognitivních funkcí onemocnění. Tyto prvky však nejsou způsobeny nedostatkem nebo poruchou pozornosti. Narušená verbální paměť je nejčastěji spojována s porušením dekodování sémantického významu (informační proces vedoucí k porozumění významu slova). Děje se tak proto, že jsou postiženy i části dlouhodobé paměti.

Pokud dojde k expozici seznamu slov u zdravého jedince, zapamatovává si dané položky snadněji, obsahuje-li pro něj subjektivně pozitivní prvky. U stejné úlohy pacienti se schizofrenií postupují zcela odlišně. Zapamatovávají si všechno, bez ohledu na konotaci daného slova a nebo jeho subjektivního významu pro daného člověka. Někdy bývá tato složka nápadná, před plným rozvojem onemocnění (Bozikas & Andreou, 2011).

Další odvětví výzkumu tohoto tématu je zaměřeno přímo na pozornost a pracovní paměť. Jedná se hlavně o aplikační část, kdy se odborný personál snaží poskytnout posílení proudu myšlení, pozornosti a verbalizování. Jako celek je tento postup specificky zaměřen na kognitivní trénink. Může jít i o nácvik, který nemocný provádí i sám a hovoříme pak o tzv. *sebeinstrukčním tréninku* (Kurtz et al., 2001).

1.2 Pojetí normality

Svoboda et al. (2012) definují normalitu z hlediska psychopatologie osobnosti a psychiatrie. Zároveň ale dodává, že tato definice je zatížena řadou nevyřešených otázek, přestože se jedná o klíčovou definici v této oblasti. Klasické rozdělení normality lze shrnout do následujících bodů:

- **subjektivní normalita** – subjektivní odhad normality daného jedince nebo skupiny,
- **sociální normalita** – založena na předpokladech společnosti,

- **psychiatrická normalita** – přítomnost nebo nepřítomnost průvodních příznaků onemocnění,
- **statistická normalita** – spoléhá na statistickou aproximaci výskytu daného jevu v populaci,
- **funkční normalita** – zda daný člověk je schopen normálně fungovat nebo ne.

V současnosti se normalita chápe zejména v rozměrech statistické, funkční a normativní rovině.

Svoboda et al. (2012) zmiňují statistické pojetí normality jako konsensus „normálního“ jevu. Tedy jevu, který je nejčastější a odpovídá většině variability všech jevů. Tento koncept spoléhá na hypotézu, že normalita je zastoupena největší četností. To, co se vymyká normalitě, označuje za nenormální nebo patologické. Přestože je koncepce ukotvena kvantitativně, obsahuje i řadu nesrovnalostí. Příklad lze uvést na chřipkové epidemii, kdy většina lidí onemocní. To ovšem předpokládá podle statistického pojetí normality, že mít chřipku je normální, neboť je tento výskyt ve společnosti nejčastější. Naopak osoby s extrémně nadprůměrnou inteligencí jsou považovány taktéž za nenormální, neboť se vyskytují pouze u 2 % populace.

Funkční pojetí normality je založeno na předpokladu, že daný člověk splňuje všechny své závazky a tedy plní svou funkci. U diagnostiky abnormální tepové frekvence lze rozhodnout o normalitě, ne na základě toho, že jsou naměřené hodnoty více či méně časté, ale na základě toho, že je detailně popsána funkce a účel dané fyziologické struktury.

Normativní pojetí normality je založeno na předem stanovené normě nebo úzu, co je nebo není podkládáno za normální. Pokud mistr hodnotí výkon svého žáka, nesleduje ani statistickou četnost ani statistické pojetí, ale to, zda výkon dosahoval předem očekávaného výsledku.

Z popsaných mechanismů proto vyplývá, že definice psychické normality je nezbytná, nicméně velmi problematická. Navzdory tomu psychologie, psychiatrie a další obory jsou prakticky nuceny o normalitě běžně rozhodovat. V pomáhajících profesích proto nejčastěji vycházíme z behaviorálních projevů, interview, psychologického testování, výtvorů lidské činnosti apod. U behaviorálních projevů předpokládáme, že je lze objektivně kvalifikovat, a také že chování a prožívání je v souladu.

Normalita je taktéž vázaná na sociokulturní a historický kontext dané oblasti. Stejně tak na sociální roli, kterou jedinec ve společnosti sehrává. Pokud je člověk přesvědčen, že hovoří s démony a duchy, byl by v naší kultuře považován za nenormálního. Jestliže by toto chování bylo zaznamenáno v oblasti afrických domorodých kmenů, je možné, že by tento člověk stál na nejvyšší příčce sociální hierarchie daného sociálního celku. Kromě takto arbitrálně definovaných abstraktních pojmů jako je normalita, existují i další specifika, která rozhodují o normě, a sice skupinová normalita nebo individuální normalita. Všechny tyto aspekty normality nemusí být ve shodě (Svoboda et al., 2012).

Gollin, Stahl, and Morgan (1989) zavedli vlivný evoluční koncept normality z pohledu vývojové biologie a psychologie. Klasicky pak tato práce dokládá schopnosti interakce psychologie s dalšími vědními obory.

Autoři apelují na fakt, že vše okolo nás je výsledkem fylogenetického a ontogenetického vývoje. Tedy, že například člověk je součástí dočasného vývoje a kulturního rozkvětu. Největší přínosem je pak fakt, že zaměření na čas nebo proces na cestě k definování normality je zbytečné. Tato teorie nabývá neutrálního směru neboť se nefixuje na stanovený ideál nebo rozmístění v populaci, nýbrž se soustředí na kriticky revidovatelné cíle, respektive hypotézy (Gollin et al., 1989) To, zdá se, dává relativně silnou teoretickou základnu ve výzkumu normality chování člověka v kontextu stálého vývoje a kulturního zázemí.

1.3 Klasifikace schizofrenie

Dle mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) jsou poruchy schizofrenického spektra běžně definovány závažnou abnormalitou v myšlení a vnímání. Emocionalita je nepřiměřená, plochá. Lucidita a kognitivní funkce bývají zachovány a přesto v řadě případů nalzáme kognitivní defekty v průběhu onemocnění. Nejběžnější psychopatologické symptomy zahrnují ozvučování myšlenek, manipulaci s vlastními myšlenkami cizí osobou, podsouvání myšlenek, bludy ve vnímání, bludy v motorice, pasivitu, různé druhy halucinačních objektů. Dále se objevují zřejmé poruchy myšlení a negativní symptomy (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

Obecně je schizofrenie onemocnění postihující asi 1% populace, přičemž 10 z 100 nemocných spáchá sebevraždu. Od 90. let dochází k rapidnímu rozvoji psychofarmakologické léčby, která ovšem přináší úlevu pouze 66% pacientů (Black & Andreasen, 1999).

Z hlediska etiologie onemocnění stanovila (Andreasen, 2000) pracovní model schizofrenie. Přestože dochází k intenzivnímu výzkumu ve všech aspektech navrženého modelu, je dobré jej uvést, neboť se jedná o relativně abstraktní model, který otevírá možnosti výzkumu v mnoha vědních oborech.

Etiologicky vnímá autorka několik rovin vzniku schizofrenie. Jde o DNA, genovou predispozici, viry a toxiny, stravu, průběh porodu a psychologickou zkušenost. Tyto proměnné by mohly mít vliv na modulaci nervového a hormonálního systému člověka. Po určitém čase tento stav může vyústit v poškození základních kognitivních funkcí nebo je modulovat. Takový stav nutně ovlivňuje sekundární kognitivní procesy, jimiž autorka rozumí například paměť, jazyk nebo emoce. Z tohoto stavu se pak plně rozvíjí schizofrenní příznaky jako jsou halucinace, bludy, negativní příznaky, dezorganizovaná řeč apod. (Andreasen, 2000).

Jedná se o velmi komplexní systém, který ovlivňuje celou řadu subsystémů a počítá se vzájemným propojením. Tato teorie zcela zapadá do dnešního holistického obrazu

člověka a sice bio-psycho-sociálně-spirituální bytosti. Tedy jedince, který je ovlivňován fyziologicky, biologicky. Má nějaké zkušenosti, nějak se chová, prožívá okolní svět. Vystupuje v menší či větší skupině lidí a prožívá spirituální život uvědoměním si vyšší podstaty života nebo víry v nadpřirozenou existenci. Takto koneckonců k člověku přistupuje i MKN-10.

Dále MKN-10 popisuje průběh schizofrenních poruch. Hovoří v rozsahu trvalých nebo epizodických poruch. Velmi často se střídají ataky s neúplnou remisí. Z pohledu diferenciální diagnostiky schizofrenie je nutné ověřit, zda schizofrenním příznakům nepředcházela nějaká afektivní porucha. Pak není možné diagnostikovat schizofrenii na základě rozsáhlých nebo manických příznaků. Dále je diagnostika schizofrenie vyloučena v případě objektivního nálezu poškození nervové soustavy nebo během intoxikace psychoaktivních látek, případně v abstinenčním období. Jestliže se jedná o příznaky, které jsou vyvolány primárně mozkovými abnormalitami nebo epilepsií, mělo by být onemocnění klasifikováno jako organická porucha s bludy (F60.2). Zde se objevují perzistentní či recidivující bludy. Mohou být v doprovodu halucinací a některé příznaky mohou připomínat schizofrenii, zejména bizarní halucinace a poruchy myšlení.

Pokud se jedná o příznaky vyvolané intoxikací psychoaktivních substancí, hovoří se o poruchách duševních a poruchách chování způsobených užíváním psychoaktivních látek (F10-F19).

Nejčastěji připadá v úvahu psychotická porucha (F10.5), která je charakteristická souborem psychotických příznaků, které se vyskytují při užívání psychoaktivních látek nebo ve fázi odvykání. Vždy by však mělo jít o případy, kdy dané příznaky lze vysvětlit jen a pouze působením dané substance, nikoliv mozkovou abnormalitou nebo schizofrenií. Typicky se zde objevují sluchové halucinace v kombinaci s halucinačním obsahem další sensorické modality. U bludů je nejčastější paranoidní nebo perzekuční obsah, taktéž lze zaznamenat psychomotorické poruchy a abnormální emotivitu. Současně jsou psychotické poruchy definované jasností ve vědomí (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

Asi 30 - 50 % osob se schizofrenií dlouhodobě selhávají v přiznání si přítomnosti nemoci a v tomto důsledku se mohou objevovat specifické potíže s dodržováním režimu a léčby (Baier, 2010).

Do schizofrenie nepatří schizofrenie akutní nerozlišená (F23.2), cyklická (F25.2), schizofrenní reakce (F23.2) a schizotypální porucha (F21) (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

V rámci výzkumu pak autoři Feighner et al. (1972) stanovují oblasti, které je nutné dodržet při kvalitní diagnostice schizofrenie pro výzkumné účely.

Jedná se o následující oblasti, přičemž autoři respektují, dle jejich tvrzení, nejlepší klinický úsudek při diagnostice na základě DSM-IV.

- **Klinický obraz** - základní bod, který popisuje klinický obraz pacienta. Nezo-

hledňují však pouze tento moment, neboť nezahrnuje všechna potřebná kritéria pro rozlišení onemocnění.

- **Laboratorní šetření** - zobecnění a kvantifikace v zásadě klinického obrazu. Přináší do diagnostiky další rozměr založený na opakovatelném a objektivním měření v pozitivistickém slova smyslu.
- **Diferenciální diagnostika** - rozlišení vůči dalším případně podobným onemocněním
- **Sjednocení výzkumného souboru** - taktéž homogenizace. Cílem je mít co nejpodobnější projevy, prognózu onemocnění apod. Tento aspekt z pochopitelných důvodů nenalzáme v DSM-IV ani MKN-10, neboť se jedná o čistě výzkumný důvod.
- **Vliv rodiny** - řada onemocnění má své kořeny v rodině a proto v rámci výzkumu je nezbytně důležité respektovat i tato rodinná východiska a kvantifikovat je (Feighner et al., 1972).

1.3.1 Paranoidní schizofrenie F20.0

Schizofrenie paranoidní je doprovázená relativně častými a trvalými perzekučními bludy, jež jsou zpravidla doprovázeny auditivními halucinacemi a poruchami vnímání. Poruchy emotivity, vůle, řeči a katatonie nejsou přítomné, nebo se vyskytují pouze marginálně.

Do paranoidní schizofrenie nelze klasifikovat involuční paranoidní stav (F22.8) a paranoiu (F22.0) (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

Loranger (1984) přitom dokládá rozdílný nástup onemocnění u mužů a žen. Většina mužů onemocní do 30. roku života (90%), zatímco u žen je toto riziko menší (66%). Nástup onemocnění po 35. roku je u žen 17% a u mužů pouze 2%. Asi u 10% žen se však do 40. roku života nerozvinuly žádné psychotické příznaky (Loranger, 1984).

Paranoidní schizofrenie má pozdější nástup než hebefrenní schizofrenie. Intenzita onemocnění kulminuje okolo 5 let a má výrazně vyšší riziko závažnosti průběhu (Fenton & McGlashan, 1991).

Všeobecně lze prohlásit, že se paranoidní schizofrenie projevuje celou škálou projevů.

U nejčastějších auditorních halucinací se objevují slyšení zvuků a hlasů spolu s často kongruentními bludy. Typicky nevyvratitelným přesvědčením, že někdo usiluje o zdraví či dobro nemocného, popřípadě i o jeho život. U rozlišení paranoidních prvků je nutné brát zřetel na život posuzované osoby. Některá povolání generují strach o vlastní bezpečí například strach z újmy nebo pomsty u kriminalistů apod. (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

Z hlediska přítomnosti hlasů se zpravidla jedná o perzekuční halucinační obsahy, kritizující nebo komentující každodenní chování jedince a znepríjemňují mu tím život. Nezřídka kdy se nemocný setkává s tím, že mu hlasy radí ublížit sobě nebo někomu dalšímu.

U tohoto podtypu onemocnění je nejdůležitější včasná diagnostika a započetí farmakologické léčby na potlačení halucinačních projevů (Staff, 2016).

Z hlediska genetického, existují nálezy, které spojují schizofrenii, zejména pak paranoidní schizofrenii s genetickou mutací chromozomu 8p21, kdy dochází k abnormální funkci mediace specifických proteinů. Ty posléze modulují hormonální a neurální systém, což způsobuje manifestní projevy paranoidní schizofrenie v myšlení (Nakata et al., 2003).

Na podobné úrovni pracuje i hladina kortizolu, která, jak se zdá, přímo ovlivňuje psychotické příznaky (Wilke et al., 1996).

Ve snaze najít strukturální nebo fyziologické substráty prokazují výzkumníci Ha et al. (2004) abnormality v šedé kůře mozkové. U paranoidní schizofrenie dochází k redukci šedé hmoty v oblastech levé insuly a dorzolaterálního prefrontálního kortexu. Naopak v oblasti mozečku (bilaterálně) a pravém striatu došlo k významnému zvýšení hustoty šedé hmoty. Pokles šedé hmoty v levém a pravém cingulu a v temporálních oblastech jsou dle nálezu autorů negativně korelovány s nedostatkem vhledu a úsudkem. Tento poznatek přivádí vědce k hypotéze, že zmiňovaná oblast sehraje klíčovou roli při zpracování kognitivních procesů související s vhledem (Ha et al., 2004).

1.3.2 Hebefrenní schizofrenie F20.1

U hebefrenní schizofrenie jsou manifestní zejména obtíže v afektivní rovině spolu s bludy. Halucinace bývají obvykle parciální a proměnlivé. Z hlediska behaviorální roviny lze zaznamenávat riskantní chování, nepředvídatelné reakce a vzdorovitost.

Nálada bývá nepřiměřená a plochá, řeč inkohrentní a myšlení dezorganizované. Tyto příznaky vedou k sociální izolaci, vzhledem k strmému nárůstu negativních příznaků, zejména emoční oploštěnosti a ztráty volných funkcí. Prognóza je spíše negativní.

Diagnostika hebefrenní schizofrenie by měla být vztažena pouze na osoby v dospívání a v adolescenci (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

1.3.3 Katatonní schizofrenie F20.2

Katatonní schizofrenie se vyznačuje zejména nápadnými psychomotorickými obtížemi. Tyto obtíže se mohou rychle proměňovat na spektru hyperkinézy a stuporu.

Bizarním příznakem, jenž byl historicky velmi výrazný, je povelový automatismus nebo negativismus. Kinetické modifikace přetrvávají delší dobu. Dále se u katatonní

schizofrenie objevují *oneirobní* představy (v zásadě snové obsahy, stavy a živé scénické halucinace (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992)).

V současnosti probíhají studie, které zkoumají modelování hebefrenní schizofrenie pomocí kanabinoidů. Nosnou hypotézou je interakce CNR1 genu, který je zodpovědný za negativní příznaky schizofrenie. Tyto příznaky jsou blízké tzn. *chronické kanabino- idové psychóze*. Jde o příznaky jako:

- oploštělá afektivita,
- dezorganizované myšlení,
- deteriorizace osobnosti (Ujike et al., 2002).

1.3.4 Nediferencovaná schizofrenie F20.3

Jedná se o diagnózu, která sice splňuje všeobecná kritéria, nicméně ji nelze zařadit do žádného podtypu F20.0 - F20.2, nebo v případě, kdy by se dané podtypy překrývaly. Do nediferencované schizofrenie nepatří akutní psychóza podobná schizofrenii F23.2, chronická nediferencovaná schizofrenie F20.5 a postschizofrenní deprese F20.4 (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

1.3.5 Postschizofrenní deprese F20.4

Stav charakterizovaný depresivitou, která se často vyskytuje po doznění ataky. Některé příznaky jsou stále přítomny, a to pozitivní i negativní, ale jejich intenzita není tak výrazná, a proto nejsou v popředí primárního klinického obrazu. Pro tyto stavy je charakteristické zvýšené riziko suicidiálního chování.

Bez přítomnosti některého z příznaku schizofrenie může být diagnostikována depresivní epizoda (F32.-). V případě, kdy převládají zřetelné příznaky některého z podtypů schizofrenie, měl by být tento podtyp diagnostikován (F20.0-F20.3) (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

1.3.6 Reziduální schizofrenie F20.5

Jedná se o chronickou fázi onemocnění, u níž dochází k sériím ataků. Typicky lze zaznamenat přítomnost negativních symptomů jako je snížené psychomotorické tempo, snížená aktivita, oploštělá emotivita, pasivita, anhedonie, chudá řeč, narušená neverbální komunikace, modulace hlasu a postojů, všeobecné narušení sociálních interakcí (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

1.3.7 Simplexní schizofrenie F20.6

Typickým průběhem simplexní schizofrenie (*schizophrenia simplex*) je pozvolný úpadek osobnosti, deteriorizace. Dochází k rozvoji podivínského chování a k manifestnímu narušení sociálních projevů. Jako doprovodné příznaky lze uvést prakticky většinu negativních symptomů reziduální schizofrenie. Nicméně neobjevují se příznaky psychotické (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

1.4 Obecné diagnostické principy

Již dle stanoviska Feighner et al. (1972) není možné diagnosticky uvažovat pouze o nejmanifestovanějším projevu, což jsou typicky bludy a nebo halucinace.

van Os and Kapur (2009) Rozdělují psychopatické projevy psychotických onemocnění do čtyřech základních kategorií:

- **psychóza** charakteristická přítomností nápadných bludů a halucinací (souvisí s pozitivními příznaky),
- změny v **motivace a volních procesy** (nedostatek motivace, redukce spontánní řeči, sociální izolace – negativní příznaky),
- změny v **neurokognitivních procesech** (obtíže v oblastech paměti, pozornosti, exekutivních funkcí; často označované jako dimenze kognitivních příznaků),
- **afektivní dysregulace**, která přispívá ke vzniku depresivních a manických (bipolárních příznaků). (van Os & Kapur, 2009).

Od původní stanovení diagnózy v 19. století se mnohé změnilo. Na toto pak autoři van Os and Kapur (2009) dramaticky apelují. Poznání nemoci překonalo původní definici tzv. *rozštěpení mysli* a spíše se soustředí na stav rozdělení komponent osobnosti (van Os & Kapur, 2009).

Pro diagnostickou kategorii více osobností, jak je často chápána schizofrenie díky tezi rozštěpené mysli, uvažujeme poruchu osobnosti mnohočetnou (F44.81), taktéž známou jako disociativní poruchu identity.

Kapitola 2

Neuropsychologie schizofrenie

2.1 Dopaminergní teorie schizofrenie

Bezesporu nejtypičtější příznaky tohoto závažného onemocnění lze spatřovat v projevech, které původně nebyly u nemocného přítomny, respektive jsou generovány vlivem onemocnění (pozitivní příznaky). Naopak lze vysledovat přítomnost negativního dopadu na již integrované funkce, například kognitivní funkce (negativní příznaky).

Lze prohlásit, že již tradičně se tyto manifestní projevy slučují s dopaminergním systémem (Crow, 1981).

Zřejmě nejsilnějším ukazatelem míry rozvoje onemocnění jsou obtíže v kognitivních oblastech, zejména tedy přítomnost bludů a halucinačních obsahů. Hovoříme zde o endofenotypálním charakteru schizofrenie, tedy o genetické predispozici. Tato predispozice postihuje zejména domény kognitivní, specificky verbální schopnosti, pracovní paměť, kognitivní flexibilitu a schopnosti seberegulace. V tomto případě se jedná o struktury co do funkčního pojetí lokalizované v prefrontálním kortexu. Rozvoj zmínovaných projevů je pak připisován nefunkční nebo porušené dopaminergní aktivitě (Durstewitz & Seamans, 2008).

Pomocí simulace neuronových sítí se současná věda domnívá, že narušením dopaminergního systému v prefrontálním kortexu dochází k behaviorálním změnám vlivem modulace kognitivních funkcí (Cohen & Servan-Schreiber, 1993).

Cílem současného výzkumu na tomto poli je schopnost kvalitativně a současně statisticky co nejvíce validním způsobem modelovat tyto stavy. Místo specifické lokalizace se pak tyto modely zaměřují zejména na konektivitu jednotlivých regionů a to jak neuronálně tak i z hlediska endokrinologie.

Narušením dopaminergních antagonistů se v mozku vytváření halucinační obsahy. Takové narušení lze sledovat například pomocí PET (pozitronová emisní tomografie) během neurální odezvy na kognitivní úlohu. Dolan, Fletcher, Frith, Friston, et al. (1995) dokládají nálezy o tom, že vliv modulované hormonální aktivity způsobené narušením dopaminergního systému, modifikuje neurální odezvu při kognitivní zátěži. Nepřímo

tedy dokazují přítomnost negativních a pozitivních příznaků, které lze sledovat na základě odezvy specifických populací neuronů v mozku. Současně na behaviorálních datech, zcela v konsenzu, dokazují sníženou reaktivitu (Dolan et al., 1995).

Vliv biologické abnormality na kognitivní deficit blíže specifikovali a definovali autoři Cohen & Servan-Schreiber (1992). Zajímali se zejména o interakci mezokortikální dopaminové genezi na vliv kognitivního deficitu v prefrontálním kortexu. Jako kognitivní úlohu použili známé psychologické paradigma a sice Stroopův test¹. Výsledky prokazují narušení vnitřní reprezentace kontextuálních vodítek v závislosti na míře a způsobu distribuce dopaminu v daných regionech (Cohen & Servan-Schreiber, 1992).

2.2 Glutamátová teorie

Coyle (2006) argumentuje tím, že výzkum se několik desetiletí soustředí pouze na antagonistu D2 receptorů a to zejména v oblasti farmakologie. Poukazuje přitom na relativně recentní poznatky, že podání malých dávek NMDA vyvolává podobné negativní příznaky jako schizofrenie. A to proto, že působí na podobné antagonisty dopaminergního systému. Právě proto se objevují potíže v kognitivní oblasti, které jsou takřka totožné. Jinými slovy, apeluje na modelování schizofrenie pomocí aplikace drog. Svou teorii podporuje poznatky, že NMDA působí na GABA receptory a tedy, že nepřímě s negativními příznaky souvisí jak dopamin, tak i glutamát (Coyle, 2006).

2.3 Modelování schizofrenie

Výzkum modelování schizofrenie pomocí psychoaktivních látek s využitím elektrofyziologie v Čechách realizují Páleníček et al. (2011).

2.4 Animální modelování schizofrenie

Páleníček et al. (2011) přicházejí s možností využití ketamínu jako psychoaktivní látky modelující schizofrenii. Jedná se o animální studie založených na předpokladu podobnosti fyziologie mozku například s krysami, respektive daných receptorů. Bližší specifikace dané podobnosti řeší translační studie, kterými se ale tato práce nezabývá, neboť se týká lidského EEG.

Patofyziologie schizofrenie ve světle glutamátové teorie spočívá v narušené funkcionalitě NMDA (N-methyl-D-asparagová kyselina) receptorů. Proto jsou léky působící jako antagonisté tohoto receptoru velmi účinné u lidí. Záměr studie Páleníček et al.

¹Stroopova úloha využívá efektu kognitivní interference barev a sémantického významu, respektive verbálního popisu barvy (Stroop, 1935). V psychologii a neurovědních disciplínách jde o často používané paradigma pro výzkum kognitivních procesů.

(2011) je sestavení animálního modelu pomocí ketamínu ((RS)-2-(2-Chlorofenyl)-2-(methylamino)cyklohexanon), který působí právě jako antagonist NMDA. Vliv ketamínu a NMDA byl již prokázán například ve studiích primátů (Olney, Newcomer, & Farber, 1999), ale i jiných savců (Coyle & Tsai, 2003).

Výzkumníky Páleníček et al. (2011) motivovalo zkoumat jev, co nejlépe z hlediska translace do humánního EEG a proto zvolili kvantitativní design výzkumu EEG ve frekvenčním rozsahu 1 - 40 Hz o dvou dávkách 9mg/kg a 30mg/kg. Závěry práce prokazují vliv ketamínu (30mg/kg jako efektivnější) na *hyperlokomoci*, tedy jako nepřímý projev schizofrenních příznaků. Delta a gama pásmo EEG vykazuje časově svázanou aktivitu a sice zvýšením absolutního výkonového spektra spolu s vlivem dávky (nízká - 9mg/kg, vysoká - 30mg/kg) (Páleníček et al., 2011).

Podobného nálezu se dobírají výzkumníci Palenicek, Votava, Bubenikova, and Horacek (2005) i v předchozí studii zaměřené na NMDA. U krysích samic se však prokázala větší senzitivita v prožitku dané psychoaktivní látky. Tento poznatek vnáší vklad do modelování schizofrenie, ale také do vlivu psychoaktivních látek na pohlaví. Závěry je však nutné ověřit translační studií na humánním modelu (Palenicek et al., 2005).

2.5 Psilocybin jako model psychózy

Psilocybin (3-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-4-y] dihydrogenfosfát) popsali patrně nejlépe autoři Vollenweider, Vollenweider-Scherpenhuyzen, Bäbler, Vogel, and Hell (1998) ve smyslu možnosti modelování psychózy, respektive schizofrenie.

Jedná se o psychoaktivní látku, která v zásadě funguje jako antagonist serotonin-2A receptoru. Je známá zejména pro své halucinogenní účinky. Na farmakologické bázi funguje velmi podobně jako atypická antipsychotika.

Klinický obraz schizofrenie je možné touto substancí vyvolat. Původní studie prokazuje poruchy ega, afektivní poruchy, zvýšenou intenzitu vnímání - senzitivace a další projevy, které jsou typické pro prvozáchyty schizofrenie. Podobné prožitky přitom reportují i osoby po užití LSD (Vollenweider et al., 1998).

Tylš, Páleníček, and Horáček (2014) se ve své přehledové studii zabývají výzkumem psilocybinu u lidí. Užití této substance moduluje mozkové struktury (s přetrváním několika týdnů až měsíců) v různých stavech vědomí. Díky konstruktové validitě studií na toto téma se stává psilocybin slibnou látkou na modelování psychotických onemocnění. Účinně se dá využít při léčbě řady psychických poruch a celkově se tato látka dostává do vědeckého popředí oborů, jež cílí na pochopení a terapii duševního zdraví. Přesto se jedná o substancí, která je považována jako nelegální psychoaktivní látka a její využití je tedy zcela pochopitelně omezeno na vědecké účely, zejména v oblasti animálního modelování schizofrenie.

Jde tedy o slibnou substancí s širokými terapeutickými možnostmi. Je také vhodné říci, že se jedná o látku, která je důsledně zkoumaná a jejíž účinky jsou velmi

dobře známé. Z dostupných studií pak jednoznačně vyplývá, že z hlediska farmakologického na této látce nevzniká závislost a proto je i v rámci výzkumných projektů možné tuto látku bezpečně podávat. Ovšem pouze za daných okolností jako je schválení etickou komisí, zajištění informovaného souhlasu participanta, zajištění bezpečí a pohodlí, přítomnost lékaře při komplikacích a následné psychoterapeutické intervence v době po bezprostředním i dlouhodobém požití látky.

Dále díky validitě translačních studií je modelování touto látkou velmi účinné při navrhování nových léčiv psychotických onemocnění (Tylš et al., 2014).

Kapitola 3

Emoce u schizofrenie

Schizofrenie je porucha, která se týká mnoha domén. Některé domény lze identifikovat rychle, například v myšlení (dezorganizované myšlení, bludy) a ve vnímání (halucinace). Zatímco tyto symptomy se objevují často epizodicky, tak některé symptomy přetrvávají dlouhodobě a postihují například emoce. Typicky se jedná o vliv negativních příznaků ve smyslu oploštěné afektivity (nedostatek vnější exprese emocí), anhedonie (snížená schopnost prožívat štěstí) a chybějící vůle.

Narušením emoční složky v sociálním kontextu se zabývali Paradiso et al. (2003), který potvrzuje, že schizofrenie se přímo vztahuje ke schopnosti vyjadřovat i identifikovat emoce druhých. Hlavním problémem je zde dekódování obličejové exprese emocí. Jedná se o projev narušených kognitivních funkcí. Afektivních procesů se týká pouze sekundárně. Přesto se jedná o důležitou komponentu. Dle závěrů přehledové studie autorů je typické pro pacienta se schizofrenií schopnost rozeznat dvě až tři emoce z tváře druhého člověka. Zdravá kontrolní skupina byla schopna spolehlivě číst všech šest základních emocí. Autoři navrhuje použít neotřelý výzkumný design a testovat emoční kódování u schizofrenie pomocí méně kognitivního způsobu. Respektive více intuitivně bez obrazových nebo verbálních vodítek (Paradiso et al., 2003).

Z dostupných zdrojů však není známo, že by se o toto někdo pokusil. Patrným východiskem by proto mohlo být použití některých neurozobrazovacích metod.

3.1 Vymezení emocí

Významnou teorii na poli psychologie emocí přinesl Ekman (1992), který svou polemikou o základních emocích do značné míry rehabilitoval emoce jako takové, které do té doby byly prakticky vyloučeny z vědeckého bádání vlivem behaviorismu.

Ekman shledává emoce jako ontogenetický nástroj člověka. Tvrdí, že každá emoce má svou specifickou vlastnost - délka trvání, nástup emoce, fyziologický projev, shoda s chováním apod. Jako základní emoce považuje radost, smutek, strach, hněv, překvapení a zhnusení (Ekman, 1992).

Stuchlíková (2007) definuje emoce jako velmi komplexní jevy, jejichž hlavní doménou je vysoká citlivost a proměnlivost. Senzitivní vlastnost emocí je spojena s individuálním zážitkem a kontextem, v nichž se emoce vytvářejí. Proměnlivost je pak jedna z typických vlastností emocí, například naproti kognici. Emoční odezva je náchylná na celou řadu proměnných, kdy lze na základě elicitace dané emoce docílit zcela rozdílných emočních stavů u daného jedince. Tedy lze definovat limity emočních výzkumů tím, že existuje vysoká variabilita emoční odezvy.

Navzdory tomu, že se současná věda pokouší o uchopení emocí, není dostupná jednotná a vše postihující definice emocí, proto se ukazuje jako výhodnější přistupovat k definici emocí více intuitivním způsobem, tedy nesnažit se postihnout všechny aspekty emocí, ale snažit se vymežit shluky vzájemně podobných jevů.

Proto je v souvislosti s emocemi dobré zmínit čtyři základní parametry. Jsou jimi složky emocí, které lze vysvětlit na úrovni *valence* (pozitivní, negativní) a *vzrušení* (arousal - napětí, uvolnění). V psychologickém výzkumu bývá často skloňována i funkcionálnost emocí jako jedním ze základních parametrů.

Mnohdy se v tomto kontextu zkoumá emoční odezva v sociálním prostředí, nebo pomocí subjektivních výpovědí různých emočních zážitků za účelem pochopení širších souvislostí vzniku emocí. Další proměnnou je příčina vzniku emocí, kde lze hovořit o evolučním důvodu, proč mají lidé emoce. Tyto emoce mohou působit v různých úrovních psychologických funkcí nebo stavů. Nejběžnějším rozdělením je zaměření na afektivní, kognitivní, motivační, fyziologickou a behaviorální složku (Stuchlíková, 2007).

Základní teorií pro afektivní neurovědu se stala Plutchikova typologie emocí v mnoha různých modifikacích. Například pro model Russela (1994), který založil tento model na valenci a arousal. Pomocí těchto dvou dimenzí dokázal vysvětlit prakticky libovolné emoce (Stuchlíková, 2007).

Toto dvouúrovňové binární rozdělení se později ukázalo jako velmi praktické pro rychlý screening nebo pro kvantifikaci tak subjektivního konceptu jako jsou emoce.

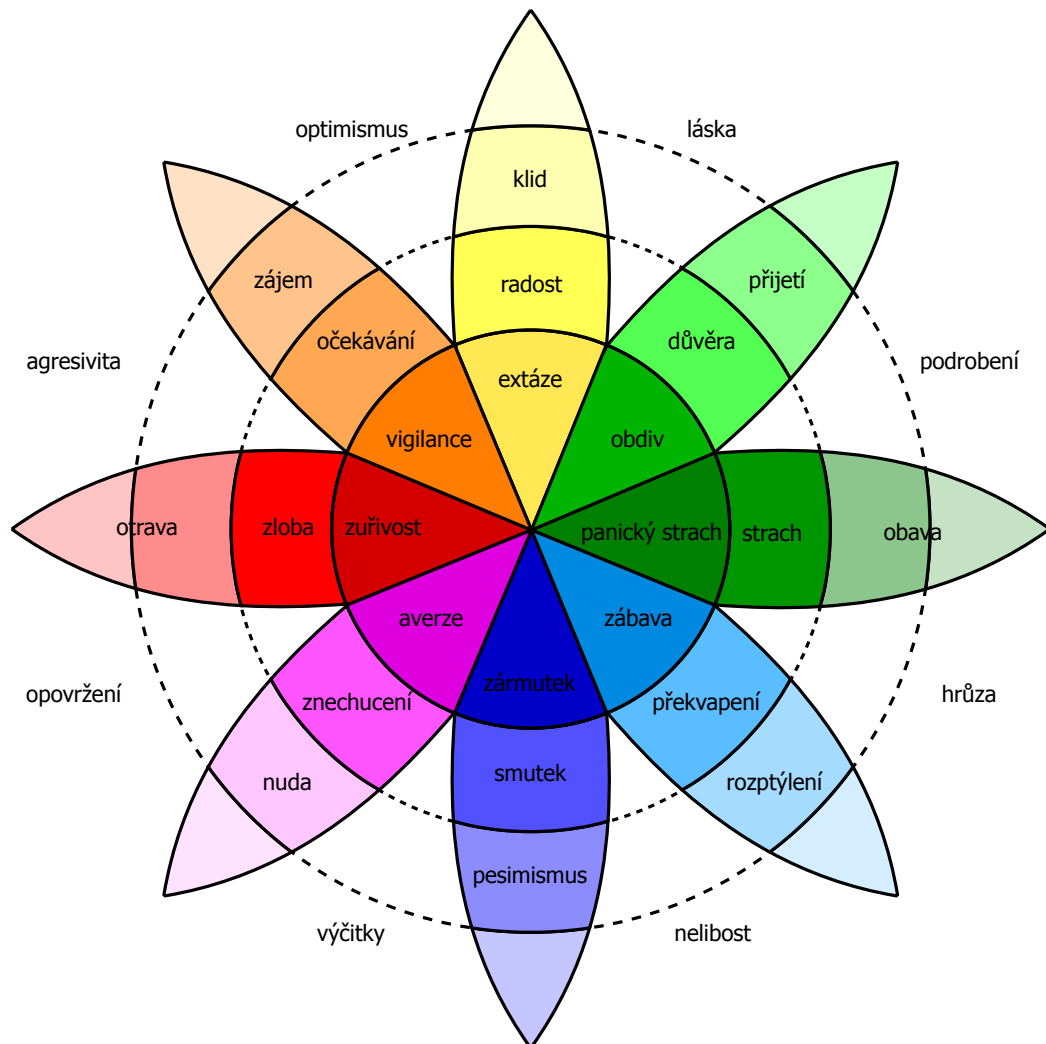
Plutchik (1986) definoval základní evoluční emoce na tzv. kolo emocí, častěji označované jako kruhový model emocí. Tento model definuje rozdíly mezi jednotlivými emocemi a zachytává i drobné diference (Plutchik & Kellerman, 1986).

Svou teorii původně popsal na trojrozměrném sférickém modelu. Tuto tezi pak rozpracoval, aby později mohla sloužit jako základ pro teorii cirkumplexních emocí podle Russela (v roce 1980).

Plutchik (1986) předpokládal existenci osmi bipolárních emocí (viz obrázek 3.1). Ty jsou na modelu vyobrazeny vně základního kruhu a jsou vždy naproti sobě, například radost a smutek. Barvami jsou odlišené intenzity primárních emocí, tedy například žlutá barva popisuje uvědomělý klid až extázi, což je lineární proud emocí od nejnižší intenzity po nejvyšší intenzitu.

Rozvinutím teorie později autor definoval osm základních druhů psychologických

obranných mechanismů, které jsou typické pro osm základních emocí (Plutchik & Kellerman, 1986).



Obrázek 3.1: Plutchikův model typů emocí. Schéma volně přeloženo podle (Wikipedia, 2017b)

3.2 Kruhový model emocí

Stuchlíková (2007) přehledně definuje cirkumplexní model afektivity. Zahrnuje všechny dostupné afektivní stavy na základě kognitivních interpretací a základních neurálních pocitů, které jsou produkovány dvěma nezávislými neurofyziologickými systémy. Tento model je definován teoriemi základních emocí, který ovšem reflektuje skutečnost, že existují diskrétní a nezávislé neurální systémy každé další emoce. Na základě předchozích studií se potvrzuje, že cirkumplexní model afektivity je konzistentní s mnoha studii, a to z oblasti behaviorální vědy, kognitivní neurovědy, pomocí neurozobra-

zovacích metod a v neposlední řadě vývojových studií afektu. Jednoznačná výhoda tohoto modelu je, že poskytuje teoretický a praktický přístup ke studiu emocí a emočních poruch.

Každá emoce je nezávislá na ostatních, a to jak na úrovni behaviorální, fyziologické, tak i psychologické. V každém případě dochází k rozdílné a unikátní neurální aktivaci centrálního nervového systému. V této souvislosti je například strach výsledkem averzivních pocitů a chování, které je spojeno s aktivací specifických neurálních spojů. Jiné emoce jsou produkovány aktivací odlišných neurálních spojů, a proto je jejich výsledný zážitek rozdílný (Stuchlíková, 2007).

Russell (2003) chápe emoce v tomto kontextu velmi jednoduše. Na základní rovinu staví valenci a sice, zda člověk prožívá příjemný nebo nepříjemný pocit. Externě dochází k modulaci těchto emocí, naneštěstí však člověk k těmto externím zdrojům nemá vědomý přístup. Proto vzniklou alternací pozitivních a negativních emocí ve smyslu arousal a valence cítíme různé emoce, jejichž komponentami jsou například motivace, empatie nebo již zmiňovaná externí stimulace.

Popisuje kvalitu afektu jako vlastnost, která je definovaná tím, jak moc se dokáže prožitek vzdálit od původní jádrové emoce (pozitivní, negativní). Dále vztažnost, tedy zda se emoce váže k nějakému objektu a jak úzce. Důležitou komponentou je pak regulace, která udává, jak se člověk dokáže sám regulovat nebo zda je regulován externě, přičemž tato regulace je zcela nezávislá na daném atribuovaném objektu afektu.

Celý tento model pak ukotvuje do jedince jakožto výchozího objektu, který emoci prožívá (Russell, 2003).

3.3 Kognitivní interakce s emocemi

Posner et al. (2008) navrhuje, že z hlediska kognitivní interakce s afektivním systémem *valence* a *arousal* dochází k mezolimbické a retikulární aktivaci. Tento projev je dle jejich uvážení fylogenetický a vzbuzuje primitivní zážitky libosti a nelibosti společně s vysokou nebo nízkou fyziologickou aktivací (arousal). Ve světle cirkumplexního modelu afektivity jsou identifikována kognitivní schémata, jako základní neurofyziologické modulátory prožitku. Autoři se domnívají, že frontální kortex primárně slouží těmto kognitivním funkcím. To znamená, že slouží k interpretaci a jednání na základě signálů, které pocházejí z mezolimbické a retikulární sítě. Tyto vzruchy jsou projevem vědomí rekognice a současně reflexí změn v emocionálních zážitcích.

Damasio (1994) navrhuje, že prefrontální kortex je esenciální region pro pochopení budoucích konsekvencí emočních rozhodnutí, zejména těch, které jsou spojeny s odměnou nebo trestem.

Posner (2008) se s tvrzením Damasia zcela shodují a stanovují prefrontální kortex jako fyziologickou základnu cirkumplexního modelu afektivity, neboť se domnívají, že právě prefrontální kortex integruje, organizuje, strukturuje primitivní požitky libosti

a nelibosti spolu s aktivací organismu. Pro kognitivní interakci je důležité kontextuální zhodnocení očekávání budoucnosti. Prefrontální kortex integruje pocity libosti a nelibosti a elevovanou aktivitu organismu (arousal) například tehdy, když jedinec vyhraje v loterii s vědomím toho, že se zlepší jeho finanční situace a s rozvojem očekávání do budoucnosti, co si koupí a jakým způsobem si navodí příjemné zážitky. Kognitivní funkce prefrontálního kortexu podporují vznik a vědomí rekognici specifických emocí, které jsou spojeny a integrovány do základních neurofyzilogických počítků se specifickými vnitřními a vnějšími vodítky.

Sociální psychologové vedli dlouhou dobu debaty o vlivu kognice na afektivní zážitky. S faktorem kontextuálních vodítek dochází k modulování afektivní odezvy. Zážitek, kdy je jedinci vyhrožováno, nebo mu přímo hrozí fyzické nebezpečí, může paradoxně generovat pozitivní emoci, pokud jsou daná vodítka nastavena tak, že kognitivně se o svou bezpečnost bát nemusí, například při jízdě na horské dráze, nebo při potápění. Naopak při intenzivním strachu, během nekontrolovatelné jízdy autem, nebo při přepadení tyto vodítka nejsou přítomna a jedinec zažívá intenzivní negativní emoce. Zároveň je potřeba zohledňovat i vliv paměti, kdy rozdílné emoční odpovědi přicházejí na základě rozdílné integrace paměťových stop z minulosti v kontextu vzniku a rozvoje emocí v dané situaci (Posner, 2008).

Neurozobrazovací studie na lidech potvrzují fakt, že prefrontální kortex hraje důležitou roli v integrování a modifikování emoční odezvy. Ve funkčních neurozobrazovacích studiích, které zkoumají kognitivní interakce, se taktéž nachází odezvy právě emoční aktivity. Tyto emoční projevy jsou lokalizovány do mediálního a laterálního prefrontálního kortexu, zejména u averzivních podnětů. Navíc aktivita v mozkových oblastech asociovaných se zážitkem negativních emocí záporně koreluje s aktivitou prefrontálního kortexu, kdy se výzkumné subjekty snaží vědomě minimalizovat afektivní odezvu na nepříjemné nebo nelibé podněty. Tyto nálezy dokládají, že kognitivní odhady zvyšují aktivitu emočních okruhů a tím modifikují i aktivitu v prefrontálním kortexu. Stejně tak se toto potvrzuje v řadě studií pacientů s lézí, kde základní lokalizační jednotkou rozhodování a emoční odezvy je jednoznačně prefrontální kortex (Damasio, 1994).

Tyto studie značně přispívají ke studiu subjektivní afektivity a k lokalizaci neurálních korelátů emocí. Hlavní roli zde sehrává amygdala v procesech vybuzených emočními podněty, například strachovými reakcemi, nebo jinými negativními emocemi. Současné paradigma výzkumu emocí se pozvolna soustředí na vliv amygdaly v odezvě na pozitivní stimuly. Někteří vědci spekulují, že je snazší vyvolávat negativní emoce než pozitivní, a proto dodnes neexistují spolehlivé zdroje, které by dokládaly roli amygdaly u pozitivních stimulů (Davis & Whalen, 2001). Celkově existuje pouze málo evidence o neuropsychologických korelátech pozitivní valence emocí. Nelze tedy předpokládat, že izolovaný nález několika studií mimo hlavní paradigma výzkumu emocí bude následující vývoj vědy ovlivňovat. Přesto je minimálně vhodné tyto závěry brát v potaz a uvažovat o alternativním paradigma výzkumu emocí.

Další limitace při interpretaci výsledků neurozobrazovacích studií emocí spočívá v kombinaci kognitivních a afektivních stavů. V klasickém rozdílovém paradigma například u podnětů vyvolávajících strach jako jsou hadi, nebo zbraně, jsou často srovnávány s neutrálními podněty nebo podněty, které nemají emoční náboj jako například objekty v domácnosti. Při porovnání mozkové aktivity vyvolané těmito dvěma podmínkami, předpokládá základní teorie emocí, že výsledná aktivace bude spojena primárně s neurálním okruhem strachu (van Os & Kapur, 2009).

Naproti tomu cirkumplexní model předpokládá, že oba podněty aktivují valenční a aktivační systém. Když subjekt vidí jedovatého hada, může tím tento podnět indukovat strach, což je z hlediska valence negativní podnět a z hlediska aktivace dochází k vysokému zapojení neurálních okruhů. Když subjekt sleduje předmět nacházející se běžně v domácnosti, lze očekávat, že na něj bude působit nudně, což je ve výsledku negativní valence a velmi slabé vybuzení organismu. Díky tomu, že dochází k rozdílné intenzitě aktivity organismu, je obtížnější u některých zobrazovacích metod správně navrhnout paradigma a analýzu dat tak, aby bylo možné spolehlivě izolovat definované emoční entity (McGrath & Sasser, 2009).

Kapitola 4

Farmakoterapie

Schizofrenie je vysoce heterogenní onemocnění, co se týče etiologie, základních mechanismů a pochopitelně i léčby. Zatímco většina pacientů se schizofrenií reaguje na typická nebo atypická, neklozapinová antipsychotika, zhruba třetina pacientů nereaguje na léčbu vůbec. V tomto případě se jedná o farmakorezistivní formu schizofrenie.

Na základě různých přístupů léčby se řada vědců snaží schizofrenii klasifikovat do podtypů podle biologické odezvy na léčiva. Pokud by tyto podtypy mohly být rozlišeny podle genetických nebo jiných znaků, výrazným způsobem by se posunula individuální léčba schizofrenie (van Os & Kapur, 2009).

Antipsychotika, taktéž známá jako neuroleptika, jsou již tradiční farmakologickou volbou u léčby schizofrenie.

4.1 Typická antipsychotika

První generace léčiv pochází z padesátých let minulého století objevem chlorpromazinu. Nejznámější typické neuroleptikum, které bylo vyvinuto v šedesátých letech a klinicky se začalo užívat v sedmdesátých letech minulého století (Finkel, Clark, & Cubeddu, 2009).

Antipsychotika obecně mají za úkol blokovat dopaminergní systém a rozdíl mezi tzn. *atypickými* je skutečnost, že tato atypická neuroleptika navíc modulují serotonergní systém.

Nejčastější indikace je v rámci psychotických poruch. Typické vedlejší účinky jsou pohybové retardace, ospalost, sucho v ústech, slabý krevní tlak při stání.

Vedlejší indikaci aplikujeme pro bipolárně afektivní poruchu, psychózy vyvolané intoxikací amfetamínu. Experimentálně se chlorpromazine využíval u léčby porfyrie a tetanu.

V ojedinělých případech může zabírat u akutních a rozsáhlých migrénách (Ni, Wang, & Kokot, 2001).

4.2 Atypická antipsychotika

Mezi atypická antipsychotika, tedy antipsychotika druhé generace, můžeme řadit olonzapín nebo risperidon a další preparáty.

Mají tu výhodu, že umí upravovat i emoční stav pacienta pomocí modulace serotonergních receptorů.

Jedním z hlavních zástupců atypických antipsychotik je klozapín. Indikuje se zpravidla v případech, kdy pacient nereaguje na předchozí léčbu (Finkel et al., 2009).

Jedná se o silnější a efektivní farmakoterapeutický nástroj. Často se využívá u farmakorezistivních typů schizofrenie, kdy se upravuje celkový stav a kondice stavu pomocí tohoto léčiva.

Tento druh medikace má řadu závažných vedlejších účinků, jako záchvaty, poškození srdce, vysoký krevní tlak, vysoká úroveň cukru v krvi v ojedinělých případech pak demence a smrt (Meltzer & McGurk, 1999).

4.3 Přehled užívaných antipsychotik

Mezi běžně užívaná antipsychotika patří řada preparátů. Jejich základní klasifikace může být rozdělena na I. a II. generaci léčiv a sice, zda jde o typická či atypická antipsychotika. Dále lze klasifikovat účinnou látku nebo jejich typické užití.

Typická léčiva pro farmakoterapii schizofrenie jsou prezentovány v tabulce 4.1

Název léčiva	Účinná látka	Poznámka
Solian	Amisulprid	-
Abilify	Aripiprazol	Lze použít u bipolárně afektivní poruchy
Arylezera	Aripiprazol	-
Olonzapin	Olonzapin	Účinné u manických fází bipolárně afektivní poruchy
Zyprexa	Olonzapin	-
Rispen	Risperidon	Působí na široké spektrum neuroreceptorů
Quetiapin	Kventiapin	Účinné u bipolárně afektivní poruchy

Tabulka 4.1: Přehled často využívaných farmakologických preparátů na léčbu schizofrenie druhé generace (atypická neuroleptika).

Mezi další léčiva lze zahrnout léčiva podpůrná. u nich nejde primárně o léčbu schizofrenie, respektive léčbu manifestních příznaků, ale o doplňkové zlepšení stavu nebo stabilizaci. Může jít například o užívání *lithia* (uhlíčan lithný), které působí v rámci poruchy nálady nebo redukci agresivního chování.

Dále lze do této kategorie zařadit *Akineton*. Jedná se o antiparkinsonika, u nichž dochází k zaléčení některých vedlejších projevů neuroleptik. Často jde o třes nebo další příznaky, které se během léčby projeví, ale u pacienta není přítomno žádné neurodegenerativní onemocnění.

Vzhledem ke komorbiditě onemocnění lze uvažovat o celé škále dalších léčiv ke stabilizaci nálady, odstranění vedlejších účinků nebo na posílení kognitivních funkcí.

Typicky se kombinuje léčba s antidepresivy (SRNI), například Venlafaxin se stejnojmennou účinnou látkou za účelem zabránění zpětnému vychytání neuromediátorů serotoninu a noradrenalinu. Tím se zvyšuje jejich hladina přímo z mozku, což má v důsledku vliv na zlepšení nálady (Chaplin, 2000).

Kapitola 5

Psychoterapie

Vzhledem k tomu, že v posledních dvou dekáдах došlo k rozsáhlému zkoumání schizofrenie a psychotických onemocnění, došlo k proměně léčby jako takové. Zkrátila se doba hospitalizace, léčba probíhá spíše ambulantně s kritickým zaměřením na psychosociální intervenci v komunitách. Praško et al. (2003) ve své studii uvádí, že nácvik sociálních dovedností výrazně facilituje sociální fungování. Přesto tyto intervence nezabrání relapsu. Zároveň se ukazuje, že zvláště vhodná metoda je použití farmakoterapie a rodinné psychoterapie. Tato kombinace má přímý vliv na snížení rizika relapsu.

Počáteční způsob léčby schizofrenie a psychóz spočíval v psychoterapii. Tyto pokusy však nedosahovaly uspokojivých výsledků až do 70. let minulého století, a to proto, že do té doby byl velmi významný směr v terapii psychoanalytický. Dnes se ukazuje, že tento přístup v jeho původní podobě není dost účinný. Přelomem se stává objevení chlorprozapínu. Léku, který jako první efektivně zmírňoval příznaky a razantně snížil dobu hospitalizace. Proto se péče o nemocného mohla převést na ambulance.

V důsledku autonomie pacienta přichází do popředí jeho rodinné a sociální okolí. Tato změna v zásadě přímo vedla k rozvoji psychoterapeutických metod v práci s psychotickými pacienty a také v práci s rodinou psychotických pacientů. Základní principy psychoterapie spočívají v integraci jedince do běžného života a v pomoci přechodu mezi onemocněním a uzdravením (případně remisí). Tyto postupy jsou však efektivní pouze v případě, kdy pacient není uprostřed psychotické ataky (Praško et al., 2003).

Existuje několik efektivních přístupů v psychoterapeutické práci s pacienty se schizofrenií.

5.1 Základní psychoterapeutické přístupy

5.1.1 Individuální versus skupinová psychoterapie

Zcela základním rozdělením psychoterapie obecně je uspořádání léčby pro jednotlivce nebo pro skupinu. V rámci individuální psychoterapie vstupují do interakce psychote-

rapeut a klient. Pro skupinovou psychoterapii je typické, že jeden případně dva psychoterapeuti vystupují mezi sebou a mezi klienty navzájem (Praško et al., 2003).

5.1.2 Podpůrná versus investigativní psychoterapie

Z hlediska dalšího dělení lze rozlišovat psychoterapii na podpůrnou neboli suportivní a investigativní, která bývá překládána jako odkrývající nebo dynamická. Oba tyto přístupy se zásadně liší v cílech a způsobech práce s klienty. Podpůrná psychoterapie usiluje o uvedení jedince do ekvilibria mysli (Praško et al., 2003).

Současný stav terapie schizofrenie je zaměřený spíše biologicky a to zejména proto, že tento způsob léčby je mimořádně účinný.

Kates and Rockland (1994) shledávají terapii onemocnění ve farmakoterapii, nácviku sociálních dovedností, profesní rehabilitaci a práci s rodinou - rodinná intervence. Přestože je tento přístup velmi vhodný, zejména pro rodinné příslušníky nemocného, autoři argumentují tím, že má tento přístup systémovou chybu.

Jako hlavní bod své polemiky staví na tom, že neexistuje koordinátor této terapie, neboť se jedná o relativně náročnou a rozsáhlou intervenci zahrnující několik kontextů, osob, způsobů apod. Cílí však na nemocného a má mu tedy i sloužit ku prospěchu, což autoři z dlouhodobého hlediska popírají.

Druhým problémem je pak neschopnost zařadit dynamickou psychoterapii do tohoto procesu (Kates & Rockland, 1994).

V polemice ovšem nezaznívá, že v rámci tohoto programu existuje řada vhodných a úspěšných terapeutických postupů.

5.1.3 Nácvikové psychoterapeutické přístupy a psychosociální intervence

Tyto přístupy vycházejí ze sociálně psychologického aspektu pomoci, se zaměřením na praktická řešení. Zatímco se KBT, rodinná terapie a *psychoedukace* jeví jako úspěšné přístupy, je nutné je doplnit o léčbu pomocí antipsychotik. Řada těchto přístupů také obsahuje cílenou metodiku a program pro rehabilitaci.

Typické zaměření je na odstranění pozitivních příznaků, podpora kognitivních funkcí. Silná je zde práce s emocemi, zpracování emočně nabitých obsahů, redukce pocitů viny, potlačení stagnace.

Cílem práce na emoční kognitivní a sociální rovině je zamezit sociální izolaci, získat větší náhled nad onemocněním, a to jak pro nemocného, tak pro jeho blízké okolí a rodinu. Celkově by tento přístup měl podporovat chuť k léčbě a uzdravení (Praško et al., 2003).

5.2 Výklady schizofrenie

Přestože má schizofrenie zřejmě genetické predispozice, je zcela patrné, že zde sehrávají svou roli i další determinanty vystupující v psychoterapeutickém procesu. Proto je vhodné u této specifické skupiny pacientů zaměřit se právě na práci s biologickými a psychosociálními proměnnými.

5.2.1 Biologický přístup

Atkinson, Herman, Petržela, and Brejlová (2003) popisují klasické biologické přístupy reportující dědičné aspekty schizofrenie. Ukazuje se, že příbuzní pacientů jsou více náchylní na rozvoj schizofrenie než ostatní. Jednovaječné dvojče pacienta má pak riziko zhruba 3 krát vyšší než dvojvaječné, a asi 40 krát vyšší riziko než nepříbuzný jedinec. Na druhou stranu jednovaječná dvojčata mají šanci méně než 50 %, že se u jednoho z nich vyskytne schizofrenie (pokud k tomu mají patřičné predispozice).

Neurověda zatím definuje dvě struktury, které by mohly sehrát ústřední roli při postižení schizofrenií. Jedná se o prefrontální kortex, v němž je signifikantně snížena aktivita, často reportovaná jako hypoaktivace ve frontální kůře nebo-li *hypofrontalita*. Za normálních okolností zabírá prefrontální kortex asi 30 % z celé mozkové kůry a celkem aktivně komunikuje s dalšími mozkovými strukturami, kdy nejvýznamnější úlohu kognitivních funkcí sehrávají emoce. Proto se řada vědců domnívá, že snížením aktivity v této oblasti musí docházet k jisté poruše, kterou často specifikují jako schizofrenii.

Dále bylo zjištěno, že osoby postižené schizofrenií mají hypertrofované cerebrální komory a mozkové dutiny vyplněny tekutinou. Hypertrofované komory jsou typické u atrofií, nebo jiných poškození mozku. V závislosti na rozsahu poškození dochází k variaci průvodních jevů onemocnění.

Z hlediska emocionality jsou teorie koncentrovány na produkci hormonů noradrenalinu a serotoninu. Obecně je však přijatý fakt, že bezprostřední vliv na rozvoj schizofrenie je narušený dopaminergní systém. Řada teorií se zakládá na faktu, že osoby se schizofrenií mají v daných mozkových oblastech zvýšený výskyt tohoto hormonu.

Poslední teorie zpřesňují tento redukcionistický model a dodávají, že se jedná o dysbalanci hladiny dopaminu v daných mozkových oblastech (Atkinson et al., 2003).

5.2.2 Psychosociální přístup

Atkinson et al. (2003) zmiňují taktéž sociální přístup. Je často spojován společně s psychologickým přístupem, kdy nejdůležitějším faktorem jsou psychosociální jevy. Závažnost onemocnění, recidiva, nebo intenzita psychotických atak je úměrná stresu souvisejícího s rodinným prostředím.

Výraznou determinantou podílející se na vzniku schizofrenie je stres, kdy v rodině není možné vyjadřovat adekvátně emoce. Nebo v příliš protektivním a protěžujícím

prostředí, konkrétního člena rodiny. Zároveň je k tomuto členovi rodiny přistupováno ambivalentně, to znamená s přehnanou kritikou, vyhýbavě, hostilně, apod. Osoby pocházející z takového prostředí mají 3 krát až 4 krát větší šanci na rozvoj schizofrenie.

Podobně se tak může stát při opačné situaci, tedy v případě, kdy se emocemi daného jedince v rodině ostatní členové zabývají až přespříliš. Tento stav je charakteristickým zdrojem stresu a vyčerpáním. Jedinec s předpokladem pro rozvoj schizofrenie je pak vyčerpaný a nemůže se případné epizodě ubránit.

Existuje důkaz o vztahu mezi schopností exprese emocí a recidivou schizofrenie. Tento jev lze snadno doložit multikulturně. Například jedinci pocházející z Mexika a původní obyvatelé Ameriky trpí schizofrenií jinak, neboť jejich emoční exprese je méně výrazná než v angloamerických a kontinentálních kulturách.

Zajímavým ukazatelem je fakt, že jedinci, kteří mají zvýšenou expresi emocí, jsou sami náchylnější k rozvoji schizofrenie nebo dalších duševních poruch (Atkinson et al., 2003).

Kapitola 6

Elektroencefalografie

Cílem neuropsychologického zkoumání mozku je lepší pochopení jeho supraregulací, tedy poznání jednotlivých mozkových struktur a jejich interakcí.

Efektivním nástrojem pro výzkum sociálně-biologických principů lze interpretovat EEG studie právě v tomto kontextu. Nelze z pochopitelných důvodů tyto kontexty zredukovat pouze na biologické činitele, ale v kooperaci s jejich psychologickou interpretací nabízí neuropsychologický přístup velmi zajímavé možnosti studie lidského chování a prožívání (Damasio, 1994).

EEG nebo-li elektroencefalografie je elektrofyziologická metoda ke studiu bioelektrických potenciálů vznikajících působením jednotlivých populací neuronů v mozku. Jednotlivé části záznamu takové aktivity jsou komplexním odrazem časoprostorové dimenze.

Elektrické potenciály vznikají aktivitou kortikálních a subkortikálních struktur. Tyto potenciály jsou typicky zaznamenávány z povrchu hlavy (skalp) pomocí různého počtu senzorů - elektrod (Kulišťák, 2003).

Elektrická aktivita mozku se proměňuje v průběhu ontogeneze člověka a tyto projevy jsou charakteristické pro dané myšlenkové procesy nebo pro procesy emočního prožívání (Crick & Koch, 2003), jak je uvedeno v tabulce 6.1.

Rozsah (Hz)	Název	Typická aktivita
< 4	Delta	Typická pro III. non REM fázi spánku
4 - 8	Théta	Senzomotorika, meditace, spánek
8 - 13	Alfa	Relaxace, klidový stav
14 - 30	Beta	Pozornost, bdělost
30 - 100	Gama	Kognitivní funkce

Tabulka 6.1: Přehled frekvenčního rozsahu mozkové aktivity pro dospělého člověka. Volně podle (Kulišťák, 2003).

6.1 Proč elektroencefalografie

Existuje řada důvodů, proč v rámci studia lidské mysli využít elektroencefalografii. Dnes již klasický výzkum v rámci kognitivní vědy, psychologie i klinického výzkumu probíhá využíváním neurovizuálních metod, tradičně pak elektroencefalografie (EEG), magnetoencefalografie (MEG) nebo funkční magnetická rezonance (fMRI). Kromě faktoru dostupnosti elektroencefalografie má minimálně tři výhody v porovnání s klasickými behaviorálními přístupy v kognitivní vědě nebo i v rámci použití jiných zobrazovacích metod (Cohen, 2014).

6.2 Výhody EEG

Prvním důvodem je bezpochyby fakt, že EEG je výjimečný nástroj na studium neurokognitivních procesů pro svou schopnost zachytit i jemnou dynamiku kognitivních i afektivních procesů probíhající v lidském mozku. Mluvíme tedy o konceptech kognice, percepce, lingvistických dovedností, ale i o emočních či motorických procesech, které zpravidla probíhají ve velmi krátkém časovém úseku, například v řádech desítek milisekund. To lze uvést do kontextu například s hemodynamickými jevy jako je BOLD (*Blood oxygen level dynamics*), na základě kterých je měřena mozková aktivita pomocí fMRI. Hemodynamická odezva na stimulaci člověka je pak rozlišitelná v řádech sekund, typicky okolo 2 - 3 sec.

Například gama oscilace jsou spojeny s projevy řady kognitivních funkcí včetně paměťových a volních z hlediska sebekontroly. Neurovědci obvykle považují theta vlnění za relativně pomalé mozkové rytmy, nicméně v porovnání s ostatními oscilacemi, které se běžně vyskytují v okolí našeho života, jsou ve skutečnosti rychlé. Tento fakt lze demonstrovat na čtyřválcovém motoru vozidla, který je v otáčkách 3000 ot./s. Motor v tuto chvíli běží okolo 50 Hz, což by odpovídalo spodní hranici gama oscilace. Většině lidí na první poslech běh motoru splývá a slyší jej jako celostní a monotónní brum, a až později jsou schopni rozlišit jemný takt o dané frekvenci. Protože jsou kognitivní procesy evolučně často velmi rychlé, je vhodné využít metodu na měření mozkové aktivity, která je schopna postihnout i takové druhy aktivity.

Druhým důvodem je pak fakt, že EEG umožňuje zkoumat mozkovou aktivitu díky přímému měření neurální aktivity. Základním principem je tedy měření fluktuace napětí (nebo magnetického pole v případě MEG), které přímo odráží reálné biofyzikální jevy na úrovni daných populací neuronů. Jinak řečeno, oscilace, které měříme pomocí EEG, jsou v přímém vztahu s neurální oscilací v kortexu.

Třetím důvodem je povaha EEG signálu. Jedná se o multidimenzionální typ proměnné. Přestože se můžeme shodnout na tom, že jsou data naměřená EEG pouze dvoudimenzionální, tedy změna elektrického napětí v čase. Je však nutné brát v úvahu i to, že u EEG je často k dispozici větší počet elektrod, které ze skalpu (případně u in-

trakraniálního EEG i uvnitř tkáně mozku) snímají jeho elektrickou aktivitu ze zdrojů, které pochází z oblasti pod skalpem. Běžně se používá alespoň 32 kanálové EEG, zatímco mnohem častěji se již setkáváme s tzn. *high-density EEG*, tedy s počtem 64, 128 nebo 256 kanálů (u MEG až okolo 300 kanálů). Kromě informace o prostoru je nutné brát v potaz i další charakteristiky signálu jako jakékoli jiné fyzikální veličiny a sice jeho amplitudu, frekvenci, výkon a fázi.

Hovoříme tedy o tom, že naměřená data mají diskrétní povahu, jsou tedy relativně nezávislými nositeli informace. Díky tomu, že se jedná o multidimenzionální data, lze je testovat na podkladech vycházejících z neurofyzologie i psychologie. Tento poslední bod je obzvlášť důležitý pro testování hypotéz, které kombinují neurofyzilogické poznatky s psychologickými podklady a teoriemi, například v rámci rozlišování různých kognitivně psychologických procesů i stavů. Lze pochopitelně provádět i translační studie na animálním EEG a sice v případě působení připravovaných léčiv nebo psychoaktivních látek (Cohen, 2014).

6.3 Nevýhody EEG

Spolu s pozitivy elektroencefalografie je nutné poukázat i na stinné stránky této metody, tedy případy, kdy je aplikace elektroencefalografie neefektivní. Je zcela zřejmé, že neurozobrazovací metoda by měla sloužit k testování hypotézy a lze tedy přirozeně vyvodit případy, kdy není EEG vhodné použít.

Jedná se zejména o studie se zaměřením na precizní prostorovou lokalizaci, v případech, kdy je použito méně než 64 kanálů. V tomto případě je často vhodnější zvolit fMRI, případně (ideálně) kombinovat obě metody v simultánním měření EEG/fMRI. Tento přístup má nesporné výhody v přesné prostorové lokalizaci fMRI a přesné časové lokalizace EEG. Ačkoli je tento přístup relativně populární, i tak se potýká s řadou nevyřešených metodologických problémů například s drobnými pohyby elektrod v prostřední několika Tesla uvnitř magnetické rezonance poháněné supravodivým magnetem. Ten vyvolává tak vysoké elektromagnetické vlnění, které následně vytváří nežádoucí artefakty na signálu EEG (Cohen, 2014).

Cohen (2014) dodává druhý důvod proč raději zvolit jinou metodu a to v případě, kdy jsou jednotlivé měřené pokusy relativně dlouhé a to v řádech například desítek sekund. Může se jednat o složité kognitivní procesy rozhodování na základě abstraktních informací apod.

Kapitola 7

Neuropsychologické koreláty schizofrenie

Z pohledu neuropsychologie existuje celá řada psychologických konceptů, které jsou ukotveny v neurofyziologii. Tyto projevy lze zkoumat přímo na základě změny elektromagnetického pole jednotlivých populací neuronů pomocí EEG/MEG, případně konkrétních neuronů v případě iEEG (intrakraniální EEG). Dále je možné zkoumat tuto aktivitu nepřímo pomocí hemodynamických jevů měřitelných funkční magnetickou rezonancí (fMRI) nebo dle radioaktivních vlastností rozpadu glukózy u pozitronové emisní tomografie. Kromě dalších zobrazovacích metod lze uvažovat nepřímé měření pomocí psychologických instrumentů, které jsou založeny na psychometrických parametrech.

Neméně účinným nástrojem je i strukturované interview, které relativně rychle vede k rozpoznání patřičných příznaků a nápadností v myšlení a vnímání. Je však časově i personálně náročné. Proto existují směry, které se snaží o kvantifikaci příznaků a jejich klasifikaci.

V současnosti perspektivní metoda je nalézání tradičních neuropsychologických korelátů pomocí zobrazovacích metod. Jejich kvantifikace pomáhá lépe pochopit některé aspekty daných poruch a například lépe navrhnout léčbu, zvolit adekvátní preparát a sledovat zlepšení po psychologické intervenci (Svoboda et al., 2012).

Cílem diplomové práce je poskytnout interdisciplinární vhled do neuropsychologické problematiky schizofrenie. Praktická část se zabývá aplikací pokročilých metod analýzy elektroencefalografie v kontextu hledání biologických korelátů specifických pro schizofrenii. Motivací je zde schopnost najít subkortikální strukturu, jejíž elektrické vlastnosti jsou oproti zdravé populaci modulovány. Interpretační rámec psychologických věd dodává tomuto nálezu nový rozměr, neboť umožňuje vhled do subjektivních aspektů lidského života jako jsou emoce, prožívání a kognice. Vedlejším cílem práce je popsat emoce u schizofrenie, neboť jim není věnována obecně příliš velká pozornost.

Přítom se však jedná o velmi důležitou komponentu, která má prokazatelně vliv na kvalitu života a intenzitu onemocnění.

Tento interdisciplinární pohled poskytuje užitečné sloučení poznatků z elektrofyziologických vlastností zdrojů mozkových oscilací na příznaky schizofrenie. V souvislosti s psychologickým a psychiatrickým výkladem jako jednotný přístup dokáže komplexně uchopit klasické psychologické koncepty v širších souvislostech.

7.0.1 Psychometrické instrumenty

Jedním z klíčových psychometrických nástrojů je test PANSS (Positive and negative syndrome scale). Jedná se o škálu, která reflektuje sílu přítomných příznaků a rovnou je klasifikuje do pozitivních a negativních příznaků. Tradičně se používá v řadě studií na kvantitativní obraz experimentální skupiny.

Test byl publikovaný v roce 1987 jako základní psychometrický nástroj pro studium antipsychotik. Jeho administrace zabere okolo 40-50 minut a administrátor musí být odborně proškolen, aby byla zachována reliabilita metody (Kay, Flszbein, & Opfer, 1987).

Pozitivními příznaky se zde rozumí takové příznaky, které nasedají na běžné funkce a modifikují je, typicky pak jako halucinace nebo bludy. Pro ztrátu těchto vlastností je zaveden pojem negativní příznaky (Kay et al., 1987).

Položky jsou vyvážené pro pozitivní a negativní příznaky. Obě škály mají minimum 7 a maximum 49 bodů. **Pozitivní škála** testuje tyto koncepty:

- bludy,
- konceptuální dezorganizaci,
- halucinační chování,
- excitaci,
- velikášství,
- podezřívavost,
- hostilitu.

Negativní příznaky reflektují tyto vlastnosti:

- citovou oploštělost,
- emoční stažení,
- ochuzení vztahů,
- pasivní či apatické sociální stažení,
- obtížné abstraktní chování,
- ztrátu spontaneity a plynulé konverzace,
- stereotypní myšlení.

Dále PANSS zkoumá **škálu celkové psychopatologie**, která se zabývá:

- starostmi o tělesný stav,
- úzkostmi,
- slovním sdělení, která korespondují s fyzickou manifestací během rozhovoru,
- pocitem viny,
- tenzí,
- manýrováním a zaujímáním postojů,
- depresí,
- sdělením pacienta o jeho depresivní náladě a její vliv na vztahy a chování,
- motorickou retardací,
- nespoluprací,
- neobvyklým myšlenkovým obsahem,
- dezorientací,
- zhoršenou pozorností,
- nedostatkem soudnosti a náhledu,
- poruchami vůle,
- nedostačivému ovládní impulsů,
- autismem,
- aktivním únikem ze společnosti (Kay et al., 1987).

Testová metoda relativně snadno nabízí rychlý kvantitativní vhled do stavu pacienta.

Mezi další testové metody patří například **zkrácená psychiatrická posuzovací stupnice** (BPRS). i zde je řeč o efektivní a časově úsporné metodě ke sledování stavu a změn u psychotických pacientů. Sestrojena byla na základě faktorové analýzy a je definována šestnácti bodovou škálou na:

- somatický stesk - hypochondrie,
- anxieta - obecný strach a obava,
- afektivní stažení - emoční deteriorizace a oploštělost,
- dezorganizace myšlení - inkoherentní myšlení a narušené některé kognitivní procesy,
- pocity viny,
- tenze - tělesná,
- manýrování a gestikulace,
- megalomanie,
- depresivita,
- hostilní chování mimo vyšetření,
- podezřívavost,
- halucinační chování,

- pohybová retardace,
- nespolupráce,
- bizarní myšlenkové obsahy,
- otupělost v afektu.

Celkový součet jednotlivých škál udává celkový skóre patologie (CSP). Výsledek lze vizualizovat přímo v testu pomocí diagnostické křivky. Ověření metody probíhalo v českém prostředí pomocí typických psychotických profilů od 90 českých a slovenských psychiatrů (Svoboda et al., 2012).

Drobná psychologická adaptace o subjektivních a objektivních příznacích pacienta se nazývá **Fergusova škála přizpůsobivosti nemoci**.

Definuje stavy přechodu mezi akutním stavem a remisí u psychotických pacientů. Vychází z podobných předpokladů jako výše zmiňované metody (Svoboda, Pavel, & Šnorek Václav, 2013).

7.0.2 Úvod do neuropsychologických studií

Výzkumy zaměřené na studium schizofrenie lze rozdělit na výzkumy farmakologické, které počítají s užíváním medikace, na tzv. *drug-naïve*, tedy na nemedikované pacienty.

Tišlerová et al. (2008) definuje například společné studie pro medikované a nemedikované pacienty v rámci elektroencefalografie.

Cílem studie elektrofyziologie je detekce změn v distribuci elektrické mozkové aktivity jak u pacientů s medikací nebo u pacientů bez medikace (Tislerova et al., 2008).

7.0.3 Kognitivní koreláty

Celkem velká řada studií reportuje spektrální charakteristiky EEG signálu v kontextu schizofrenie. Jedná se v drtivě většině o gama oscilace, tedy o projevy kognitivních funkcí.

Studium gama pásma pomocí EEG umožňuje dokumentovat abnormality v kognitivních složkách pacienta, neurální oscilaci jednotlivých populací neuronů a jejich fázovou synchronizaci. Pro zkoumání těchto stavů je stěžejní frekvenční dekompozice signálu, která popsána v kapitole Analýza signálu EEG (Tislerova et al., 2008).

Jedním z klasických způsobů testování schizofrenie pomocí EEG je pomocí *oddball* paradigma. Nejčastěji se využívá v ERP (Event related potential) studiích. Dochází k detekci parieto-centrální odezvě na neobvyklý podnět okolo 300 ms od stimulace. Tato aktivita je pojmenovaná jako P3 nebo také P300 vlna¹. Tento jev je viditelný

¹P300 je jedna z nejvíce prozkoumaných komponent evokovaných potenciálů. Je typicky charakteristická svou amplitudou a latencí. Amplituda je pozitivní v latenci od 250 - 500 ms. Nejmanifestovější projevy této komponenty zaznamenáváme na centrálních svodech, typicky pak na elektrodě Cz (Polich, 2007).

pouze a tehdy, když subjekt aktivně sledujeme prezentaci a detekuje cílové podněty (Picton, 1992).

Pro studium schizofrenie se pak nejčastěji setkáváme s auditivní variantou. Kdy časté standardní podněty po nějaké době střídají deviantní podněty.

Roach et. al (2008) popisují ERP experiment, kdy je subjekt vystaven opakovanému auditornímu podnětu v *oddball* paradigma.

Studie dokládá návaznost na předchozí výzkumy, že mozek si organizuje a koordinuje své kognitivní procesy skrze synchronizované oscilační mechanismy. s rozvojem výpočetní techniky dochází k rozvoji matematických a programových možností analýzy signálu a tyto nové metody pomáhají lépe pochopit některé procesy v neurovědních disciplínách.

Studie implikuje, že klinické studium schizofrenie je založena na dezorganizovaném myšlení. Toto lze nalézt zejména v narušené synchronizaci a konektivitě neuronálních oscilací. Obecně lze říci, že se schizofrenie projevuje abnormální mozkovou dynamikou, synchronizací a konektivitou.

Závěrem je synchronizace oscilace ve frekvenčním pásmu gama v časovém úseku 20 - 60 ms od zaslechnutí deviantního tónu. Pacienti se schizofrenií mají tuto odezvu signifikantně pomalejší ($p < 0,03$) (Roach & Mathalon, 2008).

Redukci gama oscilací nalézá i tým Ferrarelli et al. (2008), kdy sledovali frontální oblasti v EEG a tMS (transkraniální magnetické stimulaci) studii.

Obě metody, jak EEG a tMS mohou dohromady fungovat velmi vhodně na aktivaci thalamokortikálních struktur a zlepšení kognitivních a motorických úkolů.

Relevantní závěr pro tuto diplomovou práci je fakt, že studie potvrzuje sníženou gama oscilaci u pacientů se schizofrenií. A to i v případě aktivní elektromagnetické stimulace (Ferrarelli et al., 2008).

Minzergerg et al. (2010) ve své úspěšné studii shrnují dosavadní poznatky a nálezy o kognitivní složce u schizofrenie.

Schizofrenie je charakteristická narušením kognitivní kontroly spojené zejména s prefrontálními strukturami. Přestože je lokalizace jasná, zůstávají nejasné psychopatologické příčiny. Obecně lze říci, že vyšší kognitivní procesy jsou spojeny s vyšší oscilací mozku. Tyto vysoké oscilace můžeme definovat jako gama oscilace a bývají častým indikátorem u schizofrenie.

Výzkumníci nacházejí taktéž narušení synchronizace gama oscilace a současně snížené výkonové spektrum v tomto pásmu. Nenašel se rozdíl mezi nemedikovanými pacienty a mezi pacienty, kteří přicházejí s prvním záchvatem (prvozáchytové EEG). Silným závěrem je fakt, že prvozáchytové EEG, kdy bývá krátkodobě farmakologie případně farmakologická historie, se neliší od nemedikovaných pacientů ve spektrálních charakteristikách signálu EEG ani ve fázové synchronizaci.

Rozdílná aktivace theta mezi prvozáchytovým EEG a nemedikovaným EEG byla statisticky potvrzena (Minzenberg et al., 2010).

Souhrnně lze prohlásit, že oscilační mechanismy kortikálních struktur jsou mezi schizofrenními pacienty obecně a zdravou kontrolní skupinou odlišné ve vysokých frekvenčních pásmech, které jsou zodpovědné za kognitivní procesy. Toto jsou také procesy, které známe z klinických obrazů a na tomto místě se prolíná psychopatologie a neurovědy. Všechny výsledky jsou signifikantně odlišné ve frontálním kortexu, kde můžeme identifikovat patopsychologické substráty kognitivního deficitu schizofrenie.

7.0.4 Emoční koreláty

Většina afektivně neurovědních výzkumů u schizofrenie probíhá formou čtení výrazu emoční odezvy z tváří na fotografiích. z dostupné literatury není znám obecný model afektivity u schizofrenních pacientů.

An et al. (2003) provedli ERP (event related potential) studii, kdy změřili 20 schizofrenních a 20 zdravých jedinců. Sledovali vliv emoční stimulace za pomoci tváří. Opět se jednalo o *oddball* paradigma, kdy se střídaly četné a méně četné obrázky.

Autoři nalézají v koherenci s literaturou sníženou odezvu ve vlně P300 u schizofrenní populace. Je zde signifikantně snížená amplituda asociována s negativními výrazy ve tváří. Tato odezva u kontrolní skupiny byla naopak signifikantně vyšší než u pozitivních tváří.

Studie implikuje, že schizofrenie moduluje způsob, jakým pacienti vnímají emoční náboj ve tváří.

Jiná studie se zajímá konkrétně o frontální alfa asymetrie jako všeobecný biologický marker. Autoři Gordon et al. (2010) předpokládají frontální alfa asymetrie jako biomarker schizofrenie, deprese, PTSD, panické poruchy a ADHD. Jedná se o ambiciózní projekt, který by pomocí jedné metriky rozlišoval několik diagnostických kategorií.

Vzhledem k tomu, že je schizofrenie tradičně řazena mezi poruchy, které jsou levostranně charakteristické spolu s obtížemi v interhemisferální aktivaci, můžeme hovořit o specifickém neuropsychologickém profilu.

Funkční EEG taktéž dokládá levostrannou lokalizaci ve frontálních oblastech, charakterizovanou sníženou aktivací ve frontální oblasti v klidovém EEG.

Se sníženou alfa aktivitou ve frontálním kortexu hovoříme o zvýšení asymetrií, které jsou spojené s pozitivními emocemi a naopak se snížením asymetrií (zvýšení alfa aktivity) o subjektivním prožitku negativních emocí.

Autoři nenašli signifikantní nález, pro který by mohli prohlásit, že je možné použít frontální alfa asymetrie pro detekci schizofrenie během kognitivní stimulace.

Přesto dává smysl o frontálních alfa asymetriích uvažovat jako o možném indikátoru emoční poruchy v klidových stavech (Gordon et al., 2010).

7.0.5 Cerebrální struktury

Studie Tišlerové et al. (2008) využívá porovnání medikovaných a nemedikovaných pacientů v rámci prostorové rekonstrukce signálu a konektivit pomocí metody LORETA (Low-resolution brain electromagnetic tomography). Za využití 19 kanálového EEG spočítali prostorový model LORETA pro frekvenční pásma delta (1,5 - 6 Hz), theta (6,5 - 8 Hz), alfa 1 (8,5 - 10 Hz), alfa 2 (10,5 - 12 Hz), beta 1 (12,5 - 18 Hz), beta 2 (18,5 - 21 Hz) a beta 3 (21,5 - 30 Hz). Pro lepší pochopení jevu si rozdělili frekvenční pásma na subintervaly. Porovnáním medikované skupiny (přítomny farmaka olonzapín, klozapín a risperidon) a nemedikované (schizophrenia-naïve) skupiny schizofrenních pacientů došly k následujícím závěrům.

Byl potvrzen obecný nárůst v pomalých vlnách a sice ve frekvenčním pásmu delta a theta ve fronto-temporálně-okcipitálním laloku, zejména v temporolimbických strukturách. Nárůst v alfa 1 a alfa 2 pásmu pro oblast temporálního kortexu a zvýšený spektrální výkon v beta 1 a beta 2 pásmu pro oblast temporálně-okcipitálního laloku a posteriorních limbických strukturách.

Porovnání s pacienty, kteří byli léčeni klozapínem oproti skupině pacientů bez léčby, byla nalezena zvýšená aktivita ve frekvenčním pásmu delta a theta pro přední cingulum a mediálně prefrontální kortex.

Efekt léčby olonzapínu pak nachází ve zvýšení theta frekvencí v předním cingulu a snížení alfa 1, beta 2 a beta 3 pásma v okcipitální laloku a posteriorní limbické struktuře a snížením beta 3 ve frontotemporálním kortexu a předním cingulu.

Risperidon nevykazoval žádný signifikantní efekt mezi kontrolní a experimentální skupinou (Tislerova et al., 2008).

Jiné světlo na problematiku vnáší autoři Rotarska-Jagiela et al. (2010), kteří prováděli fMRI studii klidových stavů konektivit.

Základní premisa spočívá v narušené konektivitě u kognitivních procesů. Tento koncept vychází z neurobiologických mechanismů klinického výzkumu schizofrenie. Tuto hypotézu například potvrzuje další výzkum (Kubicki et al., 2007).

Podle recentních nálezů se předpokládá, že u schizofrenie dochází k aberantní konektivitě s několika jinak funkčními konektivitami v mozku. Tedy jakýsi nefunkční článek mezi jinými jinak funkčními mody, například percepcí, verbální fleuncí nebo myšlením.

Tento model se stal základním stavebním kamenem pro neurobiologické modelování psychózy. Jde zejména o frontální kortex v rámci kognitivních funkcí a fronto-temporální kortex pro auditivní zpracování (Kubicki et al., 2007).

Lze objevit i narušenou strukturu implicitní klidové sítě u pacientů se schizofrenií, z čehož lze vyvodit následující tezi a sice, že snížením jednotlivých konektivních spojů dochází k rozvoji intenzity onemocnění (Rotarska-Jagiela et al., 2010).

Tyto stavy lze snadno sledovat na fMRI. V praktické části diplomové práce byla provedena podobná analýza pomocí *high-density* EEG.

Studie je ve shodě s předchozími nálezy (Amann et al., 2003; Kühn et al., 2000; Centorrino et al., 2002), kdy změny mezi léčbou klozapínu a olonzapínu v porovnání s nemedikovanými pacienty jsou vysvětlovány kompenzačním mechanismem v neurobiologických substrátech schizofrenie. Nerozlišení účinnosti risperidonu pak připisují farmakodynamickým vlastnostem této látky a sice, že není možné ji objektivně zaznamenat pomocí EEG (Amann et al., 2003).

K výběru výzkumného souboru použili PANSS pro kvantifikaci příznaků schizofrenie.

Řada studií vychází z předpokladu, že pacienti se schizofrenií trpí diskonektivním syndromem. Právě narušená konektivita jednotlivých mozkových oblastí by mohla způsobovat obtíže typické pro schizofrenii. Narušená kortikální integrace a mozková konektivita vedou často k rozvoji typických příznaků. Studie implikuje použití více kanálového EEG na hledání biologických markerů v narušené konektivitě u paměťových úloh, jakožto projev kognitivního deficitu. Nálezy dokládají, že schizofrenie narušuje aktivaci neurálních sítí ve fronto-temporálních oblastech. Protože studie měla ve vzorku i pacienty bez kognitivního deficitu, dokládají tedy výsledky efekt nemoci namísto pouhého vlivu úlohy, neboť kontrolní skupina měla potíže s aktivací zmiňované oblasti. Studie navrhuje využít tuto úlohu jako diagnostický nástroj a korelačními studiemi nastavit limity pro diagnostiku (Cho, Konecky, & Carter, 2006).

Praktická část

Kapitola 8

Analýza signálu EEG

Vzhledem k definovaným hypotézám se jeví analýza pomocí elektroencefalografie jako nejvhodnější metoda, neboť na rozdíl od MRI nebo PET umožňuje měřit velmi kvalitně v rovinně temporálního (časového) rozlišení.

Za účelem explorace subkortikálních oblastí byly zvoleny dvě metody, a sice shlukování nezávislých komponent podle polohy individuálních dipólů a výkonového spektra. Dále pomocí indexu fázového zpoždění, který stojí na hypotéze, že společně zpožděné signály pravděpodobně spolu kooperují.

Jako ukazatel rozlišení emoční valence byl použit index frontální alfa asymetrie jako indikátor emočního náboje ve smyslu pozitivivity a negativity implicitního afektivního ladění (Cohen, 2014).

8.1 Preprocessing dat

Oscilace pocházející z mozku mají stejné vlastnosti jako jakékoliv jiné oscilace. Je tedy zřejmé, že kromě signálů pocházejících ze zdrojů uvnitř mozku jsou v záznamu i tzv. artefakty. Tyto zvláštní druhy signálu ovšem nejsou generovány nezávislými zdroji uprostřed hlavy. V tomto případě se jedná např. o mrkání (okulární artefakty), žvýkání, polykání a jiné pohyby (souhrnně muskulární artefakty). Existuje celá škála jemného rozlišení mezi jednotlivými druhy artefaktů. Např. u okulárních artefaktů se dá rozzeznat, zda se jedná o laterální nebo vertikální pohyby očí, zda jsou zapojeny faciální svaly apod. Každý specifický fyzický projev lidského těla má svou specifickou reprezentaci v signálu EEG.

Nicméně kromě artefaktů pocházejících z lidského těla je EEG kontaminováno i z vnějšku. Může se jednat o celou řadu elektromagnetické interference. Typicky se tak děje díky oscilaci elektrického proudu v zásuvkách, které generují artefakt o frekvenci 50 Hz (v USA 60 Hz). Další interferencí mohou být mobilní telefony, zejména pokud vyzvánějí. Přestože je dnešním trendem v neurovědách triangulovat metody, tzn. použít EEG a fMRI simultánně, i toto spojení má svou identickou reprezentaci v signálu.

Kromě již zmíněného je součástí vnějších artefaktů i skupina tak zvaných technických artefaktů. Zde se jedná o špatně zapojené elektrody, nekvalitní hardware, chybně zapojené referenční elektrody nebo uzemnění, atd.

Proto je potřeba EEG od rušivých vlivů co nejlépe odstínit a dále po nahrání co nejvíce eliminovat již zaznamenané artefakty. Poměr, který určuje úroveň signálu a šumu v daném záznamu, se obecně nazývá jako *signal-noise ratio* (SNR). Je nutné si uvědomit, že ani sebelepší design výzkumu nepodpoří výsledky, pokud je kvalita signálu (SNR) nízká. Zároveň je ale zřejmé, že signál z podstaty věci nemůže být 100 % čistý, tedy vždy bude obsahovat jistou vedlejší složku šumu, artefaktů a dalších nežádoucích jevů (Cohen, 2014).

Za tímto účelem se při analýzách EEG vždy provádí **předzpracování** (preprocessing) dat. I v tomto případě byla data co nejpečlivěji zpracována, aby výsledky co nejvěrohodněji reflektovaly skutečnost.

Samotné nahrávání EEG probíhalo v prostorách Národního ústavu duševního zdraví v Klecanech vyškoleným zdravotnickým personálem. Protože EGI 256 EEG systém (Geodesic Systems, USA) je zařízení bez aktivního potlačení šumu, probíhalo veškeré měření ve speciálně připravené komoře, tzv. Faradayově kleci¹ v mezinárodním zapojení 10-20 (viz obrázek 8.1).

Prvním krokem předzpracování signálu bylo **zmenšení vzorkovací frekvence** nahrávek z $f_{s1} = 1000$ Hz na $f_{s2} = 512$ Hz. Díky Nyquistovo teorému je tedy možné analyzovat frekvence signálu až do 256 Hz.

Před **vizuální inspekcí signálu** za účelem redukce nejvýraznějších artefaktů (náhorná ukázka manuálně vyčištěného signálu od artefaktů je prezentována v obrázku 8.2) došlo k filtrování. Vhodně sestrojený filtr dokáže jednak odfiltrovat velmi pomalé frekvence, které jsou v zásadě artefakty (drifty), tak odfiltrovat příliš vysoké frekvence, které jsou těžko zaznamenané a problematické z hlediska interpretace (často bývají postiženy artefakty). Proto byla metoda FIR², který za pomoci spektrálních charakteristik odfiltrovává horní a dolní mez signálu.

Filtr pro horní mez byl nastaven na $f_{hp} = 0,1$ Hz, filtr pro dolní mez na $f_{lp} = 128$ Hz. v tuto chvíli jsou data vhodná pro prvotní vizuální inspekci, která má za cíl co nejvíce eliminovat zmiňované artefakty, které v signálu zůstaly.

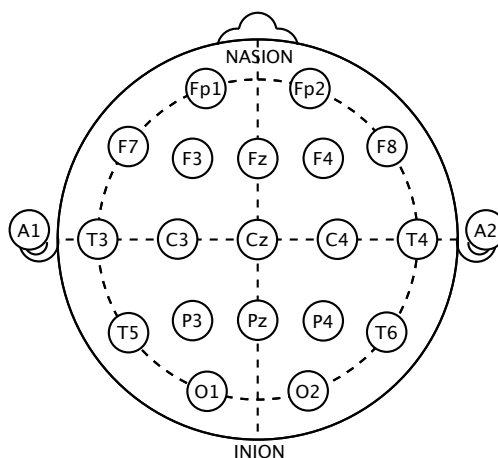
Jako kritérium pro **vyjmutí daného úseku časových řad signálu** byla považována vysoká intenzita artefaktu (vysoká amplituda). Po identifikaci těchto úseků v rozsahu do 10 % byly tyto úseky z další analýzy vyjmuty. Ve stejném procentuálním rozsahu byly identifikovány a vyjmuty chybně měřící elektrody, např. vlivem opotřebení, interference nebo chybně zapojených referenčních elektrod.

Protože EGI 256 EEG systém nahrává s referenční elektrodou Cz pro účely analýzy,

¹Elektrostatická konstrukce či prostor se schopností izolovat elektromagnetické vlnění, konceptuálně definována již v roce 1836 (Chapman, Hewett, & Trefethen, 2015)

²Finite impulse response filter (FIR) je způsob filtrování signálu pomocí metody nejmenších čtverců. Tento přístup umožňuje navržení filtru s co nejmenší velikostí (Vaidyanathan & Nguyen, 1987).

byl **signál rereferencován na průměr** všech elektrod. Tento krok zároveň slouží jako lineární filtr dat. Protože se jedná o pouhou lineární transformaci, je možné data kdykoliv rereferencovat zpět, případně zvolit jiné referenční body.



Obrázek 8.1: Mezinárodně uznávaný systém zapojení EEG kanálů, tzn. 10-20 systém. (Wikipedia, 2017a)

Vzhledem k tomu, že došlo k vyloučení několika vadných elektrod, byly tyto oblasti interpolovány. **Interpolace** je proces, který aproximuje aktivitu chybějících elektrod podle aktivity elektrod v bezprostřední blízkosti. Mezi nejčastější metody interpolace patří metriky vzdálenosti - nejbližší soused, lineární roviny apod. Čím více elektrod algoritmus používá k interpolaci, tím přesnější daná aproximace je.

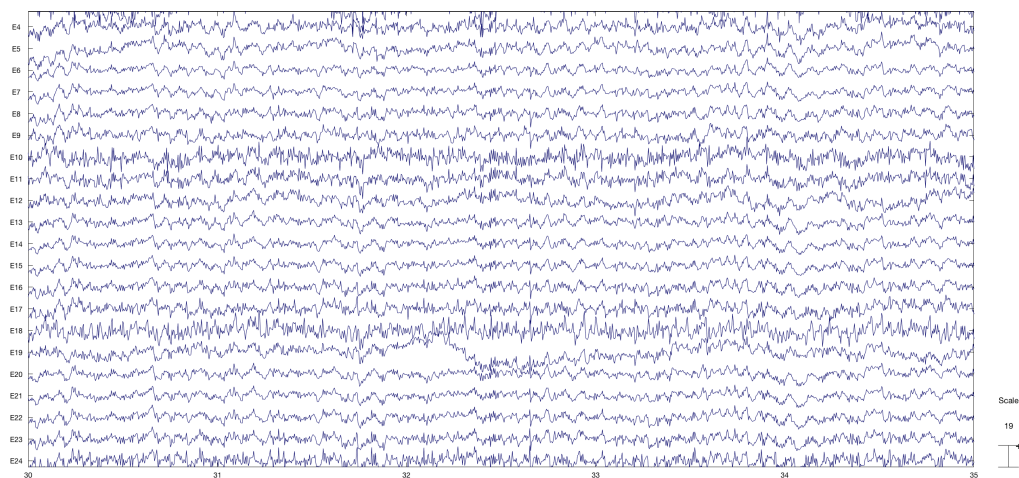
Přes zřejmé benefity panuje v odborné obci kontroverze při interpolování signálu. Kritikové identifikují problém interpolace zejména v matematické rovině neboť zdůrazňují, že se jedná o pouhý odhad a ne o skutečný signál.

Proto by se interpolace měla používat pouze v případě chybně měřící elektrody, anebo v případě, že šum, který se nakumuloval na daný signál, nejde spolehlivě odfiltrovat. Proto se lze někdy setkat se studii, které filtrují data filtrem horní propustnosti na $f_{hp} = 30$ Hz, aby se výzkumníci vyhnuli interpolaci elektrod (Cohen, 2014).

8.2 Frontální alfa asymetrie

Frontální EEG asymetrie reflektuje aktivitu mozkových systémů motivace přiblížení (*approach*) a odtažení (*withdrawal*). Relativně vyšší levostranná aktivita je spojována s approach systémem a predominantním pozitivním afektem. Naopak relativně vyšší pravostranná aktivita je spojena s vyhýbavým systémem (*withdrawal*) a negativními emocemi jako je strach nebo smutek (Davidson, 1993).

Povětšinou výzkumy navrhují asociaci mezi pravostrannou, frontální asymetrií a rizikem depresivní nebo anxiózní poruchy. Nicméně menší pozornost na sebe upoutává spojení frontální asymetrie a zdraví. Řada studií zkoumala vztah frontální alfa asymetrie vůči imunitním funkcím a předběžné výsledky naznačují pravostrannou asymetrii



Obrázek 8.2: Ukázka vyčištěného segmentu prvních 30 - 35 sekund u subjektu S09 kontrolní skupiny v EEGLAB.

korelující s indikátory snížené imunitní schopnosti - např. snížené protilátky reagující na vakcínu proti chřipce, nebo všeobecně nižší imunologická odezva. Nicméně je složité extrapolovat z těchto nálezů interpretovatelné výsledky.

Navzdory takřka 40 let výzkumu na poli frontálních asymetrií, afektivních procesů a psychopatologie nejsou tyto koncepty validizovány, nejsou kvalitním způsobem zpřehledněny. Jedna z původních studií odkrývá odhady dědičnosti na 11 - 37 % (Anokhin, Heath, & Myers, 2006). Dále jsou zde jisté náznaky přenosu z matky na dítě během prenatálního období, kdy matka trpí depresí nebo závislostí na psychoaktivních látkách (Field & Diego, 2008). Recentní meta-analýzy odhalují relevantní nálezy environmentálních faktorů asociovaných s pravostrannou frontální asymetrií u dětí a adolescentů. Nejkonzistentnější nálezy však naznačují souvislost pravostranné asymetrie a depresivních stavů.

Z pohledu základních disciplín bylo zkoumáno toto téma na úrovni:

- **Fylogeneze** - Kalin et al. (1998) testoval 50 jedinců makaků. Výzkum obsahoval dvě skupiny. Experimentální skupina byla složena z jedinců s extrémně vysokou pravostrannou frontální alfa asymetrií. Kontrolní skupina vykazovala normální distribuci frontální alfa asymetrie (FAA). Jedním z výsledků studie bylo, že experimentální skupina vykazovala vysokou hladinu kortizolu. Proto tito jedinci byli neobvykle agresivní a vykazovali vyšší četnost defenzivního chování. Později

se ukázalo, že intravenózní aplikace benzodiazepamu 1 mg/kg výrazně redukuje agresivní projevy spolu s frontálními asymetriemi. Lze očekávat podobné chování i u lidí.

- **Dědičnosti** - rozsáhlým tématem FAA je dědičnost, neboť důkazem dědičnosti by bylo možné stanovit reliabilitu daného jevu. Studie se týkají zejména monozygótních a dizygótních dvojčat. Anokhin et al. (2006) předpokládá, že frontální asymetrie jsou dědičné, a že jsou úzce spojené s afektivně motivačním stylem člověka. u relativně rozsáhlého vzorku 46 monozygotních a dizygotních dvojčat (ženy) byla prokázána heredita u 27 % pro elektrody F3 a F4 a pro laterální pozice frontálních elektrod F7 a F8 pak 85 - 87 %.
- **Psychopatologie** - již od počátku výzkumu frontálních alfa asymetrií se o nich uvažovalo jako o biologických markerech celé škály onemocnění nebo poruch. Typicky tyto problémy souvisí s afektem a motivací, tedy není překvapením, že probíhající výzkum frontálních alfa asymetrií se týká deprese, úzkosti, bipolární afektivní poruchy, anhedonie apod. Ovšem také lze nalézt studie, které zkoumají FAA v kontextu imunity, fyzického zdraví, nebo také schizofrenie. Vzhledem k tomu, že u schizofrenie můžeme sledovat narušenou afektivní složku, nejen v souvislosti s povahou onemocnění, je v celku logické, že se výzkumníci pokoušejí těmito markery zkoumat i psychotické onemocnění.
- **Motivace a afektivita** - nejpřínosnějším objevem v této oblasti je práce Allena a Coana (2004) o vlivu frontálních asymetrií v kontextu mediátoru a modulátoru emoční odezvy. Na tuto práci konstantně navazují další výzkumníci, zejména u adolescentů a dětí.

Frontální alfa asymetrie se proto například u celé řady výzkumů jeví jako vhodný nástroj na kvantifikování emočně motivační odezvy jedince. Tyto snahy se nejefektivněji prolínají do aplikované informatiky a *neurofeedbacku*. Zdá se tedy, že poskytnutím zpětné vazby na základě frontálních alfa asymetrií dokáží lidé stejně jako u jiných neurofeedbackových aplikací svou odezvu modifikovat. Jedná se tedy o nevědomou manipulaci s afektivní odezvou. Tento jev by se mohl stát pro své vlastnosti účinnou léčbou již zmiňovaných afektivních poruch.

V souvislosti s frontálními alfa asymetriemi se lze setkat s mystifikující teorií mozkové diferenciaci z hlediska funkcí na pravou a levou hemisféru. Podle této teorie by levá hemisféra měla obsahovat logický úsudek, sémantické porozumění textu, matematické schopnosti a analytické myšlení. Naopak pravá hemisféra by měla obsahovat emoční odezvu, kreativitu, syntetické myšlení apod.

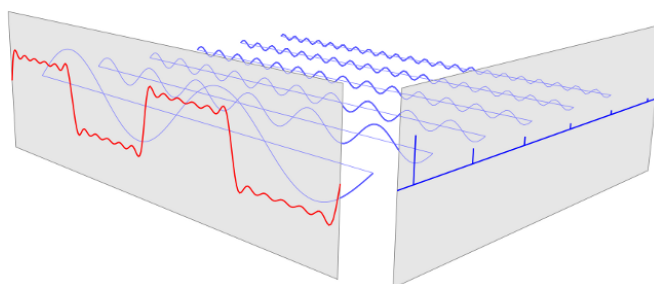
Nicméně ukazuje se, že tato představa je zcela mylná, neboť tímto způsobem mozek nefunguje. V současnosti se spíše uvažuje o konektivních modelech, které jsou založeny na sítích jednotlivých stavů. Existuje implicitní síť vědomí nebo např. síť lineárních,

numerických operací. I v případě odlišení specifické sítě od implicitní sítě je daný rozdíl distribuován po celém mozku napříč různými mozkovými centry (Karcz, Paluch, Zarzycka, & Denkiewicz, n.d.).

Frontální alfa asymetrie se vypočítají jako logaritmicky normovaný rozdíl odhadu spektrálního výkonu mezi dvěma zpravidla frontálními elektrodami EEG (Fp1/Fp2, F3/F4, nebo AF3/AF4). Pro výpočet spektrálního výkonu bývá užitá Fourierova transformace funkce $s(t)$ definovaná integrálním vztahem limity funkce času k derivaci úhlové rychlosti jako:

$$S(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} s(t)e^{-i\omega t} d\omega.^3$$

Fourierova transformace je funkce dekompozice časových řad (signálů) na zastoupení jednotlivých frekvencí. Výstupem funkce jsou komplexní čísla pro dané frekvence, kde absolutní hodnota reprezentuje frekvenci prezentovanou v originální funkci, jejíž komplexní argument je fázový posun základní sinusoidové frekvence. Fourierova transformace se nazývá frekvenční doménou a odkazuje na zastoupení jednotlivých frekvenčních pásem signálu (Ralston & Rabinowitz, 2001)



Obrázek 8.3: Vizualizace Fourierovy transformace vyobrazuje dekompozici signálu na frekvenčně časové řady (Cao, 2013).

Jako vztah pro výpočet rozdílu spektrálního výkonu frontálních alfa asymetrií můžeme použít následující vztah:

$$FAA = \frac{Fp2 - Fp1}{Fp1 + Fp2},$$

(Coan, Allen, & Harmon-Jones, 2001) případně lze tento vztah upravit logaritmickou normalizací, a sice:

$$FAA = \log(Fp2) - \log(Fp1).$$

³(Bracewell & Bracewell, 1986)

8.2.1 Frontální asymetrie ve vztahu k emocím

Přes desítky studií dokládá vztah mezi emocemi a konstrukty blízké emocím k frontálním alfa asymetriím měřených pomocí elektroencefalografie. Souhrn těchto studií naznačuje asymetrii ve frontální EEG aktivitě spolu s klidovými stavy stejně jako se stavy evokované řadou různých podnětů. Tyto studie předkládají evidenci faktu, že pomocí modulace emočního stimulu lze modifikovat frontální alfa asymetrie, tedy lze s nadsázkou říci, že zachycují emoční odezvu ve frontálních oblastech (Coan & Allen, 2004).

Ve vztahu k emocím a emočnímu zpracování podnětů můžeme studie klasifikovat do čtyřech základních kategorií:

- studie zkoumající frontální EEG asymetrii jako individuální rozdíl emočních vlastností,
- studie zkoumající EEG asymetrii jako prediktor emoční odezvy,
- studie zkoumající frontální EEG asymetrii jako individuální indikátor psychopatie, zejména deprese a úzkosti,
- studie zkoumající změny v asymetrických funkcích jako odraz změny stavu emocí (Allen & Cohen, 2010).

První tři typy studií předpokládají frontální EEG asymetrie jako vlastnost emocí, zatímco čtvrtý typ studie předpokládá, že EEG asymetrie je vlastnost, která může být elicitována a modulována (Allen & Cohen, 2010).

Taková zjištění otvírají možnosti zkoumání emocí pomocí EEG systému měřením frontální asymetrie. Davidson (1993) ve své původní studii navrhuje, že frontální EEG asymetrie reflektují mozkové systémy, které moderují emočně motivační vlastnosti ve smyslu approach a withdrawal.

Autor této teorie se domnívá, že působením nového emočního stimulu dochází k modulaci emoční odezvy o motivační faktory právě v mediálním prefrontálním kortexu. Nicméně objevují se i teorie, které dokládají, že v tomto místě dochází i k modulaci samotné valence emocí.

V literatuře panuje koncepční schizma, mezi výkladem co je moderátor a co mediátor emocí. Tím spíše to platí pro teorii frontálních EEG asymetrií, kde řada studií implikuje moderátor nebo mediátor (často obojí) koncepčně chybně.

Za **moderátor** emocí lze považovat v zásadě třetí nezávislou proměnnou, která má zásadní vliv, například u většiny lidí vyvolává obrázek jedovatých hadů (obvykle i u hadů nejedovatých) strach. Naopak u více neutrálních obrázků, jako jsou například sloni, tato proměnná nehraje roli. Tento koncept se stává klíčový k pochopení rozdílu mezi klidovou a evokovanou frontální asymetrií.

Proto platí následující argument, a sice klidová frontální alfa asymetrie je charakterizována vyšší pravou než levou frontální aktivitou, která bývá spojena s vlastností a chováním, které odpovídá zejména strachu a dalším negativním emočním prožitkům (Coan et al., 2001), z čehož lze vyvodit, že jedinci, kteří mají dominantní klidové frontální alfa asymetrie, lokalizované pravostranně, mají tendence být více senzitivní na strach a více na tyto podněty reagovat. Za pomoci tohoto prototypického příkladu hadů oproti slonům přichází Coan (2001) a definují základní předpoklady této teorie pro klidové stavy EEG.

Jedinci normativně odpovídají s větší strachovou reakcí na podněty s hady, než na podněty se slony.

Tyto individuální vztahy jsou charakteristické pravou frontální aktivitou v klidovém EEG při odezvě na vizuální podněty.

Mediátor naopak představuje mechanismus, který zeslabuje nebo zesiluje daný efekt nezávislé proměnné. Například pokud je jedna z komponent běžného zážitku se strachem spojena s motivační tendencí vyhýbání (withdrawal), tak elicitování této komponenty strachu by mělo vyžadovat zvýšenou aktivitu mozkových systémů v oblasti frontálních EEG asymetrií. Což ovšem nezbytně neznamená, že kortikální aktivace asymetrií je vždy spojena jako třetí proměnná s mediátorem strachu, spíše se jedná o to, že strach je charakteristický vyhýbavou motivační komponentou (bez pochyby se tak neděje ve všech případech), to znamená, že jde o závislou komponentu na systémech, které jsou zapojeny frontálními EEG asymetriemi.

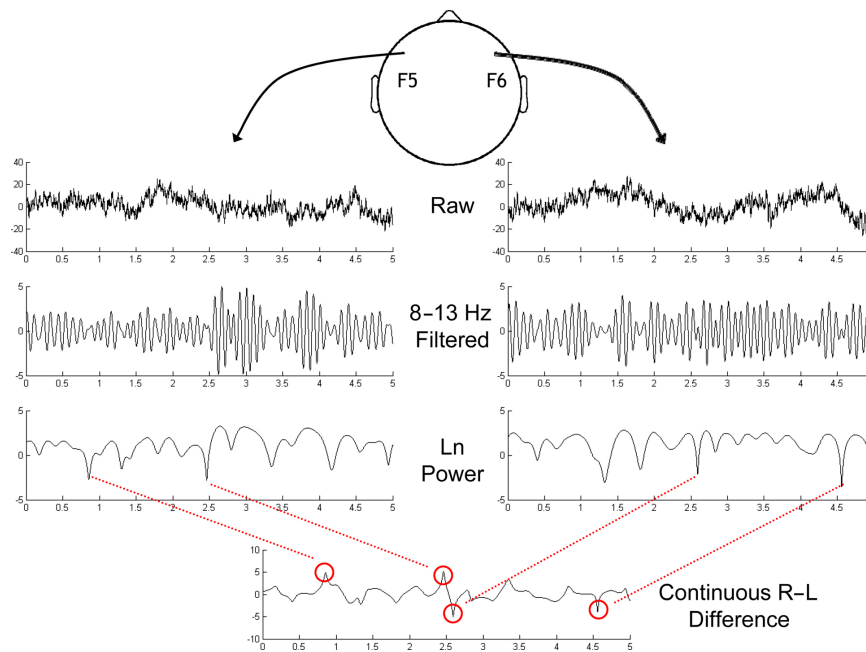
Celkově se tedy dá předpokládat, pakliže předchozí tvrzení jsou pravdivá, že systém frontálních EEG asymetrií je funkční oblast mediátoru emoční odezvy (Coan & Allen, 2004).

8.2.2 Měření frontální alfa asymetrie

Napříč literaturou se lze setkat s variabilitou měření, rozdílnou metodikou a přístupem. v řadě případů se setkáváme i s rozdílnou definicí toho, co frontální alfa asymetrie představuje. v rámci analýzy diplomové práce byl použit koncept výzkumníků Allen et al. (2004).

Za prvé, nejdůležitější evidence konceptu frontálních alfa asymetrií se vyskytuje ve frekvenčním pásmu alfa, typicky 8 - 13 Hz. Alfa aktivita je inverzní ke kortikální aktivitě, tedy snížená alfa aktivita odpovídá zvýšení aktivity kortikálních systémů a naopak. To znamená při zvýšení alfa aktivity, je možné sledovat klidové stavy, které jsou často spojeny s implicitní emoční odezvou (Allen & Cohen, 2010).

Za druhé, často se v literatuře objevuje rozdíl mezi frontální EEG aktivitou a frontální EEG aktivací. Na první pohled se zdá, že rozlišovat mezi těmito pojmy je spíše věcí pedantismu, než pragmatismu. Přesto má svůj význam tyto dva pojmy striktně rozdělovat, neboť tyto dva systémy jsou odlišné, zatímco první z nich odkazuje na



Obrázek 8.4: Schéma transformace kontinuálních časových řad ze záznamu EEG do vizualizace průběhu frontálních alfa asymetrií v čase. Z časových řad signálu jsou extrahovány pouze dvě klíčové elektrody, v tomto případě F5 a F6. Data jsou filtrována pouze pro frekvenční pásmo alfa, tedy 8 - 13 Hz. Proběhne frekvenční dekompozice pomocí Fourierovy transformace. Následně jsou data normalizována, zde přirozeným logaritmem a odečtena, což dává FAA index (Allen & Cohen, 2010).

funkci moderátoru, druhý z nich na funkci mediátoru. V následujícím textu je EEG aktivace chápána jako elektroencefalografická aktivita, na základě daného elicitovaného podnětu, jako je například prezentace emočních stimulů. Toto rozdělení lze lépe demonstrovat na faktu, že lze měřit asymetrii frontální EEG aktivity v klidovém stavu stejně tak, jako asymetrii EEG frontálních aktivací, na základě vybuzené, často experimentální prezentace daných podnětů, např. jedovatých hadů.

Posledním zdrojem nejasností v literatuře ve frontálních EEG asymetriích je diskrepance v lokalizaci elektrod a výpočtu. Ukazuje se, že nejpraktičtější způsobem analýzy je vypočtení indexu asymetrií, tedy rozdílového skóre mezi dvěma hemisférami. Velmi často se frontální EEG asymetrie počítají jako rozdíl přirozeného logaritmu z výkonového spektra levé hemisféry a výkonového spektra pravé hemisféry (proces výpočtu frontálních alfa asymetrií popisuje doplňující obrázek 8.4). V tomto případě se jedná o jedno dimenzionální škálu, která je symetricky rozložená okolo bodu nula. Interpretace této škály je pak v zásadě jednoduchá, protože vyšší FAA index značí relativně vyšší aktivitu v levé hemisféře, zatímco nižší FAA index indikuje relativně vyšší pravostrannou aktivitu (Allen & Cohen, 2010).

Tato metrika má svou zřejmou aplikaci, a to takovou, že neposkytuje informace o tom, jak dané hemisféry společně přispívají ke vzniku tohoto skóre (Jones et al., 1998).

Hrubé skóre frontálních alfa asymetrií jsou vhodné k následné statistické analýze.

Díky tomu, že data nejsou logaritmované, lze použít různou řadu statistických nástrojů od jednoduchých korelací, např. mezi jednotlivými skupinami až po měření individuálních rozdílů spolu s behaviorální odezvou (Coan & Allen, 2004).

8.2.3 Mediátor emoční odpovědi

Při zvážení klidové frontální EEG asymetrie mohou sloužit tyto závěry jako prediktor emoční odpovědi, pak ovšem přichází v úvahu dvě jedinečné možnosti.

Klidová frontální EEG asymetrie využívá individuálních rozdílů, které by mohly facilitovat nebo oslabit emoční odpověď (např. štěstí, nebo radost) napříč mnoha třídami emočních podnětů (například radost, smutek, hněv, strach, nebo zhnusení). Tedy vyšší levá frontální aktivita by byla očekávaná s vyšším individuálním pocitem štěstí pro pozitivní nebo negativní stimuly z pohledu valence.

FAA využívá individuálních rozdílů, které mohou facilitovat nebo oslabit emoční odpověď specifickým způsobem pro danou emoční třídu, například relativně vyšší pravostranná frontální aktivita je očekávaná jako odpověď pouze na valenčně negativní podnět (tedy neočekává se taková odezva na pozitivní případně neutrální vizuální podnět) (Coan et al., 2001).

Rosenfeld et al. (1996) využili tohoto konceptu pro indikátor terapeutických sezení. Změřili 5 depresivních pacientů během první fáze působení EEG biofeedbacku. Před a po měření kontrolovali emoční stav daných subjektů. z naměřených dat extrahovali pomocí rychlé Fourierovy transformace (FFT) spektrální výkon pro frekvence mezi 8 - 13 Hz. Všechny skóry (frontální alfa asymetrie a emoční dotazníky) byly převedeny na z skóry a byly zaznamenávány po celou dobu terapie. Výsledná data byla podrobena Pearsonově korelačnímu koeficientu. Autoři studie našli malý ale signifikantní rozdíl mezi skóry asymetrie a skóry emočních dotazníků napříč jednotlivými dny. Celkově autorům vyšla silná korelace mezi skóry asymetrie a emočními změnami (Rosenfeld et al., 1996).

8.3 Analýza nezávislých komponent

Posledním krokem předzpracování je analýza nezávislých komponent. Dekompozice nezávislých komponent nebo jiných lineárních metod dekompozice včetně analýzy hlavních komponent - PCA⁴ a jejich odvozenin reflektuje lineární změny v signálu nahraného na skalpu v prostoru. To znamená, že místo sběru dat ze simultánně nahrávaných jednotlivých kanálů, dochází k transformování těchto signálů jako výstup prostorových filtrů, který je aplikován na všechny dané kanály.

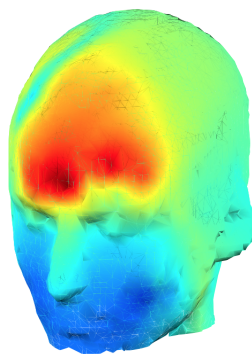
⁴Principal component analysis, taktéž v češtině jako analýza hlavních komponent je jednou z nejpoužívanějších vícerozměrných statistik zejména v oblasti neurovědy a analýzy EEG. Jednotlivá měření daných proměnných shlukuje do souborů tzn. hlavních komponent (Abdi & Williams, 2010)

Tyto prostorové filtry je možné sestavit mnoha různými způsoby v závislosti na jejich předpokládaném užití.

V rámci klasického záznamu EEG je graf definován na ose y elektrickým napětím měřeným ve voltech (V, častěji například mV) a na ose x jejich časovými řadami. Po dekompozici nezávislých komponent každý řádek časových řad reprezentuje aktivační matici časových řad, tedy jednu komponentu, která je prostorově definovaná (Delorme & Makeig, 2004).

Pro analýzu nezávislých komponent (ICA) je typické, že nezávislé komponenty vycházejí z časově nezávislých signálů, které jsou v datech dostupné. To znamená, že jde o efekt informačních zdrojů v datech, které jsou kombinací vodivosti tkáně mozku vůči naměřené elektrické aktivitě skalpu. Proces kombinace je pasivní, lineární a do dat nepřidává další hodnotu. Na druhou stranu je třeba říci, že touto kombinatorikou lze dosáhnout funkčního rozdělení příspěvku k signálu daných a nezávislých komponent (Delorme, Fernsler, Serby, & Makeig, 2006).

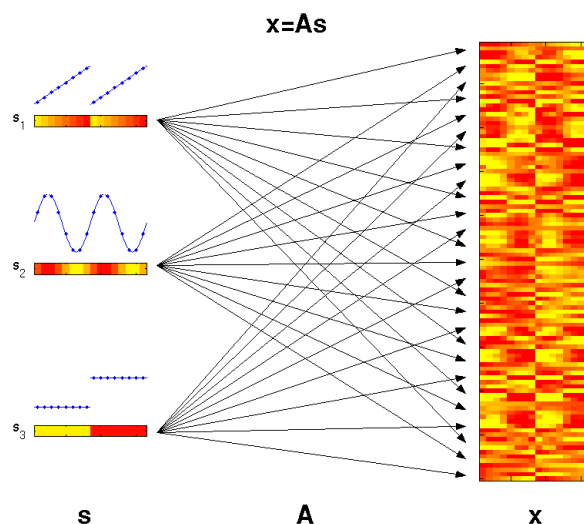
Tyto informační zdroje zpravidla reprezentují synchronní nebo z části synchronní aktivitu jednoho (i více) kortikálního projevu, nebo aktivitu nekortikálních zdrojů (např. potenciálů vyvolaných pohybem očí - obrázek 8.5, nebo svalovou aktivitou apod.) (Delorme et al., 2006).



Obrázek 8.5: Prostorová distribuce očního artefaktu u subjektu S09 s jasnou frontální manifestací ve výkonovém spektru.

V rámci analýzy diplomové práce byla provedena analýza nezávislých komponent signálu za účelem minimalizace a nekortikálních komponent, tedy takového signálu, který je považován za artefakt, typicky tedy oční pohyby, žvýkání a další podobné projevy.

Protože signál pochází z EEG EGI 256, byl zvolen stejný počet komponent jako kanálů. Z těchto komponent byly vybrány takové komponenty, jejichž reziduální variance nevysvětluje 85 % variability. Předpokladem je, že tyto komponenty obsahují pouze šum a proto byla použita inverzní analýza nezávislých komponent, kdy došlo ke zpětnému složení dekomponovaného signálu, ale bez výše zmiňovaných chybných komponent.



Obrázek 8.6: Příklad základního principu analýzy nezávislých komponent. Z vizualizace je patrný základní mechanismus lineární kombinace signálů do výsledné aktivační matice. v tomto případě je barevně kódovaná amplituda signálu (Scholz, 2006).

Tento postup vede ke spolehlivé minimalizaci artefaktů a zlepšuje kvalitu signálu, který je pro další analýzy nezbytný (Delorme et al., 2006). Základní schéma funkcionality analýzy nezávislých komponent na signálu obecně je vizualizováno na obrázku 8.6.

8.4 Konektivita EEG

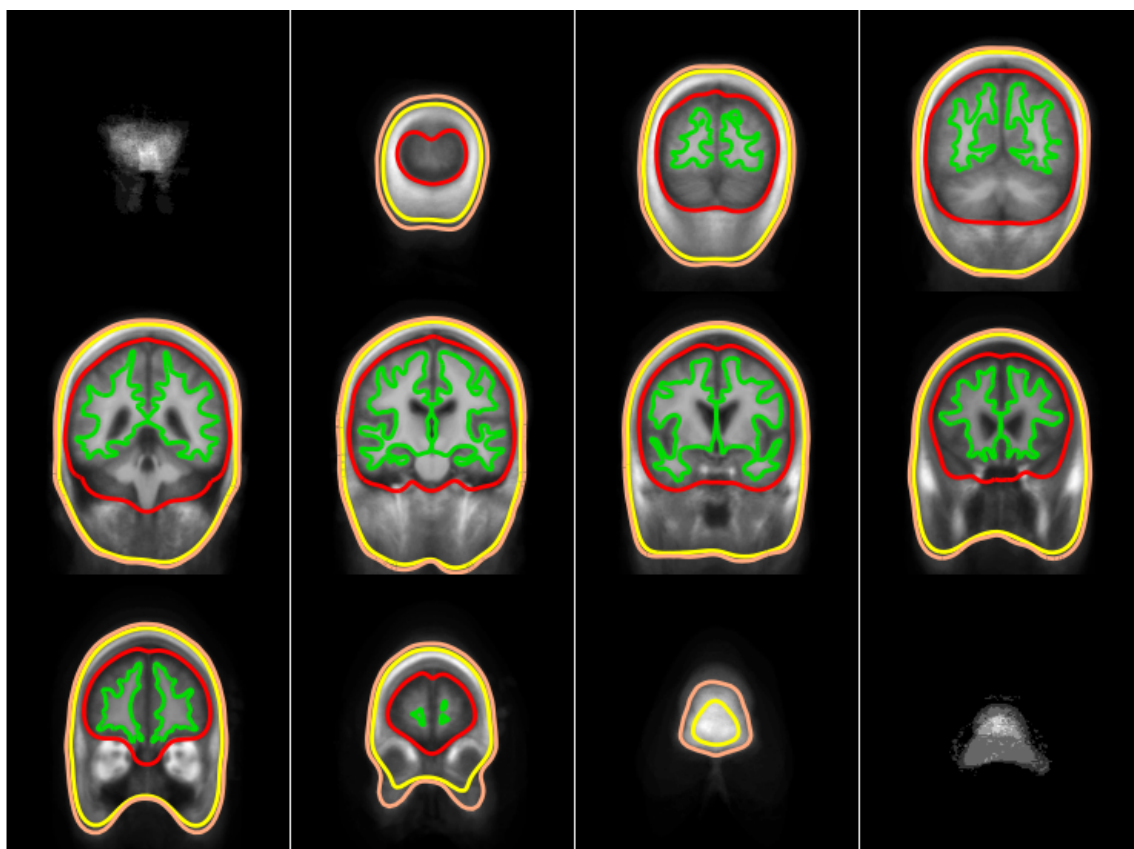
8.4.1 Řešení dopředného problému

Základem pro lokalizaci zdrojů a jakoukoliv konektivní analýzu je potřeba tzv. inverzního řešení. Při použití knihovny MNE je pro vypočtení inverzního operátoru nejdříve nutný dopředný operátor. Pro výpočet dopředného operátoru je potřeba koregistrovat fiduciální body na záznamu MRI a digitálních bodů EEG. Dále je potřeba vypočíst matici kandidátních prostorů zdrojů (*source spaces*) (Gramfort et al., 2013). Jako poslední je potřeba segmentace jednotlivých povrchů částí mozku pomocí modelu BEM (boundary element model).

8.4.2 Segmentace MRI

Segmenty BEM povrchu jsou triangulací mezi rozdílnými fyzikálními vlastnostmi tkáně potřebné pro výpočet dopředného operátoru. v rámci těchto povrchů uvažujeme pouze šedou a bílou hmotu mozku, lebku a skalp. Pro výpočet těchto oblastí byl použit nástroj pro analýzu fMRI Freesurfer (Fischl, 2012). Výsledná segmentace v analýze diplomové práce je prezentována na obrázku 8.7.

Souřadný systém elektrod je celkově charakterizovaný jejich polohou a směrem kosinů třech ortogonálních vektorů definovaných na ose x , y a z . Pro lepší vysvětlení je přiložena znázornění souřadného systému na obrázku 8.8. Ve skutečnosti jsou vektory redundantní, protože orientaci lze unikátně definovat pomocí tří úhlů. Transformace hlavových souřadnic spočívá v aplikování transformační matice dostupné přesným měřením v karteziánské soustavě nebo obecnou, hlavovou maticí pro daný hardware (*Python MNE*, 2017).



Obrázek 8.7: Výsledná segmentace prostorů *Boundary element model* rozlišuje intrakraniální tkáně, lebku a skalp. Tyto segmenty jsou následně vyplněny periodickými geometrickými objekty a v těchto kandidátních místech jsou odhadovány zdroje EEG aktivity.

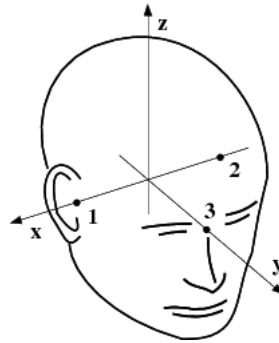
8.4.3 Koregistrace EEG a MRI

Vizuální koregistrace je další logický krok pro výpočet dopředného modelu. Zde dochází k lokalizaci senzorů na skalpu v souřadné soustavě. Knihovna MNE má pro tyto účely specifický objekt, který ukládá celou koregistrační matici. Pakliže nahrávka EEG obsahuje montáž a fiduciální body, je možné tyto body namapovat na sken MRI průměrného mozku.

Nezbytnou součástí analýzy zdrojů je v neposlední řadě použitý souřadný systém.

Modul Python MNE používá pravotočivý karteziánský souřadnicový systém. Směr osy x je levopravý, směr osy y frontální a směr osy z udává prostorový rozměr zdola nahoru.

Osa x prochází dvěma základními body, a sice periaurikulární (1) a preaurikulární (2) oblastí. Tyto dva body jsou nezbytné pro zarovnání fiduciálních bodů mezi MRI a EEG. Na ose y pak střetnutím s osou x protínání kolmice nasion (3) a inion (kůstkovitý výběžek v temenní oblasti lebky, který je jednoduše hmatatelný). Osa z potom doplňuje rovinu prostoru osy x a y (*Python MNE*, 2017).



Obrázek 8.8: Nákres souřadného systému pro koregistraci MRI a EEG v prostoru je definován třemi ortogonálními osami, na nichž se nacházejí klíčové fiduciální body pro koregistraci (*How are the different head and MRI coordinate systems defined?*, 2017).

8.4.4 Společné prostory zdrojů

Posledním krokem je vypočtení společných prostorů zdrojů. Jedná se o definované prostory, kde se nachází kandidátní oblasti případných zdrojů mozkové aktivity z hlediska oscilace. Nejčastějším způsobem jak nalézt tyto oblasti, je vyplnění segmentů pravidelnými geometrickými obrazci. V rámci analýzy pro diplomovou práci byl použit pravidelný dvacetistěn pro výplň těchto kandidátních bodů (Gramfort et al., 2013).

8.4.5 Řešení inverzního problému

Vyřešení dopředného problému je důležitá komponenta v zásadě jakékoliv počítačové metody prostorovo-časové aktivity neurálních zdrojů EEG/MEG dat. Dopředný problém zahrnuje výpočet skalpových potenciálů nebo externího magnetického pole s konečným počtem poloh senzorů a odhadů šíření těchto potenciálů ve tkáních.

Pro definované vodivostní pole (*lead field*) jsou charakteristické elementární dipóly elektrického proudu, které vedou vzruchy ze zdrojů. Toto pole závisí na geometrickém modelu hlavy, zdrojích a poloze elektrod.

Neurální elektrické zdroje v mozku produkované externími magnetickými poli nebo potenciálů ze skalpu mohou být měřeny pomocí MEG nebo EEG. Vodivostní pole hlavy produkují EEG signály, které mohou být separovány do dvou komponent, a sice primární

proud, který reprezentuje neurální aktivitu a mikroskopický pasivní buněčný proud, taktéž označován jako sekundární, reflektuje vodivostní vlastnosti tkání.

Primární elektrické proudy jsou považovány za zdroje EEG, neboť reprezentují oblasti neurální aktivity spojené s danými sensorickými nebo motorickými funkcemi, případně kognitivními procesy. Základní předpoklad původu biologických signálů, typicky EEG/MEG jsou časové deriváty asociovány s elektrickým nebo magnetickým polem (Mosher, Leahy, & Lewis, 1999).

Výpočet dopředného modelu pomocí Python MNE spočívá v detekci signálu všech jednotlivých kanálů pomocí třech ortogonálních dipólů pro každý prostorový zdroj. Toto vyžaduje specifický model vodivosti, polohy a orientace dipólů, a polohy a orientace EEG sensorů. Výslednou vodivost b_k lze vypočítat jako vážený průměr elektromagnetických proudění skrze definované vodivostní matice. Elektromagnetické proudění prochází tkáněmi jako integrál elektromagnetických polí vzhledem k rovinám proudění. Proto lze definovat vodivost pro každý kanál pomocí vzorce:

$$b_k = \sum_{p=1}^{N_k} w_{kp} B(r_{kp}) n_{kp}.^5$$

Kde r_{kp} jsou body integrálů, N_k pokrývající vodivostní oblasti sensorů, $B(r_{kp})$ je elektrické pole definované elektrickými zdroji spočtené jako součin r_{kp} a n_{kp} , kde n_{kp} jsou normální polohy těchto zdrojů a w_{kp} jsou váhy daných integračních bodů. Tento vzorec prezentuje základní numerickou integraci elektromagnetických polí pro daný sensor k (*Python MNE*, 2017).

Při řešení dopředného problému lze brát v potaz přesnost modelu v závislosti na rozlišení mezi vodivostí tkání. Pro MEG studie se typicky používá jedna vrstva, pro EEG studie lze použít vrstvy tři, a sice pro skalp, lebku a intrakraniální tkáně (šedá a bílá hmota).

Pro samotný výpočet byly použity standardizované koeficienty vodivosti tkání 0,3; 0,006 a 0,3 a vzhledem k tomu, že BEM neobsahuje lokalizaci sensorů, tak výsledný vodivostní model je závislý pouze na geometrickém modelu hlavy a vodivostní matici (*Python MNE*, 2017).

To znamená do této doby je model obecný a lze jej použít pro všechny měřené subjekty.

Zpravidla se pro dopředné řešení používá sférický model mozku. V případě výpočtu EEG zdrojů u dopředného řešení pomáhá sférický model lépe aproximovat dipóly uvnitř hlavy. Výhodou tohoto modelu je homogenita a prototypální vlastnosti koule. Nevýhodou tohoto modelu je však zřejmá nepřesnost, neboť koule nedostatečně definuje tvar mozku (*Python MNE*, 2017).

Posledním krokem je vyřešení inverzního problému, a tedy problému, kdy máme

⁵(*The forward solution*, 2017)

jasně definovaný model z hlediska geometrických a vodivostních vlastností a potřebujeme jej interpretovat skrze naměřený skalpový signál pocházející z primárních proudů mozku. Pro tento účel existuje celá řada diskrétních, lineárních i nelineárních řešení. Mezi nejznámější metody patří minimum norm, weighted minimum norm, Backus and Gilbert, weighted resolution optimisation (WROP) a low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) (Pascual-Marqui, 1999).

Python MNE obsahuje celou škálu metod inverzního řešení, z nichž autoři doporučují tyto tři: MNE (Minimum norm estimation), dSPM (dynamic statistical parametric mapping) a sLORETA (standardized low resolution brain electromagnetic tomography). V rámci diplomové práce byl zvolen algoritmus dSPM pro zachování vysokého prostorového rozlišení, kterého by nebylo možné dosáhnout pomocí sLORETA nebo MNE (Tadel, Baillet, Mosher, Pantazis, & Leahy, 2011).

8.4.6 Konektivita fázového zpoždění

Vnímání mozku jako generátoru komplexních kognitivních operací interakcí jednotlivých konektivních sítí je v současné vědě považováno za hlavní proud. Dává vznik novému paradigma, kdy se namísto uvažování o tom, že existují izolovaná centra zodpovědná pouze pro daný jev, objevují namísto toho specifické mapy konektivity. Lidský mozek má řadu různých modů, které mohou i nemusí být ve vzájemné interakci. Tento přístup si klade za cíl efektivnějším způsobem redefinovat přístup k evokovaným odezvám mozku na podnět.

Dnešní metody měření a analýzy EEG (MEG) spoléhají zejména vysokou hustotu senzorů ($n > 100$). Tento trend je výhodný právě pro určování konektivity nezávislých zdrojů signálu s cílem definovat zmiňované konektivní sítě. Tyto sítě jsou zapojeny v různých frekvenčních pásmech. Z pravidla se v mapování mozku uvažuje o synchronizaci dvou nebo více oblastí na základě lineárního předpokladu, jako jsou například koherence nebo na základě nelineárního vztahu fázové synchronicity nebo obecné synchronizace (Breakspear, 2002).

Naproti tomu metody zobrazování u fMRI spoléhají na fakt, že mají výrazně kvalitnější spaciální (prostorové) rozlišení a umožňují jemnějším způsobem identifikovat různé struktury na úrovni jednotek milimetrů (typicky 5-10 mm). Bohužel však nedisponují kvalitním temporálním rozlišením (v jednotkách ms) (Friston, 2001).

Prezentovaná metoda je pokládána jako alternativa k měření statisticky nezávislých komponent v daných časových řadách, které reflektují sílu jejich spojení (*coupling*⁶).

Navzdory tomu je tato metrika náchylná na společné zdroje, které modifikují amplitudu signálu. Tato metoda se nazývá index fázového zpoždění (*phase lag index*,

⁶Jedná se o metodu, která sleduje extracelulární synchronizaci populací neuronů v různých frekvenčních pásmech v kontextu jejich polohy v prostoru. Pak se hovoří o synchronizaci těchto oblastí (David & Friston, 2003).

PLI)⁷ a je založena na myšlence, že existuje konzistentní, nenulové zpoždění fáze mezi dvěma časovými řadami, které nelze vysvětlit vodivostí materiálu (v tomto případě tkáně například šedé hmoty mozku) jednoho nejsilnějšího zdroje. Tento mechanismus pak prakticky izoluje patřičné systémy, které spolu kooperují (Stam, Nolte, & Daffertshofer, 2007).

8.4.7 Index fázového zpoždění

Hlavní důvod pro zavedení této metriky je získání spolehlivého odhadu fázové synchronizace, jako ukazatele společné aktivity daných zdrojů (vodivost obsahu mozku a nebo aktivní reference elektrod v případě EEG).

Klíčová proměnná je zde fáze, která může nabývat hodnot od 0 do π . Vhodný způsob určení fáze je definování asymetrického indexu distribuce fázových rozdílů, kdy je rozdíl distribuované fáze nula.

Pokud ne, existuje spojení dvou časových řad pomocí fáze, tedy jakákoli odchylka od nuly je pokládána za fázovou synchronizaci. Tento předpoklad je formálně odvozen od *Shannovo informační entropie rozdílné distribuce fáze* (Rosenblum, Pikovsky, & Kurths, 1996).

Asymetrický index fázového rozdílu znamená v podstatě pravděpodobnost, že fázový rozdíl $\Delta\phi$ je s největší pravděpodobností nachází na intervalu $-\pi < \Delta\phi < 0$ namísto opačného intervalu $0 < \Delta\phi < \pi$. Tato asymetrie implikuje přítomnost konzistentního a nenulového fázového zpoždění mezi danými časovými řadami.

Současně nelze toto zpoždění vysvětlit vlivy vodivosti mozku na základě definovaného nezávislého zdroje nebo aktivní reference elektrod. Za předpokladu, že jsou časové řady lineárně definované, tedy jsou přímkami, jedná se o symetrickou distribuci, která přímo vylučuje spojení fází. Totéž se děje, pokud jsou rozdíly mediánu fází totožné nebo centrované na intervalu $< 0, -\pi >$ (Stam et al., 2007).

Pro výpočet fázového zpoždění byl použitý modul MNE (Gramfort et al., 2013) pro práci s EEG daty programovacího jazyka Python 2.7.12. Nejdříve byla provedena dekompozice signálu na časově frekvenční řady pomocí Morletovy metody jako efektivnější ekvivalent Fourierovy transformace.

Výhodou této metody je schopnost odlišení amplitudy i fáze. v rámci diplomové práce byl proveden výpočet pouze pro frekvenční pásmo 8 - 13 Hz (pásmo alfa oscilací) pro daný záznam. Pro použití na kontinuálním záznamu by byla metoda nevhodná. Proto byla data arbitrálně segmentována do epoch o velikosti 2 sec s 50% překryvem. Celkem bylo použito pro výpočet spektrálních charakteristik 501 segmentů, které byly po vypočtení zprůměrovány.

⁷Jedná se o doménu výše definovaného *couplingu*, kdy je zkoumána makroskopická část daných mozkových regionů a jejich vzájemná fázová synchronizace. Existuje mnoho různých metrik, které lze pro tyto účely využít (Stam & van Straaten, 2012).

Vypočtení indexu fázového zpoždění je závislé na rozdílu úhlů frekvenčně časových řad, kde platí vztah (Stam et al., 2007):

$$PLI = |\langle \text{sign}[\Delta\phi(t_k)] \rangle|$$

z čehož logicky vyplývá, že hodnota $PLI = 0$ definuje nulovou synchronizaci fází a naopak $0 < PLI \leq 1$ určuje intenzitu synchronizace. Tento koncept má ovšem jednu specifickou vlastnost a tou je, že z daného vztahu není možné zjistit, která z časově frekvenčních řad předchází, tedy neumožňuje definovat kauzalitu. Určuje pouze vzájemnou souhru daných lokalit, ale nedokáže rozlišit, zda A implikuje B nebo naopak.

To by bylo možné například vynecháním absolutní hodnoty, kdy by vzniklý interval uvažoval i záporné hodnoty, tedy $-1 < PLI < 0$ pro předcházející signál a $0 > PLI < 1$ pro následující signál.

Analýza EEG dat v rámci diplomové práce probíhala spíše konzervativně a to podle striktního paradigma konektivity fázového zpoždění, včetně metodiky i programování algoritmu.

Popisovaná metoda PLI je relativně nový přístup k exploraci fázových rozdílů mezi 2 nebo více signály. Oproti jiným algoritmům sloužícím k detekci fázové synchronizace má PLI výhodu, že poskytuje přesnější informace o fázové synchronizaci a zároveň je méně citlivá na vodivostní hodnoty tkáně.

Stam et al. (2007) popisují PLI na datasetu pacientů s Alzheimerovým onemocněním. Zde poprvé uvádějí srovnání PLI s fázovou koherencí. Tímto srovnáním dospěli výzkumníci k názoru, že fázová koherence je více senzitivní na efekt montáže než PLI. Současně se ukazuje, že PLI lépe detekuje jednotlivá frekvenční pásma EEG.

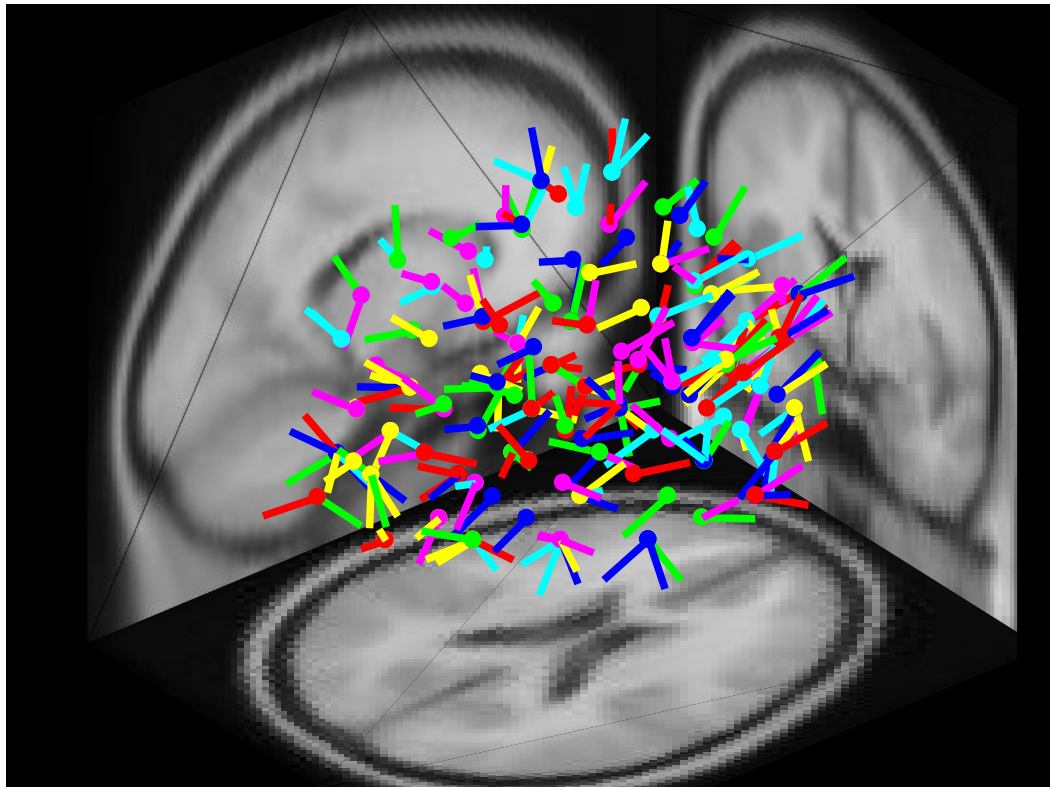
Oba algoritmy ovšem dosahují jiných prostorových výsledků. Zatímco fázová koherence nachází nejčastěji dominantní interakce mezi jednotlivými funkčními oblastmi, tak PLI dokáže rozlišit synchronizaci i na úrovni jednotlivých elektrod (Stam et al., 2007).

8.5 Lokalizace dipólů

Lokalizace dipólů je metoda ekvivalentní pro analýzu zdrojů nezávislých komponent. Hlavním problémem vizualizace EEG dat je to, že reflektují mozkovou dynamiku makroskopicky a nezohledňují inverzní problém.

Máme-li EEG nahrávku skalpu v daných oblastech umístění elektrod, je možné aproximovat distribuci zdrojů, které z těchto oblastí vycházejí (které lze na těchto místech zaznamenat, toto řešení ilustruje obrázek 8.9).

Nicméně vyřešením inverzního problému získáme další předpoklad zdroje nezávislé distribuce. Za tímto účelem existuje celá řada počítačích přístupů a jedním z nich



Obrázek 8.9: Výpočet kandidátních bodů dipólů nezávislých zdrojů. Na těchto pozicích lze aproximovat polohu zdrojů nezávislých komponent.

je ekvivalent pro proudové dipóly, který sčítá projekce ze skalpu podle nezávislých komponent.

Stejně tak jako v případě lokalizace konektivity, je potřeba i zde mít definovaný matematicko-fyzikální model, který alespoň z části odpovídá rozložení elektrod EEG a anatomickým parametrům mozku. Současně je potřeba, aby tento model obsahoval vodivostní vlastnosti tkání.

V tomto případě máme stejně jako u konektivit na výběr z analytického nebo numerického přístupu. **Analytický přístup** zahrnuje sférický model. Zde je zřejmá nevýhoda anatomické rozdílnosti vůči mozku, ale rychlejší výpočet inverzního řešení. **Numerický přístup** spoléhá na realistický model, který je jeho hlavní předností, avšak je velmi náročný na výpočetní výkon (Delorme & Makeig, 2004).

Dále autoři popisují **inverzní řešení** v tomto případě zahrnuje nalezení polohy alespoň jednoho dipólu na základě distribuce zdrojů nezávislých komponent. Dopředný model vychází stejně jako u konektivit z fyziologického zdroje elektrického proudu, dále z vodivostní matice tkání, až k naměřeným elektrickým potenciálům.

Přesně naopak funguje inverzní problém, který řeší problematiku od naměřených dat k fyziologickým zdrojům elektrického proudu. Tohoto řešení lze nalézt monodipóly (jeden jediný dipól), nebo multidipóly (dipól, kvadrupól, oktupól).

Matice vodivosti tkáně popisuje, jak tkání prochází proud, nikoliv kde je jeho zdroj.

Skrze vodivostní matici lze tyto zdroje pomocí nezávislých komponent identifikovat. Samotné inverzní řešení tedy reálné zdroje neobsahuje.

Jak již bylo řečeno, sférický model je matematicky přesný, v zásadě odpovídá skutečnosti, je výpočetně relativně nenáročný a je jednoduše aplikovatelný. V některých oblastech je však vysoce nepřesný a má problémy se zarovnáním na anatomický model.

Výhodou realistického modelu je jeho velmi vysoká přesnost pro EEG studie, ale má řadu nevýhod. Vyžaduje více práce. Individuální anatomický MRI sken, výpočetně je náročný, numericky nestabilní a složitý na mezi subjektové porovnání.

Z těchto důvodů je pragmatické řešení použít standardizovaný realistický model pro EEG. Výpočetní metody vodivostních matic poskytují realistickou geometrii, a to pomocí BEM (Boundary elementary method), nebo FEM (Finite element method). Rozložením na nejmenší geometrické prvky v těchto modelech lze použít jehlan, osmistěn nebo voxel. Tento model zahrnuje rozdílné vodivostní hodnoty pro kůži (skalp), lebku a mozek.

Podobně jako tomu je u konektivity, i zde jsou v modelu BEM hledány kandidátní body, které lze považovat za zdroje mozkové aktivity. Body, které jsou následně shlukovány podle polohy dipólu a jeho spektrální charakteristiky jsou podrobeny statistické analýze.

Za mezi subjektově signifikantní oblast je pak považován takový dipól, jehož spektrální výkon je signifikantně odlišný mezi kontrolní a experimentální skupinou (Delorme & Makeig, 2004).

Kapitola 9

Metodologie

Data použitá v diplomové práci pochází z měření studie ESO, která se globálně týká celé řady dílčích výzkumů se zaměřením na počínající fáze schizofrenie.

Výzkum byl schválen etickou komisí Třetí lékařské fakulty Univerzity Karlovy pod Národním ústavem duševního zdraví. Zároveň všichni zúčastnění prohlašují, že zde nedochází ke střetu zájmu.

Data jsou anonymizována a se souhlasem Národního ústavu prezentována v diplomové práci.

9.1 Výzkumný soubor

Výzkumný soubor se sestává z kontrolní skupiny ($n = 12$), lidé bez příznaků schizofrenie nebo výskytem v rodině či rizikem rozvoje nemoci v blízké době. Dále se soubor skládá z experimentální skupiny ($n = 13$), tedy osob trpící schizofrenií (F20.0 - F20.3).

V experimentální skupině bylo 7 žen a 6 mužů o průměrném věku 29,62 let ($SD = 4,66$) a kontrolní skupině 26,17 ($SD = 3,27$) let. V souboru experimentální skupiny byly dva subjekty bez kompletní farmakologické historie a bez současné medikace. Přehled medikace ve vzorku a její krátký popis prezentuje tabulka 9.1.

Experimentální skupina obsahovala prvozáchyty schizofrenie. Zřídka se objevila i aktuální medikace, která by ovšem neměla být v rozporu se stanovenými hypotézami.

Seznam aktuálně užívaných léčiv v experimentální skupině je detailně popsán v tabulce 8.1.

V obou případech došlo k diagnostice pomocí dotazníku PANSS a klinickým interview na ambulanci. Během náběru experimentální skupiny přichází subjekt s obtížemi, typicky s bludy a halucinacemi. Zde dochází k pečlivé, zejména diferenciální diagnostice. Pacient není v tuto dobu pod žádnou medikací.

Sbírá se nejdříve anamnéza, demografické údaje, záznamy z klinky. Dále je subjekt skenován v fMRI, provádí se následně toxologické, imunologické a kognitivní vyšetření.

Preparát	Účinná látka	Typ léčiva
Solian	Amisulprid	Antipsychotikum
Abilify	Aripirazol	Antipsychotikum
Akineton	Biperiden	Antiparkinsonikum
Venlafaxin	Venlafaxin	Antidepresivum
Arylezero	Aripirazol	Antipsychotikum
Olonzapin	Olonzapin	Antipsychotikum
Depakine	Valproát sodný	Antiepileptikum
Zyprexa	Olonzapin	Antipsychotikum
Neurop	Karbamezin	Antiepileptikum
Rispen	Risperidon	Antipsychotikum
Quetiapin	Kventiapin	Antipsychotikum
Lithum	Uhličitan lithný	Antidepresivum

Tabulka 9.1: Přehled léčiv, které toho času byly participantům v experimentální skupině podávány.

Kognitivní testování je prováděno psychologickou testovou baterií. Poté jsou nahrána i EEG data. Po hospitalizaci, farmakoterapii a psychoterapii je totéž provedeno po první a druhé vizitě.

Data se týkají pouze prvozáchyťových EEG, tedy bez indikované léčby nebo s léčbou, která je spojena s hospitalizací.

9.2 Měření EEG

Elektrickou aktivitu ze skalpu výzkumných subjektů zprostředkoval EEG systém EGI-256 (Electrical Geodesics Inc., Oregon, USA) s mezinárodním zapojením 10-20 s 256 pasivními elektrodami (rozložen jednotlivých kanálů viz 9.1) napuštěnými v *izotonic-kém* roztoku NaCl (9 mg/kg) s manuální inspekcí kvality vodivosti pod $10k\Omega$.

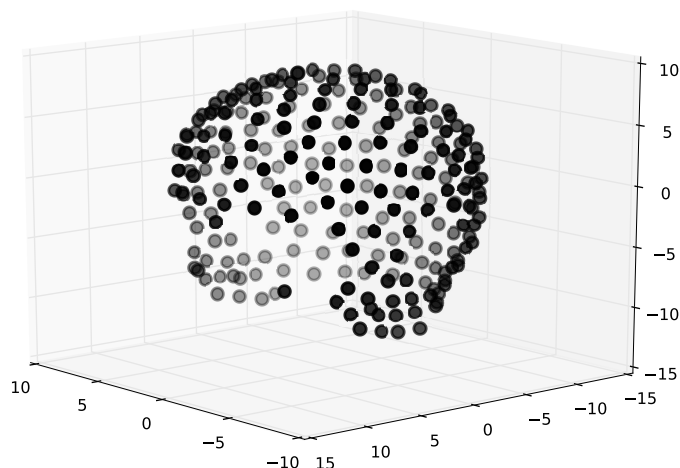
Nahrávání probíhalo s referenční elektrodou Cz o vzorkovací frekvenci 1000 Hz s high-pass filtrem na 0,01 Hz.

Během měření byl sledován stav pacienta, aby nedošlo ke komplikacím při měření nebo ohrožení pacienta.

Současně byl signál vizuálně sledován a byly uchovány pouze kvalitní nahrávky (nevyskytovaly se výpadky, chyby měření apod.). Výsledkem pro klasifikaci kvality signálu byly spektrální charakteristiky, které byly vizuálně kontrolovány jako například u S09 na obrázku 9.2.

9.3 Experimentální design

Z hlediska úlohy se jedná o jednoduché paradigma. Subjekt po podepsání informovaného souhlasu byl usazen do pohodlné židle. Následně byla aplikována EEG síť na povrch hlavy.



Obrázek 9.1: Prostorová reprezentace polohy elektrod pro EEG systém EGI-256

Na LCD obrazovce byly instrukce, aby se subjekt vyvaroval nadměrným pohybům, zejména mrkáním a polykáním. Následně byl spuštěn experiment, kdy byl subjekt nejdříve požádán, aby měl 10 minut otevřené oči a poté je na 10 minut zavřel. Celý experiment doprovázely auditivní instrukce pro plynulost a standardizované podmínky pro každé měření. V signálu byly zaznamenány v reálném čase značky *offsetu*¹ dané úlohy jako *eyc-* (pro zavřené oči) a *eyo-* (otevřené oči). Jedná se o skončení události. Tyto údaje byly následně využity pro stanovení *onsetu*, tedy začátku stimulace a sice pomocí proměnné času $t = 600$ sec a vzorkovací frekvence $f_s = 1020$ Hz (respektive vzorku každou jednu milisekundu).

Po skončení měření byla sejmuta čepice a subjekt následoval další vyšetření.

9.4 Výzkumné cíle

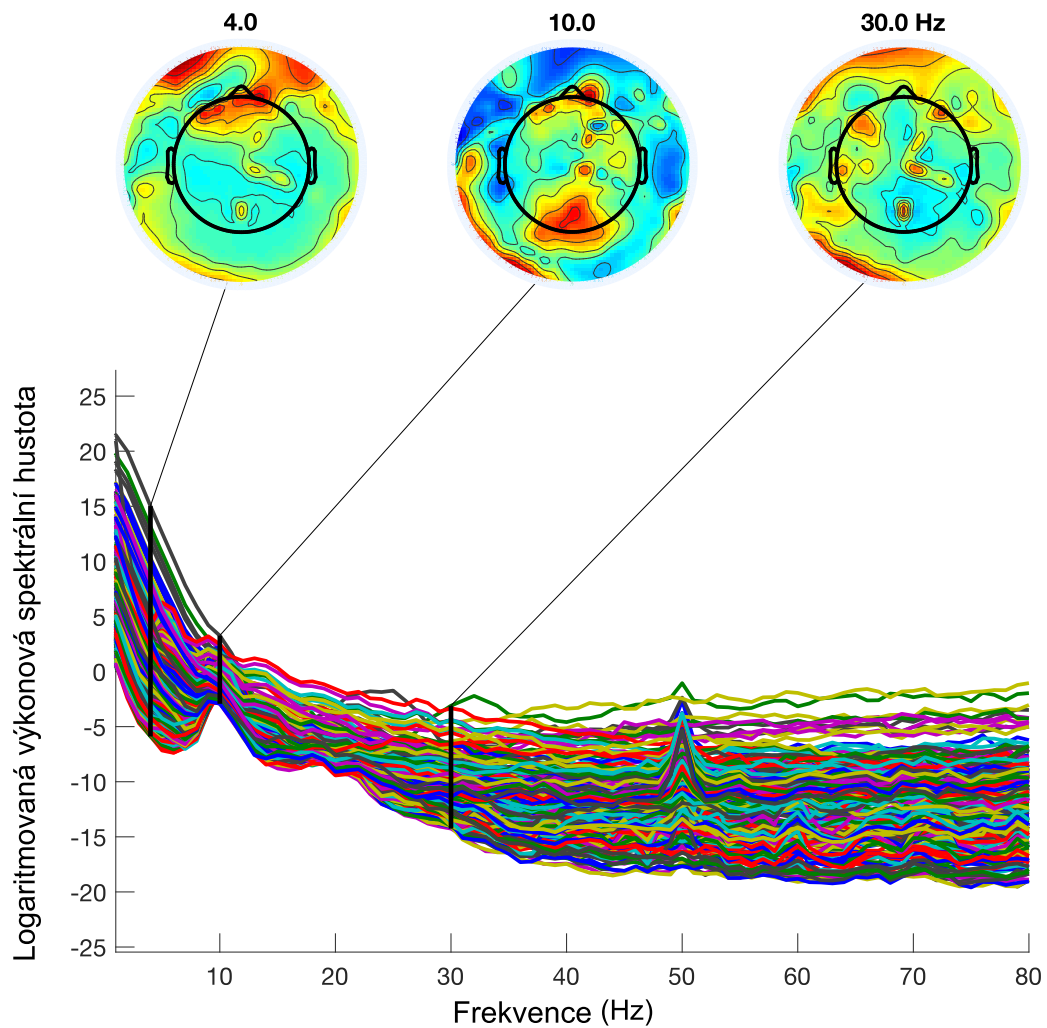
Cílem diplomové práce je poskytnout čtenáři vhled do současných poznatků elektrofyziologie v kontextu schizofrenie. Současně v praktické části nabízí práce možnosti rozlišení schizofrenie pomocí pokročilých statistických modelů a zpracování mozkových oscilací měřených z povrchu hlavy.

Na poli hledání biologických markerů schizofrenie je mnoho různých přístupů. Práce se zaměřuje na identifikaci těchto znaků v elektroencefalografii, neboť umožňuje zachytit i rychlé emoční aspekty.

Metodikou se zaměřuje na systematickou exploraci lokalizace a konektivitu spektrálního výkonu a jeho klasifikaci.

Jedním rozměrem je poskytnout další metodu na rozlišení schizofrenie a její in-

¹Konec zobrazení dané události tzv. *eventu*.



Obrázek 9.2: Ukázka kvality signálu a jeho vlastností pro subjekt S09. Graf vyobrazuje tři topografické modely, kde ukazuje distribuci spektrálního výkonu na *reálné* hlavě. Dále lze identifikovat graf spektrálního výkonu pro všechny přítomné kanály (256).

terpretaci. Tento přístup umožňuje interpretační rámec klasických klinických studií a poznatků.

Dalším rozměrem práce je provést explorační experiment zaměřený na konektivitu schizofrenie.

Studie je unikátní svým výzkumným souborem. Jedná se o prvozáchytové EEG. Ve výsledku tedy srovnává zdravou populaci a populaci pacientů se schizofrenií za pomoci vysoce kvalitního EEG pokročilými technikami spektrální analýzy.

Důvodem, proč je dobré rozlišit schizofrenii pomocí měřitelných znaků, mající své biologické koreláty, je zřejmý. Za prvé, poskytnout pacientovi patřičnou intervenci a to ve prospěch jak farmakologie, tak ve prospěch psychoterapie, která je nezbytnou komponentou léčby.

Dále lépe umožňuje pochopit podstatu onemocnění a interpretovat tyto poznatky

a pomocí teoretického aparátu zlepšit znalost onemocnění a například navrhnout lepší diagnostiku, zaměřenou na individuální potřeby pacienta nebo sledovat jeho zlepšení.

Pro výzkum byl zvolen klidový stav, neboť je na případně budoucí diagnostické provedení nejjednodušší. Zároveň není náchylný na kognitivní artefakty způsobené nějakou experimentální úlohou.

9.5 Hypotézy

Pro přehlednost jsou hypotézy rozděleny do následujících okruhů.

H1: Existuje signifikantní pokles ve výkonovém spektru u experimentální skupiny ve frontální kortexu, charakterizovaný taktéž jako hypofrontalita.

H2: Existuje signifikantní pokles výkonového spektra u experimentální skupiny v pásmu beta (12 – 30 Hz) a gama (> 32 Hz).

H3: Existuje signifikantní rozdíl mezi skóry frontální alfa asymetrie u experimentální a kontrolní skupiny.

H4: Konektivita jednotlivých oblastí mozku je odlišná u experimentální a kontrolní skupiny.

Celkem jsou stanoveny čtyři hypotézy, respektive tři validizovatelné hypotézy a jedná explorační hypotéza.

Hypotéza H1 reflektuje zmiňovanou hypofrontalitu, tedy stav, kdy je ve frontální oblasti mozku snižena aktivace prakticky ve všech frekvenčních pásmech. Dle této hypotézy existuje mozková struktura, která je signifikantně odlišná mezi kontrolní a experimentální skupinou ve frontálním laloku. Její lokalizace je provedena pomocí shlukování dipólů podle spektrálních vlastností nezávislých komponent signálu. Cílem je určení této struktury, co nejpřesnější lokalizace a popsání mechanismu, který takto definovaná populace neuronů provádí.

Rozšiřující hypotéza H2 specifikuje konkrétní spektrální charakteristiky a sice frekvenční pásmo beta a gama, kdy minimálně gama je spojována s kognitivními procesy. Beta pak bývá někdy zařazena mezi kognitivní procesy, ale taktéž se objevuje v souvislosti s pozorností a aktivitou. Podle této hypotézy by měla experimentální skupina mít výrazně menší aktivaci v kognitivních složkách během klidového EEG.

Ve třetí hypotéze H3 je definován rozdíl mezi frontálními alfa asymetriemi. Tyto asymetrie jsou dle teorie odrazem afektivní valence a lze tak předpokládat jiné emoční ladění, které může být charakteristické pro experimentální skupinu.

Poslední hypotéza H4 je více explorační, neboť nezahrnuje statistické testování hypotézy. Vztahuje se ke kvalitativním vztahům konektivity všech mozkových struktur (redukci na 68 oblastí korových i subkortikálních struktur) pomocí *indexu fázového*

zpoždění. Tento pohled by mohl interpretačně uchopit rozdílnosti v elektrofyziologické aktivitě schizofrenie.

Hypotézy byly stanoveny na základě rešerše odborné literatury a vycházejí z dostupných znalostí o tématu. Reflektují klinické nálezy a kopírují jejich paradigma a náhled. Smyslem celé práce je poskytnout platformu pro interpretační rámec schizofrenie z pohledu biologických markerů, respektive elektrofyziologických korelátů.

Kapitola 10

Výsledky

Tato kapitola prezentuje výsledky frontálních alfa asymetrií, spektrální konektivity fázového zpoždění a prostorovou rekonstrukci dipólů zdrojů nezávislých komponent a její výkonové spektrum.

Analýza EEG probíhala ve dvou nezávislých větvích. Po naměření byla data vyčištěna, převzorkována, vyfiltrována ve smyslu předzpracování signálu.

Frontální alfa asymetrie a spektrální konektivity fázového zpoždění byly provedeny v modulu MNE (Gramfort et al., 2013) pro Python 2.7.12.

Prostorová rekonstrukce dipólů nezávislých komponent EEG byla provedena v MATLAB toolboxu EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004).

10.1 Frontální alfa asymetrie

Data byla dekomponována na časově-frekvenční řady pomocí Morletovy dekompoziční transformace. Jedná se alternativní metodu Fourierovy transformace s lepším a efektivnějším odhadem spektrální hustoty výkonu.

Před další analýzou byla data filtrována pouze pro frekvenční pásmo alfa, tedy 8 - 13 Hz.

U výše uvedených spektrálních odhadů výkonu pro kontrolní a experimentální skupinu byla data průměrována podle osy subjektů a času, tedy výsledkem se staly vektory, kde každá hodnota daného vektoru odpovídala průměrnému skóru FAA pro kontrolní nebo experimentální skupinu pro kanál Fp1 a Fp2.

Pro výpočet frontálních asymetrií pak již stačí normalizovat rozdíl elektrod. V rámci analýzy byl použitý vzorec doporučený spoluautorem teorie frontálních alfa asymetrií a sice bez logaritmické normalizaci, neboť dle Coan et al. (2001) mají data lepší statistické vlastnosti z hlediska distribuce pro dané statistické testování.

Pro zjednodušení byl v rámci psaní diplomové práce publikován open-source software na analýzu frontálních alfa asymetrií s názvem FFA toolbox. V době psaní diplomové práce vzniklo již několik publikací, zejména kvalifikačních prací v zahraničí a

protože je tento toolbox distribuován v oficiálním repozitáři EEGLAB knihovny pro MATLAB došlo do této doby k desítkám unikátních stažení. Program je ke stažení zde: <https://github.com/neuropacabra/asymmetry-toolbox> pod mezinárodní open-source licencí GPL-2 (Tesař, 2016).

Pro ověření statistické významnosti rozdílu obou skupin byl zvolen parametrický t-test s předpokladem nezávislé distribuce parametrů skupin v populaci a sice Welchův t-test podle vzorce:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}}},$$

kde čitatel s indexem jedna je první vzorek a index dva pro následující vzorek. Vzorec bere v úvahu průměry jedné a druhé skupiny včetně variance a velikosti vzorku. Je tedy možné jej použít pro účely statistického rozlišení výsledků frontálních alfa asymetrií v diplomové práci, neboť umožňuje porovnávat nezávislé nerovnoměrné vzorky s různou velikostí (Ruxton, 2006).

Pro testování byla zvolena hladina významnosti $p < 0,05$ s korekcí vícečetného měření.

Výsledek podporuje vizualizaci grafu frontálních alfa asymetrií na obrázku 10.1, kdy na základě předpokladu konstatujeme, že neexistuje statistický rozdíl mezi oběma naměřenými vzorky a to protože $t(-0,55) = 0,59$.

10.2 Spektrální výkon zdrojů

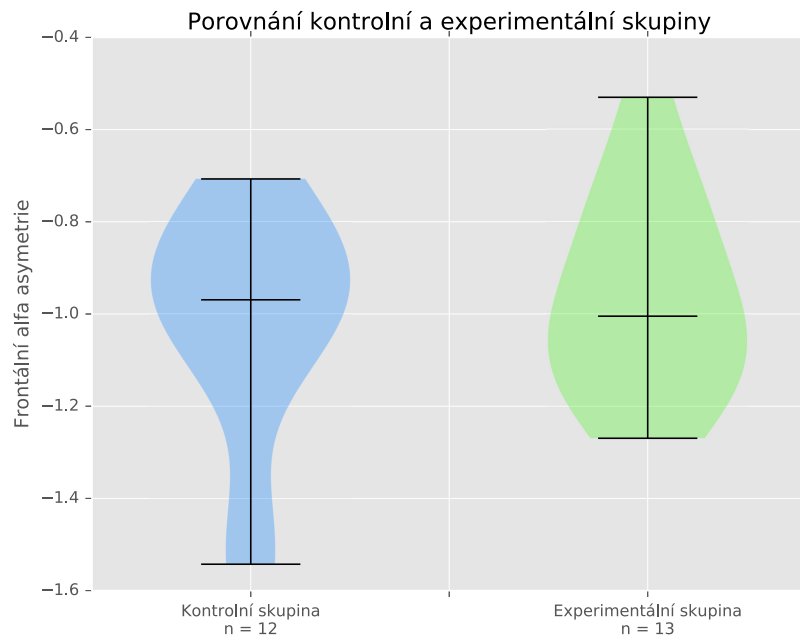
Spektrální výkon dipólů nezávislých zdrojů byl vypočten z nezávislých komponent vysvětlující větší než 85% variabilitu dat. Tímto krokem došlo k odfiltrování nežádoucích artefaktů a zvětšení SNR.

Tyto zbylé komponenty byly použity pro výpočet spektrálního výkonu.

Dále bylo nutné koregistrovat (EEGLAB používá pojem warpování) EEG na univerzální model MRI. Během zarovnávaní elektrod byl použitý model MNI, který představuje lepší numerické parametry než sférický model. Při zarovnání míst pro výskyt kandidátních dipólů nebyly extrahovány EMG ani EOG elektrody ani elektrody na tváři.

Do modelu to zanáší malou nejistotu v odhadu zdrojů, zejména pod úrovní centrální laterální roviny. Nicméně jedná se o lokality, kde bychom nepředpokládali výskyt dipólů zachycených EEG aktivitou.

Shluková analýza sestavila podle polohy dipólu a jeho spektrálních charakteristik matici pro každý kandidátní bod mozku. Vizualizací bylo odhaleno, že existuje pouze jediný statisticky signifikantní dipól (jedná se o region BA 10 a jeho přesnou polohu prezentuje obrázek 10.2) mezi kontrolní a experimentální skupinou a sice prak-



Obrázek 10.1: Srovnání kontrolní a experimentální skupiny frontálních alfa asymetrií jako ukazatel emoční valence. Negativní hodnoty značí negativní valenci v afektu a naopak. Rozdíl však není signifikantní na hladině $\alpha < 0,05$. Centrální tendencí je v tomto případě medián. Mezní hodnoty jsou $Q1 - 1,5 \cdot IQR$ (interkvartilové rozpětí) a $Q2 + 1,5 \cdot IQR$. Protože graf současně reprezentuje distribuci hodnot velmi efektivně demonstruje podobnost obou souborů.

ticky ve všech frekvencích vyšších než 20 Hz jak potvrzuje obrázek 10.3, vyjma 50 Hz, kde se jedná evidentně o artefakt, kdy jsme se rozhodli neodstraňovat pomocí *notch filtru*¹ neboť dilatuje okolní frekvence.

Frekvenční charakteristiky byly podrobeny Bonferoniho korekci pro vícečetná měření na hladině významnosti $p < 0,01$ pro parametrický t-test.

Výsledky daného dipólu vyobrazuje následující graf (Obrázek 9.3) spektrálního výkonu v dané oblasti.

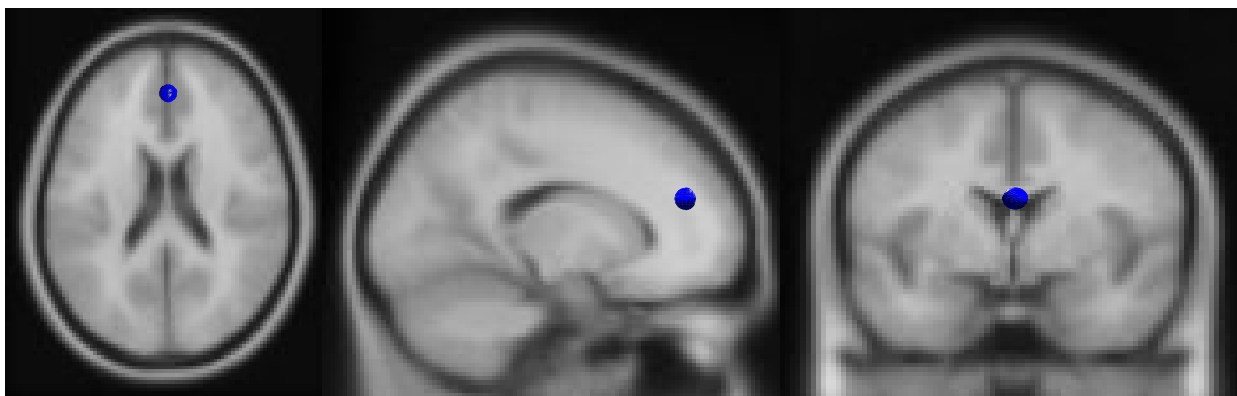
10.3 Fázová konektivita

Fázová konektivita bylo provedena v knihovně MNE (Gramfort et al., 2013) pro programovací jazyk Python ve verzi 2.7.12.

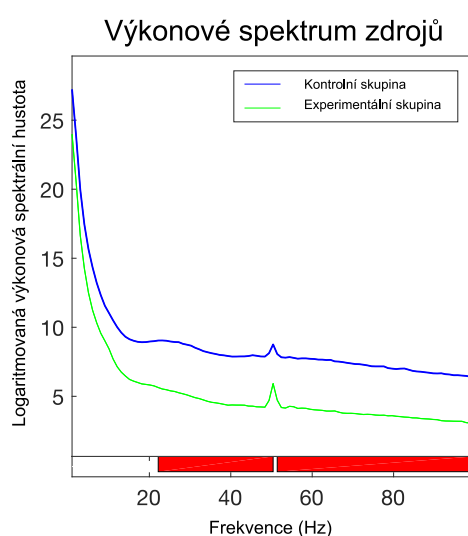
Základem bylo koregistrovat EEG systém EGI 256 s obecným MRI modelem mozku. Klíčovým momentem bylo vyřešení inverzní úlohy popsané v kapitole Konektivita EEG.

Jako charakteristika určující konektivitu, respektive synchronizaci neuronů v da-

¹Tento druh filtru pomáhá eliminovat externí elektromagnetické interference. Cílí na krátký frekvenční rozsah konstantní amplitudy (Olguin, Bouchereau, & Martinez, 2005). V Evropě nejčastěji 50 Hz a jejich harmonické frekvence 100 Hz nebo 150 Hz apod.



Obrázek 10.2: Lokalizace signifikantního dipólu je BA10, tedy oblast mediálně prefrontálního kortexu, kde je u schizofrenie typická hypofrontalita.



Obrázek 10.3: Výkonové spektrum kontrolní a experimentální skupiny. Graf ukazuje signifikantně odlišné části signálu po Bonferoniho korekci červenou barvu. Jsou zde jasně patrné změny ve vyšších frekvencích zodpovědných za kognitivní procesy.

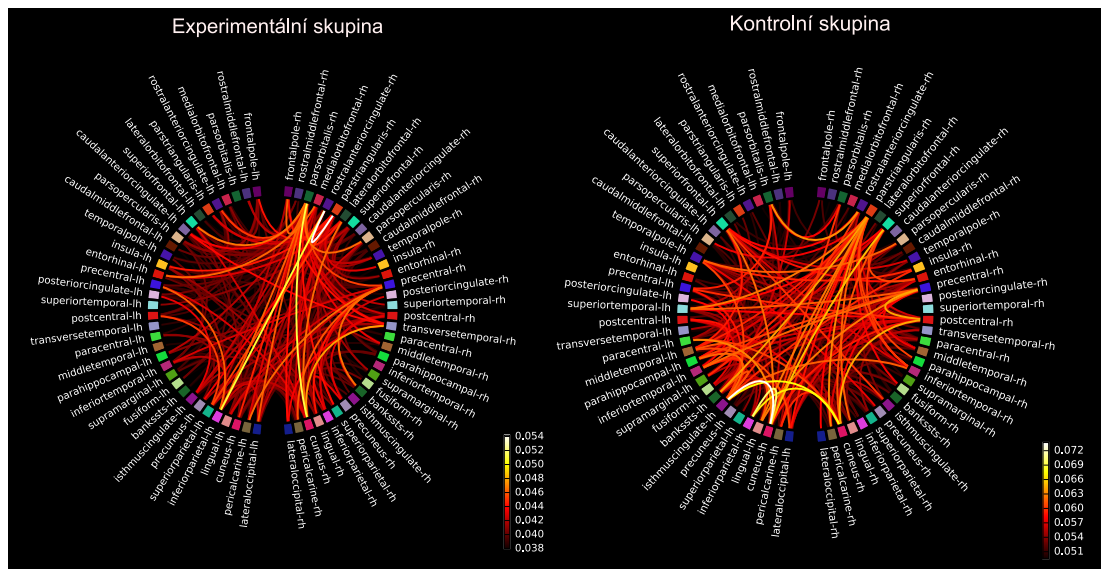
ných signálech, byla použita metoda fázového zpoždění. Prvním krokem je proto spočítání spektrálního výkonu. Extrakce fáze a její vzájemná korelace.

Konektivní matice mezi jednotlivými cerebrálními oblastmi je vizualizována pomocí kruhového grafu knihovny *mayavi*. Znázorňující sílu konektivity mezi jednotlivými oblastmi barevným spektrem, kde tmavé barvy značí nejmenší úroveň aktivace a světlé až bílé barvy naopak větší míru synchronizace.

Na tyto skóry lze nahlížet podobně jako na korelace, tedy, čím vyšší skóre, tím větší míra synchronizace. Je pak ale nutné brát v potaz, že dané skóry nejsou záporné, tedy nedokáží značit negativní vztah, pouze udávají míru synchronizace. v rámci interpretability výsledků došlo k vizualizaci pouze 300 nejsilnějších vztahů.

Z výsledků (viz obrázek 10.4 je patrné zapojení jiných vzorců a sice:

- Kontrolní skupina vykazuje nejsilnější konektivitu parietálních oblastí, zejména



Obrázek 10.4: Fázová konektivita experimentální a kontrolní skupiny spočítaná metodou indexu fázového zpoždění ve frekvenčním pásmu alfa, tedy 8 - 13 Hz.

levého cuneu BA17 a struktury ishtmus cingulate BA 23, 24, 26, 29, 30, 31, 32 a 33, tedy oblast cingulárního kortexu. Jedná se o dráhu která je charakteristická spojením vizuálních oblastí spolu s limbickými dráhami zodpovědné za učení a paměť.

- Tyto struktury pak současně komunikují u kontrolní skupiny s pravostranným cunes a indikují mezihemisferální komunikaci.
- Experimentální skupina má pak dominantní zapojení v pravostranné frontopolární oblasti. Jedná se o spojení mezi anterior cingulate kortex, tedy oblastí BA 24, 32 a 33 s laterálním frontálním gyrem BA 45. Toto spojení je charakteristické funkčně pro sémantické úlohy a pracovní paměť. Léze v BA 45 vedou k expresivní afázii. Anterior cingulate kortex je pak centrem mnoha úloh, jednou z nich je například detekce chyby a sledování konfliktních informací. Existuje celá řada elektrofyziologických studií na toto téma.
- Experimentální skupina pak také, byť méně výrazně komunikuje s okcipitálními a parietálními oblastmi. Jeden z významnějších vztahů je pak v pravém cuneu.

Výrazně je tedy zapojen přední lalok v kortikální i subkortikální úrovni, který je obecně řečeno místem, kde se potkávají emoce i kognice (Allman, Hakeem, Erwin, Nimchinsky, & Hof, 2001).

Kapitola 11

Diskuze

Výzkumné cíle praktické části magisterské diplomové práce se zabývají zejména elektrofyziologickými aspekty schizofrenie z pohledu neuropsychologie. Hlavním výzkumným cílem je popsat odlišnosti v elektrofyziologické aktivitě u pacientů se schizofrenií oproti kontrolní skupině. To znamená interpretace těchto nálezů v případě biologicko-psychologických markerů.

11.1 Hypotéza H1

Hypotéza H1 byla přijata na základě výsledků spektrálních charakteristik dipólů nezávislých zdrojů. Prokazatelně byla nalezena rozdílná aktivita v BA 10, tedy ve frontálním laloku. Z výsledků je taktéž patrný pokles aktivity u experimentální skupiny.

Výsledky se tedy shodují s doposud uznávaným paradigma ve smyslu hypofrontality.

Vzhledem k tomu, že se jedná o elektrofyziologickou aktivitu snímanou během prvozáchtů schizofrenie, není tato aktivita příliš kontaminována farmakologickou intervencí, před kterou například varuje Gattaz (1992). V tomto duchu pak lze interpretovat výsledky podle Tišlerové et al. (2008) a sice, že v klinických studiích nemedikovaných a prvozáchtových EEG nejsou signifikantní rozdíly v aktivitě a lze tedy tyto záznamy pokládat za rovnocenné.

Mientus et al. (2002) prováděli podobný experiment v klidovém stavu EEG za pomoci LORETA lokalizace zdrojů. LORETA patří k populárním algoritmům lokalizace zdrojů. Má však nespornou nevýhodu a tou je velmi hrubá aproximace. Je patrné, že v mozku neexistuje více než 100 nezávislých zdrojů (Cohen, 2014). Proto nelze očekávat, že jich bude ještě více, jako tomu je u LORETA (Pascual-Marqui, Esslen, Kochi, Lehmann, et al., 2002).

Proto byl zvolen přesnější způsob lokalizace neurální aktivity a sice pomocí polohy dipólů vůči spektrálním charakteristikám signálu nezávislých zdrojů. Tímto způsobem byla identifikována oblast BA 10 ve frontálním laloku.

Tyto závěry jsou takřka zcela kompatibilní z hlediska designu (klidové stavy pomocí

EEG) i závěrů. Unikátní je zde výzkumný vzorek a metoda lokalizace. Je tedy zřejmé, že lze hovořit o přesnějších nálezech, neboť bylo použito 256 kanálové EEG z něhož byly zdroje aproximovány.

Ve shodě jsou tyto výsledky s řadou elektrofyziologických studií, zejména s cílem popsání biologických markerů schizofrenie (Mientus et al., 2002; Jeong et al., 1998; Westphal et al., 1990; Boutros et al., 2008).

V případě potvrzení hypofrontality lze hovořit o řadě příznaků, které jsou v popředí klinického obrazu ať již v úrovni kognice nebo v úrovni emocí (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992). Obtíže, které tyto pacienti mají, jsou typické pro toto onemocnění a lze je lokalizovat pomocí EEG do BA 10. Podobných závěrů lze dospět i pomocí fMRI a místo elektrobiologických potenciálů sledovat hemodynamickou odezvu nemocného (Riehemann et al., 2001).

11.2 Hypotéza H2

Druhá hypotéza přímo navazuje na hypotézu H1 a logicky ji rozvíjí. První předpoklad byl splněn a sice, je přijata hypotéza H1. Tedy existuje snížená aktivita ve frontálním laloku u schizofrenie.

Pakliže víme, že k takovému poklesu došlo, je další otázkou v jakých frekvenčních pásmech, respektive pro jaké procesy mozku je tento pokles typický.

Spektrální výkon v oblasti BA 10, která je specifikovaná jako signifikantně odlišná lokalita, je však rozdílná v různých pásmech.

Protože měříme EEG ze skalpu, snažíme se tímto aproximovat míru aktivity v subkortikálních oblastech mozku (Cohen, 2014).

Yeragani (2006) nachází neschopnost synchronizace neuronální oscilace ve frekvenčním pásmu 25 - 40 Hz, tedy pásmu gama. Je však nutné zdůraznit, že spektrální charakteristiky nejsou v tomto smyslu komplementární. Existuje rozdílná vlastnost pro amplitudu (spektrální výkon získáme umocněním amplitudy na druhou) a fázi (fáze je indikátor synchronizace signálů (Stam et al., 2007)).

Existuje předchozí studie dokládající frontální aktivitu v pásmu beta. Nižší pásmo beta aktivity je lokalizované více frontálně a více do hloubky, respektive do subkortikálních oblastí mozku na rozdíl od vyšší hranice frekvenčního pásma beta 2 (Michel, Lehmann, Henggeler, & Brandeis, 1992).

Výsledky indikují na velmi vysoké úrovni signifikace odlišnost mezi experimentální a kontrolní skupinou v pásmu beta (beta 3 - 20,5 - 28 Hz) a v pásmu gama (> 40 Hz).

Pásmo beta je charakteristické pro běžný stav vědomí. Toto pásmo je velmi variabilní, proto má i své tři hlavní specifiky dle frekvenčního rozsahu (beta 1, beta 2 a beta 3). Často jsou beta frekvence spojovány s aktivitou, zatížením, úzkostným myšlením nebo aktivní koncentrací.

U motorické aktivity je beta pásmo aktivováno se svalovými kontrakcemi *izotonických* pohybů. V případě návalovitých beta vrcholů lze uvažovat nad zpracováním sensorických informací v kontextu motoriky. Beta aktivita zásadně narůstá, pokud jedinec pohyb potlačuje (Rangaswamy et al., 2002).

U gama oscilací (typicky se rozlišuje na 30 - 80 Hz) je spojeno s řadou kognitivních projevů jako je pozornost nebo paměť. V některých neuropsychologických poruchách lze zaznamenat pokles v tomto frekvenčním pásmu. U schizofrenie korelují negativní příznaky právě se sníženou gama aktivitou. Dále je možné sledovat míru těchto příznaků. Dokonce jsou popsány případy, kdy snížená gama aktivita korelovala s aktivními halucinačními obsahy, což jsou ovšem pozitivní příznaky. Za těchto okolností lze říci, že gama pásmo je klíčové popsání elektrofyziologických markerů schizofrenie (Herrmann & Demiralp, 2005).

Z dostupných výsledků je hypotéza H2 přijata na základě rozdílné aktivity mezi kontrolní a experimentální skupinou pro pásmo beta (12 - 30 Hz, největší rozlišení je až v beta 3) a v gama v plném frekvenčním rozsahu.

Je zde nalezeno i místo okolo 50 Hz, které signifikantně odlišné není. Jedná se o artefakt, který v signálu zůstal a nelze na něj pohlížet jako na mozkovou aktivitu. Jde o interferenci z okolního prostředí (typicky pak zásuvky o kmitočtu 50 Hz). Tento artefakt nebyl filtrován a sice proto, že by došlo k dilataci frekvencí v blízkém okolí (Cohen, 2014).

Výsledky značí přítomnost negativních příznaků schizofrenie v kognitivní oblasti.

11.3 Hypotéza H3

Tato hypotéza nebyla přijata na základě Welchova t-testu s korekcí p hodnoty.

Podle získaných výsledků nelze prohlásit, že existuje rozdíl mezi indexem frontální alfa asymetrie mezi kontrolní a experimentální skupinou.

Tento index reflektuje emoční ladění jedince (Allen & Cohen, 2010). Původně byly frontální alfa asymetrie chápány jako mediátor a modulátor emoční odezvy (Coan & Allen, 2004). Bývá také zkoumán v řadě studií jako biologický marker různých poruch (Thibodeau, Jorgensen, & Kim, 2006).

V tomto případě je možné říci, že neexistuje rozdíl mezi klidovým emočním laděním osob se schizofrenií oproti zdravé populaci. Což je v přímém rozporu s klinickým obrazem (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992; Calev & Edelist, 1993; A. S. Cohen & Minor, 2010; Angrist, Rotrosen, & Gershon, 1980).

11.4 Hypotéza H4

Tato hypotéza je koncipována jako explorační a lze ji potvrdit pouze kvalitativně. Z tohoto titulu však je možné identifikovat rozdílné vzorce zapojení jednotlivých mozkových struktur.

Zatímco u kontrolní skupiny převládaly spoje mezi vizuálními oblastmi parietálního laloku, tak experimentální skupina měla laterální komunikaci pouze v pravé hemisféře a to zejména do frontálních oblastí ve frekvenčním pásmu alfa, což současně potvrzuje i předpoklady hypofrontality (Mientus et al., 2002; Jeong et al., 1998; Westphal et al., 1990; Boutros et al., 2008) pro frekvenční pásmy vyšší aktivity. Během alfa oscilací klidového stavu však docházelo ke komunikaci ve frontálním kortexu.

U běžné populace je během klidové aktivity se zavřenýma očima jasně zřetelné, že se spontánně vybavují představy, případně sny apod. U experimentální skupiny jsou tyto obsahy projikovány do frontálních oblastí, o kterých lze tvrdit, že jsou centrem zpracování zejména kognitivních procesů. Zde hovoříme zejména o laterálně frontálním gyru BA 45, kde jsou charakteristické sémantické úlohy a pracovní paměť.

Lze tedy kvalitativně vyvodit, že zpracování je zcela odlišné. Jedná se o odlišnosti, které jsou opět velmi typické pro klinický obraz schizofrenie (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

Závěr

Cílem práce bylo popsání možností neuropsychologického pohledu na bioelektrickou aktivitu mozku u schizofrenie.

Schizofrenie je jedno z fascinujících onemocnění, neboť má řadu bizarních projevů a zároveň kriticky postihuje nemocného na všech úrovních života, a sice na biologické, psychologické, sociální a spirituální. Z tohoto důvodu se řada výzkumných týmů snaží identifikovat a popsat některé projevy schizofrenie a nabídnout lepší možnosti z hlediska léčby. Může jít pochopitelně o farmakologickou léčbu pomocí dnes relativně úspěšných atypických antipsychotik ve spolupráci s psychoterapií a komunitní léčbou.

Tato práce se pokouší reflektovat některé soudobé přístupy ve výzkumu tohoto onemocnění a poskytnout neuropsychologický náhled a interpretační rámec. Ve většině případů se výzkum v neurozobrazovacích metodách limituje na medicínské a komunikačně-informační specialisty. V takovém případě ve výsledcích chybí psychologická interpretace, která může být mnohdy velmi prospěšná, ne-li klíčová.

Z praktické části diplomové práce lze vyvodit následující. Existuje frontální hypoaktivace u schizofrenie v pásmech beta 3 a gama. Velmi obecně lze říci, že to jsou pásma kognitivních procesů. Tyto projevy známe jako negativní příznaky schizofrenie a jsou v popředí klinického obrazu.

Z explorativní části práce bylo zjištěno, že komunikace jednotlivých oblastí je také narušena v frekvenčním pásmu alfa. V klidovém stavu se zavřenýma očima se pacientům zřejmě spontánně vybavovaly bizarní představy, případně halucinace. To by odpovídalo i poznatkům z analýzy zdrojů nezávislých komponent.

Tradiční psychologie již velmi dávno integrovala poznatky z oblasti kognice u pacientů se schizofrenií. Dnes máme možnost tyto projevy dále zkoumat. Blíže je lokalizovat a kvalifikovat. Tento postup může sloužit nejen jako biologický marker psychologické poruchy, ale také může sloužit jako indikátor stavu. Například v kombinaci s neurofeedbackem.

V práci nebylo potvrzeno, že by u schizofrenie existovalo odlišné emoční ladění. Lze tedy namítnout, že nelze rozlišovat schizofrenii podle emoční odezvy v klidovém stavu.

Magisterská diplomová práce poskytuje vhled do problematiky rozlišení schizofrenie na základě biofyzikálních projevů mozku. Potvrzuje, že je možné najít specifické vzorce aktivity a interpretuje tuto aktivitu z pohledu neuropsychologie.

Tyto závěry mají širší přesah zejména v oblasti interdisciplinární komunikace s ostatními obory a integrací jejich poznatků po paradigma psychologie.

Výsledky práce jsou unikátní svým výběrovým vzorkem a sice pacienti se schizofrenií, který se svými obtížemi přichází do ambulance poprvé. Nemají tedy rozsáhlou farmakologickou historii, jako je tomu u většiny podobných studií. Práce je kongruentní s preliminárními výsledky GAČR projektu Národního ústavu duševního zdraví v Klecanech u fMRI studií a studií zaměřených pozornost a zpracování auditivních stimulů. Aplikace těchto výsledků přispívá k rozvoji znalostní báze o schizofrenii a cílí na rychlou a spolehlivou metodiku diagnostiky příznaků schizofrenie. Nejdůležitějším poznatkem je schopnost rozlišení negativních příznaků způsobených sníženým výkonovým spektrem v mediálně prefrontální kůře (specificky BA 10) a jejím asociačním oblastem. Explorační část práce pak kvalitativně popisuje zapojení těchto asociačních oblastí, kde je zjevná kooperace u pacientů se schizofrenií mezi zrakovými centry a centry volní kontroly a zaznamenání chyby a nejistoty. Interpretačně práce dospívá k tomu názoru, že se jedná o propojení negativních příznaků z hlediska fázové konektivity, neboť se prakticky všechny studie zabývají buď spektrálním výkonem nebo konektivitou. Tato interakce zmiňovaných metod poskytuje zcela nový náhled na interpretaci výsledků a zjevným způsobem přispívá do obecné psychologie, psychopatologie a psychodiagnostiky.

Druhotným záměrem práce bylo poskytnout interpretační a analytickou platformu pro další aplikační výzkum. Může se jednat o testování různých druhů psychofarmak nebo psychoterapeutických přístupů. V neposlední řadě by bylo vhodné navázání na tuto práci projekty spojené s biofeedbackem, kdy by pacient či klient měl aktuální zpětnou vazbu v reálném čase o svých projevech, jak emočních, tak kognitivních. Ukazuje se, že tyto postupy jsou neobvykle efektivní u ostatních onemocnění.

Díky interdisciplinárnímu propojení došlo k vytvoření základní platformy pro výzkum elektrofyziologie osob trpících schizofrenií s výrazným přesahem do psychologie skrze afektivní a kognitivní interpretační rámec. Bylo taktéž potvrzeno, že je možné pomocí těchto jevů rozlišovat přítomnost negativních příznaků jako typických a průvodních jevů schizofrenie, čímž byly naplněny všechny cíle magisterské diplomové práce.

Výstupem práce je publikovaný open-source program na výpočet frontálních alfa asymetrií pro vývojové prostředí MATLAB.

Souhrn

Schizofrenie je onemocnění, které postihuje jedince ve všech úrovních jeho života. Je proto cílem mnoha výzkumníků tuto poruchu popsat, spolehlivě rozlišit a léčit.

Mezinárodní klasifikace nemocí rozlišuje různé podtypy tohoto onemocnění a definuje i vodítka pro diferenciální diagnostiku. Včasné a odborné rozlišení této poruchy je klíčové v závislosti na efektivitě léčby a to zejména u paranoidní schizofrenie (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

Historicky nebylo na toto onemocnění nahlíženo rovnocenně jako dnes a léčba se za poslední dekády velmi zlepšila. Částečně za to může i jasnější vymezení normality a duševního zdraví a jeho důležitosti.

Z diagnostického hlediska jde o klinické interview, kde se identifikují některé projevy, které jsou v popředí klinického obrazu a nebo užitím nějakého psychometrického instrumentu například testu PANSS.

Typickým projevem schizofrenie jsou narušené kognitivní funkce. Tedy nikoli co do smyslu intelektu, ale například rovina myšlení, vnímání apod. Kromě toho dochází k výrazným emočním změnám.

V závislosti na klasifikaci emocí práce prezentuje Plutchikův sférický prostorový model emocí, který je v neurovědních výzkumech v jistých modifikacích využíván.

Je potřeba zdůraznit, že člověk jako unikátní jedinec kombinuje kognitivní a emoční procesy. Není divu, že je důležité řešit tedy interakci kognice s emocemi.

Diplomová práce dále uvádí čtenáře v krátké kapitole o možnostech farmakoterapie, neboť v praktické části jsou testováni v experimentální skupině pacienti trpící schizofrenií a současně se jedná o prvozáchyty, tedy může se objevit i krátkodobá farmakoterapie.

Kromě medikamentózní léčby jsou pacienti v řadě případů i součástí individuální či skupinové psychoterapie. Taktéž jsou součástí komunitní péče v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech, kde jsou relativně široké možnosti integrace do procesu údravy v tomto kontextu.

Praktická část se zabývá biofyzikální aktivitou mozku, tedy signály generovanými mozkiem. Proto práce zcela logicky uvádí do metodologické části měřícího zařízení a způsobu analýzy. Nejdříve popisuje možnosti předzpracování signálu, tedy procesu, kdy se výzkumník zbavuje šumu v signálu tak, aby v něm zůstalo co nejvíce mozkové aktivity.

V navazující části práce diskutuje koncept teorie frontálních alfa asymetrií

(Davidson, 1993, 1998; Davis & Whalen, 2001; Allen & Cohen, 2010; Coan et al., 2001; Coan & Allen, 2004), který je slibným biologickým vodítkem pro rozlišování celé řady poruch, zejména afektivních. Děje se tak proto, že index frontálních alfa asymetrií dokáže reflektovat emoční valenci například prožívanou během klidového stavu. Lze tedy kvantifikovat emoční prožitky a vyhodnocovat v širších souvislostech. Tento jev však nebyl prokázán a byla přijata nulová hypotéza.

Další část práce pojednává o metodách analýzy EEG s cílem popsat zvolenou metodiku a argumentovat zvolenými metodami cíle práce. Hlavní část praktické části se zabývá prostorovou rekonstrukcí signálu, aby bylo možné získat informace o bioelektrické aktivitě pod povrchem hlavy. Související kapitoly projednávají koregistraci obecného modelu MRI, dopředný model a inverzní úlohu. Přírozeně metodologická část vyúsťuje v představení indexu fázového zpoždění spektrální konektivity. Jde o metriku, která dokáže ze zdrojů signálu určit míru synchronizace jednotlivých oblastí a tedy exploračně nabídnout kvalitativní pohled na zapojení jednotlivých mozkových centrem během 10 minutového klidového stavu u pacientů se schizofrenií ($n = 13$) a zdravé kontroly ($n = 12$). Soubor je unikátní tím, že se jedná o prvozáchytové EEG součástí GAČR projektu ESO (Studium raných fází schizofrenie) Národního ústavu duševního zdraví, LF3 UK. Z daných poznatků je možné říci, že tato data mají stejné parametry jako zcela nemedikovaní jedinci a proto předčí svou originalitou řadu studií, kde se výzkum provádí na již dlouhodobě farmakologicky léčených pacientů.

Neuropsychologickým mostem mezi teoretickou a praktickou částí tvoří kapitola neuropsychologických korelátů kognice a emocí v kontextu jejich lokalizace.

Výzkumný cíl je poskytnout bližší spojení mezi neuropsychologickým a neurovědním pohledem na onemocnění. Nabídnout interpretační rámec z pohledu psychologie a rozhodnout, zda je možné najít tak specifické vzorce mozkové aktivity, aby bylo možné je nalézt v klinickém obrazu onemocnění a zároveň aby bylo možné tyto vzorce statisticky spolehlivě odlišit tak, aby mohly být považovány na biomarkery psychologické poruchy.

Výsledky přirozeně propojily tyto poznatky a sice z pohledu hypofrontality. Fenoménu, který je charakteristický hypoaktivitou ve frontálním kortexu a zároveň statisticky signifikantní snížená aktivace ve vyšších frekvenčních pásmech, které jsou zodpovědné za kognitivní procesy. Tento poznatek je zcela integrovaný do předchozích studií i klinického obrazu nemoci. Lze ji i takto interpretovat.

Dále bylo zjištěno, že existuje kvalitativně rozdílné zapojení klidové aktivity ve frekvenčním pásmu alfa (8 - 13 Hz). Tato aktivita odpovídá spontánním bizarním a halucinačním obsahům.

Práce celkově shrnuje poznatky z této oblasti a snaží se přemostit znalosti interdisciplinárního charakteru. Nálezy praktické části jsou takřka jednotně integrovatelné do současného stavu poznání. Přináší nové možnosti výzkumu již konceptualizovatelných teorií a celků v psychologii. Závěry práce jsou jedinečné volbou vzorku, zvolenou meto-

dou, která je metodologicky přesnější, neboť bylo využito 256 kanálové EEG. Popisuje, že není možné rozlišit emoční odvezu klidového stavu a zachycuje klasické klinické jevy kvantifikovatelným, ověřitelným způsobem.

V neposlední řadě přidává zcela nový poznatek o přítomnosti negativních příznaků již v rané fázi onemocnění.

Literatura

- Abdi, H., & Williams, L. J. (2010). Principal component analysis. *Wiley interdisciplinary reviews: computational statistics*, 2(4), 433–459.
- Allen, J. J., & Cohen. (2010). Deconstructing the “resting” state: exploring the temporal dynamics of frontal alpha asymmetry as an endophenotype for depression. *Frontiers in human neuroscience*, 4.
- Allman, J. M., Hakeem, A., Erwin, J. M., Nimchinsky, E., & Hof, P. (2001). The anterior cingulate cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935(1), 107–117.
- Amann, B. L., Pogarell, O., Mergl, R., Juckel, G., Grunze, H., Mulert, C., & Hegerl, U. (2003). Eeg abnormalities associated with antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 18(8), 641–646.
- An, S. K., Lee, S. J., Lee, C. H., Cho, H. S., Lee, P. G., Lee, C.-i., ... Namkoong, K. (2003). Reduced p3 amplitudes by negative facial emotional photographs in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 64(2), 125–135.
- Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews*, 31(2), 106–112.
- Angrist, B., Rotrosen, J., & Gershon, S. (1980). Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative vs. positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 72(1), 17–19.
- Anokhin, A. P., Heath, A. C., & Myers, E. (2006). Genetic and environmental influences on frontal eeg asymmetry: A twin study. *Biological psychology*, 71(3), 289-295.
- Atkinson, R. L., Herman, E., Petržela, M., & Brejlová, D. (2003). *Psychologie*. Portál.
- Baier, M. (2010). Insight in schizophrenia: A review. *Current Psychiatry Reports*, 12(4), 356–361. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-010-0125-7> doi: 10.1007/s11920-010-0125-7
- Black, D. W., & Andreasen, N. (1999). Schizophrenia, schizophreniform disorder, and delusional (paranoid) disorders. *American Psychiatric Press textbook of psychiatry*, 425–477.
- Boutros, N. N., Arfken, C., Galderisi, S., Warrick, J., Pratt, G., & Iacono, W. (2008). The status of spectral eeg abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophrenia research*, 99(1), 225–237.

- Bozikas, V. P., & Andreou, C. (2011). Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: A systematic review of the literature. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 45*(2), 93-108. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3109/00048674.2010.541418> (PMID: 21320033) doi: 10.3109/00048674.2010.541418
- Bracewell, R. N., & Bracewell, R. N. (1986). *The fourier transform and its applications* (Vol. 31999). McGraw-Hill New York.
- Breakspear, M. (2002). Nonlinear phase desynchronization in human electroencephalographic data. *Human brain mapping, 15*(3), 175-198.
- Calev, A., & Edelist, S. (1993). Affect and memory in schizophrenia: negative emotion words are forgotten less rapidly than other words by long-hospitalized schizophrenics. *Psychopathology, 26*(5-6), 229-235.
- Cao, S. (2013). *Replicate the fourier transform time-frequency domains correspondence illustration using tikz*. Retrieved from <https://tex.stackexchange.com/questions/127375/replicate-the-fourier-transform-time-frequency-domains-correspondence-illustrati>
- Centorrino, F., Price, B. H., Tuttle, M., Bahk, W.-M., Hennen, J., Albert, M. J., & Baldessarini, R. J. (2002). Eeg abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *American Journal of Psychiatry, 159*(1), 109-115.
- Chaplin, R. (2000). *Psychopharmacology of antipsychotics*. RCP.
- Chapman, S. J., Hewett, D. P., & Trefethen, L. N. (2015). Mathematics of the faraday cage. *Siam Review, 57*(3), 398-417.
- Cho, R., Konecky, R., & Carter, C. S. (2006). Impairments in frontal cortical γ synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 103*(52), 19878-19883.
- Coan, J. A., & Allen, J. J. (2004). Frontal eeg asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biological psychology, 67*(1), 7-50.
- Coan, J. A., Allen, J. J., & Harmon-Jones, E. (2001). Voluntary facial expression and hemispheric asymmetry over the frontal cortex. *Psychophysiology, 38*(6), 912-925. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-8986.3860912/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+on+Saturday+25th+March+from+07%3A00+GMT+%2F+03%3A00+EDT+%2F+15%3A00+SGT+for+4+hours+for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience>.
- Cohen. (2014). *Analyzing neural time series data: theory and practice*. Massachusetts: The MIT Press.
- Cohen, & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological review, 99*(1), 45.
- Cohen, & Servan-Schreiber, D. (1993). A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 19*(1), 85.

- Cohen, A. S., & Minor, K. S. (2010). Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophrenia bulletin*, *36*(1), 143–150.
- Coyle, J. T. (2006). Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and molecular neurobiology*, *26*(4-6), 363–382.
- Coyle, J. T., & Tsai, G. (2003). Nmda receptor function, neuroplasticity, and the pathophysiology of schizophrenia. *International review of neurobiology*, *59*, 491–515.
- Crick, F., & Koch, C. (2003). A framework for consciousness. *Nature neuroscience*, *6*(2), 119–126.
- Crow, T. (1981). Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. *The British Journal of Psychiatry*.
- Damasio, A. R. (1994). Descartes' error: Emotion, rationality and the human brain.
- David, O., & Friston, K. J. (2003). A neural mass model for meg/eeg:: coupling and neuronal dynamics. *NeuroImage*, *20*(3), 1743–1755.
- Davidson, R. J. (1993). Cerebral asymmetry and emotion: Conceptual and methodological conundrums. *Cognition & Emotion*, *7*(1), 115-138.
- Davidson, R. J. (1998). Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: Conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*, *35*(5), 607-614. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1017/S0048577298000134/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+on+Saturday+25th+March+from+07%3A00+GMT+%2F+03%3A00+EDT+%2F+15%3A00+SGT+for+4+hours+for+essential+maintenance++.+Apologies+for+the+inconvenience.>
- Davis, M., & Whalen, P. J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular psychiatry*, *6*(1), 13.
- Delorme, A., Fernsler, T., Serby, H., & Makeig, S. (2006). Eeglab tutorial. *University of San Diego California*.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). Eeglab: an open source toolbox for analysis of single-trial eeg dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, *134*(1), 9-21. Retrieved from <http://escholarship.org/uc/item/52k1t4sz>
- Dolan, R., Fletcher, P., Frith, C., Friston, K., et al. (1995). Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature*, *378*(6553), 180.
- Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2008). The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biological psychiatry*, *64*(9), 739–749.
- Ekman, P. (1992). An argument for basic emotions. *Cognition & emotion*, *6*(3-4), 169–200.

- Feighner, J. P., Robins, E., Guze, S. B., Woodruff, R. A., Winokur, G., & Munoz, R. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives of general psychiatry*, *26*(1), 57–63.
- Fenton, W. S., & McGlashan, T. H. (1991). Natural history of schizophrenia subtypes: I. longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *48*(11), 969–977.
- Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J., Riedner, B. A., Lazar, M., Murphy, M. J., ... others (2008). Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: a tms/eeg study. *American Journal of Psychiatry*, *165*(8), 996–1005.
- Field, T., & Diego, M. (2008). Maternal depression effects on infant frontal eeg asymmetry. *International Journal of Neuroscience*, *118*(8), 1081-1108.
- Finkel, R., Clark, M., & Cubeddu, L. (2009). *Pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins. Retrieved from <https://books.google.cz/books?id=Q4hG2gRhy7oC>
- Fischl, B. (2012). Freesurfer. *Neuroimage*, *62*(2), 774-781. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685476/pdf/nihms476194.pdf>
- The forward solution*. (2017). Retrieved from https://www.martinos.org/mne/stable/manual/source_localization/forward.html#id21
- Friston, K. J. (2001). Brain function, nonlinear coupling, and neuronal transients. *The Neuroscientist*, *7*(5), 406-418.
- Gattaz, W. F., Mayer, S., Ziegler, P., Platz, M., & Gasser, T. (1992). Hypofrontality on topographic eeg in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *241*(6), 328–332.
- Gollin, E. S., Stahl, G., & Morgan, E. (1989). On the uses of the concept of normality in developmental biology and psychology. *Advances in child development and behavior*, *21*, 49–71.
- Gordon, E., Palmer, D. M., & Cooper, N. (2010). Eeg alpha asymmetry in schizophrenia, depression, ptsd, panic disorder, adhd and conduct disorder. *Clinical EEG and neuroscience*, *41*(4), 178–183.
- Gramfort, A., Luessi, M., Larson, E., Engemann, D. A., Strohmeier, D., Brodbeck, C., ... Parkkonen, L. (2013). Meg and eeg data analysis with mne-python. *Frontiers in neuroscience*, *7*, 267. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872725/pdf/fnins-07-00267.pdf>
- Ha, T. H., Youn, T., Ha, K. S., Rho, K. S., Lee, J. M., Kim, I. Y., ... Kwon, J. S. (2004). Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *132*(3), 251–260.
- Herrmann, C., & Demiralp, T. (2005). Human eeg gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clinical neurophysiology*, *116*(12), 2719–2733.
- How are the different head and mri coordinate systems defined?* (2017). Retrieved from http://www.fieldtriptoolbox.org/faq/how_are_the_different_head

- Jeong, J., Kim, D.-J., Chae, J.-H., Kim, S. Y., Ko, H.-J., & Paik, I.-H. (1998). Nonlinear analysis of the eeg of schizophrenics with optimal embedding dimension. *Medical engineering & physics*, *20*(9), 669–676.
- Jones, N. A., Field, T., Fox, N. A., Davalos, M., Lundy, B., & Hart, S. (1998). Newborns of mothers with depressive symptoms are physiologically less developed. *Infant Behavior and Development*, *21*(3), 537-541.
- Kalin, N. H., Larson, C., Shelton, S. E., & Davidson, R. J. (1998). Asymmetric frontal brain activity, cortisol, and behavior associated with fearful temperament in rhesus monkeys. *Behavioral neuroscience*, *112*(2), 286.
- Karcz, A., Paluch, K., Zarzycka, M., & Denkiewicz, M. (n.d.). *Zastosowania eeg*. Retrieved from http://www.biol.uw.edu.pl/sknn/pliki/plakaty/eeg_plakat2.pdf
- Kates, J., & Rockland, L. H. (1994). Supportive psychotherapy of the schizophrenic patient. *American journal of psychotherapy*, *48*(4), 543.
- Kay, S. R., Flszbein, A., & Opfer, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (panss) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *13*(2), 261.
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C.-F., Park, H.-J., Maier, S., Kikinis, R., . . . Shenton, M. E. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, *41*(1), 15–30.
- Kühn, M., Schuld, A., Haack, M., Kraus, T., Hinze-Selch, D., Lechner, C., & Pollmächer, T. (2000). A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the eeg in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, *33*(03), 109–111.
- Kulišťák, P. (2003). *Neuropsychologie*. Portál.
- Kurtz, M. M., Moberg, P. J., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2001). Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, *11*(4), 197–210. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1023/A:1012953108158> doi: 10.1023/A:1012953108158
- Loranger, A. W. (1984). Sex difference in age at onset of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *41*(2), 157–161.
- McGrath, J. J., & Sasser, E. S. (2009). New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Medical Journal of Australia*, *190*(4), S7.
- Meltzer, H. Y., & McGurk, S. R. (1999). The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *25*(2), 233–256.
- Michel, C., Lehmann, D., Henggeler, B., & Brandeis, D. (1992). Localization of the sources of eeg delta, theta, alpha and beta frequency bands using the fft dipole approximation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *82*(1), 38–44.
- Mientus, S., Gallinat, J., Wuebben, Y., Pascual-Marqui, R. D., Mulert, C., Frick, K.,

- ... Winterer, G. (2002). Cortical hypoactivation during resting eeg in schizophrenics but not in depressives and schizotypal subjects as revealed by low resolution electromagnetic tomography (loreta). *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *116*(1), 95–111.
- Minzenberg, M. J., Firl, A. J., Yoon, J. H., Gomes, G. C., Reinking, C., & Carter, C. S. (2010). Gamma oscillatory power is impaired during cognitive control independent of medication status in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *35*(13), 2590–2599.
- Mosher, J. C., Leahy, R. M., & Lewis, P. S. (1999). Eeg and meg: forward solutions for inverse methods. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *46*(3), 245–259.
- Nakata, K., Ujike, H., Sakai, A., Takaki, M., Imamura, T., Tanaka, Y., & Kuroda, S. (2003). The human dihydropyrimidinase-related protein 2 gene on chromosome 8p21 is associated with paranoid-type schizophrenia. *Biological psychiatry*, *53*(7), 571–576.
- Ni, Y., Wang, L., & Kokot, S. (2001). Voltammetric determination of chlorpromazine hydrochloride and promethazine hydrochloride with the use of multivariate calibration. *Analytica Chimica Acta*, *439*(1), 159–168.
- Olguin, D. O., Bouchereau, F., & Martinez, S. (2005). Adaptive notch filter for eeg signals based on the lms algorithm with variable step-size parameter. In *Proceedings of the 39th international conference on information sciences and systems*.
- Olney, J. W., Newcomer, J. W., & Farber, N. B. (1999). Nmda receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, *33*(6), 523–533.
- Páleníček, T., Fujáková, M., Brunovský, M., Balíková, M., Horáček, J., Gorman, I., ... others (2011). Electroencephalographic spectral and coherence analysis of ketamine in rats: correlation with behavioral effects and pharmacokinetics. *Neuropsychobiology*, *63*(4), 202–218.
- Palenicek, T., Votava, M., Bubenikova, V., & Horacek, J. (2005). Increased sensitivity to the acute effects of mdma (“ecstasy”) in female rats. *Physiology & behavior*, *86*(4), 546–553.
- Paradiso, S., Andreasen, N. C., Crespo-Facorro, B., O’Leary, D. S., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (2003). Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry*, *160*(10), 1775–1783.
- Pascual-Marqui, R. D. (1999). Review of methods for solving the eeg inverse problem. *International journal of bioelectromagnetism*, *1*(1), 75–86.
- Pascual-Marqui, R. D., Esslen, M., Kochi, K., Lehmann, D., et al. (2002). Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (loreta): a review. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, *24*(Suppl C), 91–95.
- Picton, T. W. (1992). The p300 wave of the human event-related potential. *Journal*

- of clinical neurophysiology*, 9(4), 456–479.
- Plutchik, R., & Kellerman, H. (1986). *Emotion: theory, research and experience* (Vol. 3). Academic press New York.
- Polich, J. (2007). Updating p300: an integrative theory of p3a and p3b. *Clinical neurophysiology*, 118(10), 2128–2148.
- Posner, M. I. (2008). Measuring alertness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), 193-199.
- Praško, J., Horáček, J., & Škrdlantová, L. (2003). Psychoterapeutické přístupy v léčbě psychóz. *Psychiatrie*, 7(4), 263-271.
- Python mne*. (2017). Retrieved from <http://martinos.org/mne/stable/manual/cookbook.html>
- Ralston, A., & Rabinowitz, P. (2001). *A first course in numerical analysis*. Courier Corporation.
- Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Wang, K., Jones, K. A., Bauer, L. O., ... others (2002). Beta power in the eeg of alcoholics. *Biological psychiatry*, 52(8), 831–842.
- Riehemann, S., Volz, H.-P., Stützer, P., Smesny, S., Gaser, C., & Sauer, H. (2001). Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the wisconsin card sorting test—a fmri study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 251(2), 66–71.
- Roach, B. J., & Mathalon, D. H. (2008). Event-related eeg time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 34(5), 907–926.
- Rosenblum, M. G., Pikovsky, A. S., & Kurths, J. (1996). Phase synchronization of chaotic oscillators. *Physical review letters*, 76(11), 1804. Retrieved from <http://journals.aps.org/prl/abstract/10.1103/PhysRevLett.76.1804>
- Rosenfeld, J. P., Baehr, E., Baehr, R., Gotlib, I. H., & Ranganath, C. (1996). Preliminary evidence that daily changes in frontal alpha asymmetry correlate with changes in affect in therapy sessions [Journal Article]. *International Journal of Psychophysiology*, 23(1), 137-141.
- Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V., Oertel-Knöchel, V., Uhlhaas, P. J., Vogeley, K., & Linden, D. E. (2010). Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 117(1), 21–30.
- Russell, J. A. (1994). Is there universal recognition of emotion from facial expressions? a review of the cross-cultural studies. *Psychological bulletin*, 115(1), 102.
- Russell, J. A. (2003). Core affect and the psychological construction of emotion. *Psychological review*, 110(1), 145.
- Ruxton, G. D. (2006). The unequal variance t-test is an underused alternative to student’s t-test and the mann–whitney u test. *Behavioral Ecology*, 17(4), 688–690.

- Scholz, M. (2006). Approaches to analyse and interpret biological profile data. *Universität Potsdam*.
- Staff, M. C. (2016, oct). *Schizophrenia*. Retrieved from <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/schizophrenia/home/ovc-20253194>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel eeg and meg with diminished bias from common sources. *Human brain mapping*, 28(11), 1178-1193. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.20346/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+on+Saturday+25th+March+from+07%3A00+GMT+%2F+03%3A00+EDT+%2F+15%3A00+SGT+for+4+hours+for+essential+maintenance.++Apologies+for+the+inconvenience.>
- Stam, C. J., & van Straaten, E. C. (2012). Go with the flow: use of a directed phase lag index (dpli) to characterize patterns of phase relations in a large-scale model of brain dynamics. *Neuroimage*, 62(3), 1415–1428.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
- Stuchlíková, I. (2007). *Základy psychologie emocí*. (Report). ISBN 978-80-7367-282-9.
- Svoboda, M., Pavel, H., & Šnorek Václav. (2013). *Psychodiagnostika dospělých* [Book]. Praha: Portál.
- Svoboda, M., Češková, E., & Kučerová, H. (2012). *Psychopatologie a psychiatrie: pro psychology a speciální pedagogy*. Portál.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: a user-friendly application for meg/eeg analysis. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011, 8.
- Tesař, M. (2016). *Faa toolbox: Pre-publishing version*. Zenodo. Retrieved from <https://github.com/neuropacabra/asymmetry-toolbox>
- Thibodeau, R., Jorgensen, R. S., & Kim, S. (2006). *Depression, anxiety, and resting frontal eeg asymmetry: a meta-analytic review*. American Psychological Association.
- Tislerova, B., Brunovsky, M., Horacek, J., Novak, T., Kopecek, M., Mohr, P., & Krajca, V. (2008). Loreta functional imaging in antipsychotic-naive and olanzapine-, clozapine-and risperidone-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 58(1), 1–10.
- Tylš, F., Páleníček, T., & Horáček, J. (2014). Psilocybin—summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342–356.
- Ujike, H., Takaki, M., Nakata, K., Tanaka, Y., Takeda, T., Kodama, M., ... Kuroda, S. (2002). Cnr1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 7(5), 515.
- Vaidyanathan, P., & Nguyen, T. (1987). Eigenfilters: A new approach to least-squares

- fir filter design and applications including nyquist filters. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, 34(1), 11–23.
- van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, 374(9690), 635–645. Retrieved from [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8) doi: 10.1016/S0140-6736(09)60995-8
- Vollenweider, F. X., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M. F., Bäbler, A., Vogel, H., & Hell, D. (1998). Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*, 9(17), 3897–3902.
- Westphal, K. P., Grözinger, B., Diekmann, V., Scherb, W., Reess, J., Leibing, U., & Kornhuber, H. (1990). Slower theta activity over the midfrontal cortex in schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81(2), 132–138.
- Wikipedia. (2017a). *10-20 system (eeg)*. [https://en.wikipedia.org/wiki/10-20_system_\(EEG\)](https://en.wikipedia.org/wiki/10-20_system_(EEG)).
- Wikipedia. (2017b). *Robert plutchik*. https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_plutchik.
- Wilke, I., Arolt, V., Rothermundt, M., Weitzsch, C., Hornberg, M., & Kirchner, H. (1996). Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 246(5), 279–284.
- Yeragani, V. K., Cashmere, D., Miewald, J., Tancer, M., & Keshavan, M. S. (2006). Decreased coherence in higher frequency ranges (beta and gamma) between central and frontal eeg in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry research*, 141(1), 53–60.
- Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. (1992). *Mezinárodní klasifikace nemocí: Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů ve znění desáté decenální revize mkn-10 (vyd. 3.)*. Praha.

Přílohy diplomové práce

Univerzita Palackého v Olomouci
Filozofická fakulta
Akademický rok: 2015/2016

Studijní program: Psychologie
Forma: Kombinovaná
Obor/komb.: Psychologie (PSYN)

Podklad pro zadání DIPLOMOVÉ práce studenta

PŘEDKLÁDÁ:	ADRESA	OSOBNÍ ČÍSLO
Bc. TESÁŘ Michael	Branišovská 54, České Budějovice - České Budějovice 5	F150149

TÉMA ČESKY:

Analýza EEG signálu jako biomarker schizofrenie

TÉMA ANGLICKY:

Analysis of EEG signal as a biomarker of schizophrenia

VEDOUcí PRÁCE:

PhDr. Mgr. Roman Procházka, Ph.D. - PCH

ZÁSADY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1. Dodržení zásad uvedených v nových normách pro vypracování diplomových prací.
2. Rešerše a studium zahraniční literatury týkající se recentních poznatků o tématu.
3. Anotace: Diplomová práce se zabývá praktickým využitím pokročilých analýz EEG signálu jako biomarker schizofrenie. Cílem práce je prokázání možnosti využití EEG jako diagnostického nástroje v rámci rozlišování příznaků schizofrenie. Dále si práce klade za cíl popis a interpretaci unikátních záznamů jedinců s diagnostikovanou schizofrenií bez přímé psychofarmakologické historie. Tímto se výsledky práce stávají zcela unikátními. V rámci analýzy se autor zabývá rozdílností jednotlivých spekter, zejména pak v frekvenčním pásmu delta 1-4 Hz. Pro popis emocionálních kvalit výzkumných subjektů je užita teorie frontální alfa asymetrie, která je využívána pro kvantifikaci výchozí valence emocí během měření klidového stavu. Dle dostupných teorií se autor zabývá i prostorovou rekonstrukcí zdrojů signálu, díky tomu představuje i podkorové aktivace výzkumných subjektů. Autor diplomové práce spolupracuje na tomto projektu v rámci projektu ESO s Národním ústavem duševního zdraví.
4. Experimentální design: záznam unikátního signálu EEG při $n = 30$.
5. Metody: Prokročilá analýza EEG (spektrální analýza, prostorová rekonstrukce, frontální alfa asymetrie).
6. Statistické zpracování: užití relevantních statistických metod.
7. Očekávaný výstup: deskripce specifík psychofyzilogických parametrů osob se schizofrenií v oblastech mozkové aktivity a emočního prožívání.
8. Vlastní vypracování diplomové práce včetně diskuze a závěru.

SEZNAM DOPORUČENÉ LITERATURY:

- Rissling, A. J., Miyakoshi, M., Sugar, C. A., Braff, D. L., Makeig, S., & Light, G. A. (2014). Cortical substrates and functional correlates of auditory deviance processing deficits in schizophrenia. *Neuroimage Clin*, 6, 424-437. doi: 10.1016/j.nicl.2014.09.006
- Goldstein, M. R., Peterson, M. J., Sanguinetti, J. L., Tononi, G., & Ferrarelli, F. (2015). Topographic deficits in alpha-range resting EEG activity and steady state visual evoked responses in schizophrenia. *Schizophr Res*, 168(1-2), 145-152. doi: 10.1016/j.schres.2015.06.012
- Petroff, O. A., Spencer, D. D., Goncharova, II, & Zaveri, H. P. (2015). A comparison of the power spectral density of scalp EEG and subjacent electrocorticograms. *Clin Neurophysiol*. doi: 10.1016/j.clinph.2015.08.004
- Jetha, M. K., Schmidt, L. A., & Goldberg, J. O. (2009). Long-term stability of resting frontal EEG alpha asymmetry and power in a sample of stable community outpatients with schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, 72(2), 228-233. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.12.011
- Velo, J. R., Stewart, J. L., Hasler, B. P., Towers, D. N., & Allen, J. J. (2012). Should it matter when we record? Time of year and time of day as factors influencing frontal EEG asymmetry. *Biol Psychol*, 91(2), 283-291. doi: 10.1016/j.biopsycho.2012.06.010

Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora	Bc. Michael Tesař
Název práce	Analýza EEG signálu jako biomarker schizofrenie
Typ práce	Diplomová
Pracoviště	Katedra psychologie
Vedoucí práce	PhDr. Mgr. Roman Procházka, Ph.D.
Rok obhajoby práce	2017
Abstrakt	Schizofrenie patří mezi komplexní onemocnění postihující prakticky všechny roviny lidského života. Diplomová práce se zaměřuje na možnosti využití pokročilých analýz elektroencefalografie (EEG) pro identifikaci osob trpících schizofrenií ve smyslu biologického markeru. Analýza je zaměřená na emoční rozměr subjektivního prožitku klidového EEG v kontextu teze frontálních alfa asymetrií. Dále poskytuje explorační poznatky spektrální konektivity podkorových oblastí mozku.
Klíčová slova	schizofrenie, elektroencefalografie, emoce, konektivita, spektrální analýza, frontální alfa asymetrie
Počet stran	94
Počet znaků	163 347
Počet titulů použité literatury	121
Počet příloh	4
Jazyk	český

Bibliographical identification

Autor's first name and surname	Bc. Michael Tesař
Title	Analysis of EEG signal as a biomarker of schizophrenia
Type of thesis	Master
Department	Department of Psychology
Supervisor	PhDr. Mgr. Roman Procházka, Ph.D.
The year of presentation	2017
Abstract	Schizophrenia is one of the most complex disorder which affects actually all levels of human life. Master thesis is focused on advanced electroencephalographic (EEG) analysis for identification of schizophrenia patients as biological marker. Main part of analysis relies on subjective affective states of resting EEG in frontal alpha asymmetry. Then it explores some spectral connectivity of subcortical brain areas.
Keywords	schizophrenia, electroencephalography, emotions, connectivity, spectral analysis, frontal alpha asymmetry
Number of pages	94
Number of characters	163 347
Number of used references	121
Number of appendices	4
Language	czech