

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

Klinika psychiatrie

ULTRASONOGRAFICKÝ OBRAZ RAFEÁLNÍCH JADER

U PACIENTŮ S PANICKOU PORUCHOU

ULTRASONOGRAPHIC IMAGING OF BRAINSTEM RAPHE

IN PANIC DISORDER PATIENTS



Disertační práce

Autor:

MUDr. Petr Šilhán

Školitel:

prof. MUDr. Ján Pavlov Praško, CSc.

Olomouc

2016

Prohlášení

Místopřísežně prohlašuji, že jsem disertační práci na téma Ultrasonografický obraz rafeálních jader u pacientů s panickou poruchou vypracoval samostatně pod odborným dohledem školitele a uvedl jsem všechny použité podklady a literaturu.

V Olomouci dne

Děkuji za podporu a odborné vedení svému školiteli prof. MUDr. Jánovi Praškovi, CSc., děkuji zaměstnancům Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci za jejich vstřícnost v průběhu studia, děkuji spolupracovníkům z mého pracoviště ve Fakultní nemocnici Ostrava a kolegům z Doktorského studijního programu Psychiatrie za podnětnou diskuzi a spolupráci.

Souhrn:

Východiska: Řada důkazů potvrzuje zapojení serotonergního systému do etiopatogeneze depresivních a úzkostných poruch. Transkraniální sonografie (TCS) v B-módu dokáže s vysokou přesností zobrazit některé mozkové struktury. U pacientů s depresivními poruchami TCS opakovaně popsala sníženou echogenitu rafeální zóny mozkového kmene a zvýšenou echogenitu substantia nigra. **Cíl:** Zjistit, zda se u pacientů s panickou poruchou vyskytuje snížená echogenita rafeální zóny a zvýšená echogenita substantia nigra a zda jejich echogenita souvisí se závažností a průběhem nemoci. **Metodika:** Třicet pacientů ústavně léčených s panickou poruchou a třicet zdravých dobrovolníků odpovídajících pohlavím a věkem bylo vyšetřeno sonografistou zaslepeným vůči klinické diagnóze. Ve skupině pacientů byly zaznamenány informace o průběhu onemocnění, jeho závažnost byla popsána škálou Globální klinický dojem (CGI) a Panic disorder severity scale (PDSS), míra úzkostných příznaků byla hodnocena Beckovou sebesuzovací škálou úzkosti (BAI) a Hamiltonovou škálou úzkosti (HAMA), míra depresivních příznaků Beckovou sebesuzovací škálou deprese (BDI-II) a Hamiltonovou škálou deprese (HAMD), přítomnost disociativních příznaků Škálou disociativních zkušeností (DES) a pomocí Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20), míra funkčního postižení pomocí Sheehan disability scale (SDS). **Výsledky:** Mezi pacienty s panickou poruchou byla oproti kontrolní skupině významně častěji zjištěna snížená echogenita rafeální zóny (60,0 % pacientů vs. 23,3 % kontrol, $p = 0,004$), nikoliv však zvýšená echogenita substantia nigra (17,2 % pacientů a 3,3 % kontrol, $p = 0,103$). Pacienti se sníženou a normální echogenitou rafeální zóny se nelišili v pohlaví ani věku, ve věku nástupu onemocnění ani v době od zahájení léčby, v závažnosti přítomného stavu ani v přítomnosti agorafobie. Pacienti s nálezem hypoechogenity rafeální zóny však měli kratší trvání nemoci a užívali v době vyšetření nižší průměrné dávky antidepresiv. Pacienti se zvýšenou a normální echogenitou substantia nigra se nelišili v závažnosti onemocnění ani v jeho průběhu. **Závěr:** Nálezy TCS prokázaly u panické poruchy přítomnost obdobných změn serotonergní, ale nikoliv dopaminergní transmise jako v případě depresivních poruch. Tyto nálezy v teoretické rovině poukazují na možné etiopatogenetické podobnosti a odlišnosti obou klinických stavů a v praktické rovině potvrzují potenciální využitelnost TCS v diagnostice duševních onemocnění. Potřebný je však další výzkum.

Klíčová slova: panická porucha, transkraniální sonografie, serotonin, rafeální jádra, substantia nigra

Summary:

Background: Numerous evidence confirms an involvement of the serotonergic system in etiopathogenesis of depressive and anxiety disorders. Transcranial sonography (TCS) in the B-mode is able to provide images of certain brain structures with high accuracy. In patients with depressive disorders, a decreased echogenicity of the brainstem raphe and an increased echogenicity of the substantia nigra have been repeatedly observed on TCS imaging.

Objective: To find out, whether brainstem raphe echogenicity is decreased and substantia nigra echogenicity is increased in panic disorder patients, and whether the observed echogenicity levels are related to the severity and course of the illness. **Methods:** Thirty inpatients with panic disorder and thirty age and sex matched healthy volunteers were examined using TCS by an investigator blinded to the clinical diagnoses. In the patients' group, information about the course of the illness was recorded, its severity was described using the Clinical Global Impression (CGI) and Panic Disorder Severity Scale (PDSS), the rate of anxiety symptoms was assessed by the Beck Anxiety Inventory (BAI) and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA), the rate of depressive symptoms was assessed by the Beck Depression Inventory (BDI) and the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), the presence of dissociative symptoms was determined by the Dissociative Experiences Scale (DES) and the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20), and the rate of functional impairment was estimated by the Sheehan Disability Scale (SDS). **Results:** Among the patients with panic disorder, decreased echogenicity of the brainstem raphe (60.0% of patients vs. 23.3% of controls, $p = 0.004$) but not increased echogenicity of the substantia nigra (17.2% of patients vs. 3.3% of controls, $p = 0.103$) was discovered significantly more often. Patients with a decreased and normal brainstem raphe echogenicity did not differ in sex or age, in their age at the onset of the disease, or the time which elapsed from starting the treatment, in the severity of the present state or in the presence of an agoraphobia. However, patients with brainstem raphe hypoechogenicity were characterized by a shorter duration of the illness and used lower dosages of antidepressants at the time of investigation. Patients with an increased and normal echogenicity of the substantia nigra did not differ in the severity of the illness or in its course. **Conclusion:** The TCS findings proved the presence of similar changes in serotonergic but not dopaminergic transmission in panic disorder patients, as well as in patients with depressive disorders. These findings theoretically point to possible etiopathogenetic similarities and differences of both clinical states, and, practically confirm a potential usability of TCS in diagnostics of mental disorders. However, further research is needed.

Key words: panic disorder, transcranial sonography, serotonin, brainstem raphe, substantia nigra

Obsah

Obsah

Seznam použitých zkratek

1.	Panická porucha	9
1.1.	Historie	9
1.2.	Epidemiologie panické poruchy	10
1.3.	Etiopatogeneze panické poruchy	10
1.3.1.	Psychologické hypotézy panické poruchy	10
1.3.2.	Neurobiologické hypotézy panické poruchy	13
1.3.2.1.	Animální modely	13
1.3.2.2.	Neuroanatomické hypotézy	13
1.3.2.3.	Role neurotransmiterů	18
	Serotonin (5-HT)	18
	Noradrenalin	19
	Kortikoliberin	19
	Glutamát	19
	Gamaaminomáselná kyselina (GABA)	20
1.3.2.4.	Použití panikogenů	20
1.3.2.5.	Kleinova teorie signálu dušení	21
1.3.2.6.	Zobrazovací metody	21
1.3.2.7.	Genetika panické poruchy	22
1.3.3.	Souhrn etiopatogenetických teorií	23
1.4.	Stanovení diagnózy	23
1.5.	Průběh a prognóza	28
1.6.	Diferenciální diagnóza	28
1.7.	Léčba	29
2.	Transkraniální sonografie	31
2.1.	Úvod	31
2.2.	Technika sonografie	31
2.3.	Historie	34
2.4.	Poruchy pohybu	34
2.4.1.	Parkinsonova choroba	34
2.4.2.	Atypické parkinsonské syndromy	35
2.4.3.	Sekundární parkinsonské syndromy	36
2.4.4.	Ostatní poruchy pohybu	36

2.5.	Psychiatrie	37
2.5.1.	Unipolární depresivní stavy	39
2.5.2.	Organické depresivní poruchy	40
2.5.3.	Bipolární afektivní porucha	41
2.5.4.	Obsedantně-kompulzivní porucha	41
2.5.5.	Polékový parkinsonský syndrom	41
2.5.6.	Kognitivní deficit a demence	42
2.5.7.	Hyperkinetická porucha	42
2.5.8.	Dětský autismus	42
3.	Vlastní práce	43
3.1.	Cíl	43
3.2.	Hypotézy	43
	Echogenita rafeální zóny mozkového kmene	43
	Echogenita substantia nigra	44
3.3.	Metodika	44
3.3.1.	Soubor	44
3.3.2.	Klinické psychiatrické vyšetření a posuzovací stupnice ...	46
3.3.3.	Ultrasonografické vyšetření	47
3.3.4.	Statistická analýza	48
3.3.5.	Postup	48
3.3.6.	Etické principy	49
3.4.	Výsledky	49
3.4.1.	Soubory	49
3.4.2.	Vyšetření echogenity rafeální zóny	50
	Echogenita rafeální zóny v souboru pacientů a kontrol ...	50
	Echogenita rafeální zóny v souboru pacientů	50
	Echogenita rafeální zóny a agorafobie	51
	Echogenita rafeální zóny a léčba pacientů	51
3.4.3.	Vyšetření echogenity substantia nigra	53
	Echogenita substantia nigra v souboru pacientů a kontrol	53
	Echogenita substantia nigra v souboru pacientů	53
	Echogenita substantia nigra a léčba	54
	Echogenita substantia nigra ve vztahu k echogenitě rafeální zóny	55

3.5.	Diskuze	56
3.5.1.	Technika sonografie	56
3.5.2.	Soubor pacientů a kontrol	56
3.5.3.	Vyšetření echogenity rafeální zóny	57
	Nález hypoechogenity rafeální zóny	57
	Souvislost hypoechogenity rafeální zóny se závažností a průběhem nemoci	60
	Interpretace nálezu zvýšené hypoechogenity rafeální zóny v kontextu etiopatogeneze panické poruchy	62
3.5.4.	Vyšetření echogenity substantia nigra	65
3.6.	Limity	67
4.	Shrnutí	68
5.	Závěr	69
	Použitá literatura	70

Seznam použitých zkratk

5-HT	serotonin
AD	antidepresiva
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol propionát
BAI	Beckova škála úzkosti
BAP	bipolární afektivní porucha
BDI-II	Beckova škála deprese-II
BZD	benzodiazepiny
CCK-4	cholecystokinin-4
CGI	Globální klinický dojem
CNS	centrální nervový systém
CO ₂	oxid uhličitý
COMT	katechol-O-metyltransferáza
CRH	kortikoliberin
CT	výpočetní tomografie
DAT	dopaminový transportér
DES	Škála disociativních zkušeností
DSM-5	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch – 5. vydání
DSM-III	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch – 3. vydání
DSM-III-R	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch – 3. vydání, revidované
DSM-IV	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch – 4. vydání
DSM-IV-TR	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch – 4. vydání, revidované
EEG	elektroencefalografie
EKG	elektrokardiografie
EMG	elektromyografie
fMRI	funkční magnetická rezonance
GABA	gamaaminomáselná kyselina
HAMA	Hamiltonova škála úzkosti
HAMD	Hamiltonova škála deprese
HPA osa	osa hypotalamus-hypofýza-nadledvinky
KBT	kognitivně behaviorální terapie
LBD	demence s Lewyho tělísky
LC	locus coeruleus

LDAEP	závislost sluchových evokovaných potenciálů na hlasitosti podnětu
MADRS	Škála hodnocení deprese dle Montgomery a Asberg
MARS	Škála motorické agitace a retardace
M.I.N.I.	The Mini-International Neuropsychiatric Interview
MKN-10	Mezinárodní klasifikace nemocí - 10. vydání
MRI	magnetická rezonance
NMDA	N-metyl-D-aspartát
OCD	obsedantně kompulzivní porucha
PA	panická ataka
PAG	periaqueductální šed'
PDSS	Panic disorder severity scale
PET	pozitronová emisní tomografie
PFC	prefrontální kůra
PCh	Parkinsonova choroba
PP	panická porucha
RZ	rafeální zóna
RZ-	snížená echogenita rafeální zóny
RZ0	normální echogenita rafeální zóny
SDQ-20	Somatoform Dissociation Questionnaire
SDS	Sheehan disability scale
SN	substantia nigra
SN0	normální echogenita substantia nigra
SN+	zvýšená echogenita substantia nigra
SPECT	jednofotonová emisní tomografie
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TCS	transkraniální sonografie

1. Panická porucha

Panická porucha (PP) je onemocnění charakterizované rekurencí panických atak (PA), tedy ohraničených epizod intenzivního strachu, které jsou doprovázené výraznými somatickými a psychickými symptomy. Typické jsou svou náhlostí a spíše kratším trváním v řádu minut, výjimečně hodin. Na počátku onemocnění vyhledávají pacienti většinou ošetření pro své tělesné potíže a řada pacientů přichází do psychiatrických ambulancí bez adekvátní léčby a se zpožděním několika let. Během této doby u nich dochází k fixaci mechanismů, které snižují kvalitu života a činí jejich léčbu náročnější a méně úspěšnou než při včasném zachytu onemocnění (Praško et al. 2012a). Větší povědomí o klinickém obraze onemocnění a jeho léčbě stejně jako hledání objektivních markerů PP jsou proto důležitými předpoklady pro včasnou pomoc pacientům a zvyšování kvality jejich života.

1.1. Historie

Skupiny příznaků, které dnes definují PP, rozpoznávali lékaři už ve 30. letech 19. století, přisuzovali je však tělesným příčinám a nikoliv psychologickým mechanismům. Vysvětlení příčin řady onemocnění souviselo v tomto období se zkušenostmi z válečné medicíny, což se odráželo v označování potíží pacientů trpících PP termíny jako „podrážděné srdce“, „vojáckovo srdce“, neurocirkulační astenie či hyperventilační syndrom (Angst 1998). Jako první rozpoznal emoční základ těchto záchvatových projevů Domrich, nicméně teprve Freud svým konceptem úzkostných neuróz zařadil PP do úzkostného spektra psychických onemocnění (Angst 1998). Freudovo pojetí pak přetrvalo dalších 70 let a výrazněji je pozměnil až Klein, který popsal u PP nečekaný terapeutický efekt imipraminu podávaného se záměrem léčby depresivního stavu (Klein 1964) a rozdělil panické ataky na spontánní, situační (v agorafobických situacích) a provokované stálými fobickými obsahy. Klein nepředpokládal, že by imipramin kromě PA působil rovněž na chronickou úzkost, a toto jeho nazírání převzal Diagnostický a statistický manuál duševních poruch – 3. vydání (DSM-III) (American Psychiatric Association 1980), který rozdělil původní širokou skupinu úzkostných neuróz na panickou poruchu (akutní úzkost), generalizovanou úzkostnou poruchu (chronickou úzkost) a fobické neurózy nahradil kategoriemi jednoduché fobie, sociální fobie a agorafobie. V revidované verzi DSM-III, tedy DSM-III-R (American Psychiatric Association 1987), byla následně samostatná

kategorie agorafobie zrušena a zařazena jako následek PP, tedy panická porucha s agorafobií. Toto pojetí zůstalo zachováno také v klasifikaci DSM-IV (American Psychiatric Association 1994), čímž se lišilo od 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (World Health Organization 1992), v níž přetrvává koncept samostatné agorafobie, která může a nemusí vznikat v návaznosti na panickou ataku. K tomuto pojetí se vrátila DSM-5 (American Psychiatric Association 2013), v níž jsou panická porucha a agorafobie opět oddělenými jednotkami s vlastními kritérii. Mimo to jsou ale nově panické ataky uvedeny rovněž jako tzv. specifikační faktor, který lze použít u všech poruch této klasifikace.

1.2. Epidemiologie panické poruchy

V rozsáhlém výzkumu v USA byla celoživotní prevalence PP stanovena na 3,7 %, přičemž jednotlivou panickou ataku zažije během života podle výsledků studie 22,7 % osob (Kessler et al. 2006). V zemích Evropské unie je roční prevalence PP odhadována na 1,8 % a agorafobie bez panických atak na 1,2 % (Goodwin et al. 2005). Počátek onemocnění bývá nejčastější v adolescenci a časně dospělosti. Zhruba dvakrát častěji jsou postiženy ženy než muži. Všeobecná roční prevalence je napříč věkovými skupinami poměrně stabilní, u mužů však může docházet k dalšímu nárůstu výskytu v 5. věkové dekádě (Goodwin et al. 2005). Onemocnění má familiární výskyt a riziko rozvoje PP u příbuzných 1. řádu je pětikrát vyšší než u zbytku populace (Hettema et al. 2001).

1.3. Etiopatogeneze panické poruchy

Navzdory růstu poznatků o úzkostných poruchách není etiopatogeneze panické poruchy plně objasněna. Zájem se soustřeďuje především do dvou oblastí – neurobiologické a psychologické, podobně jako u jiných úzkostných poruch se však na vzniku PP podílí oba zmíněné mechanismy.

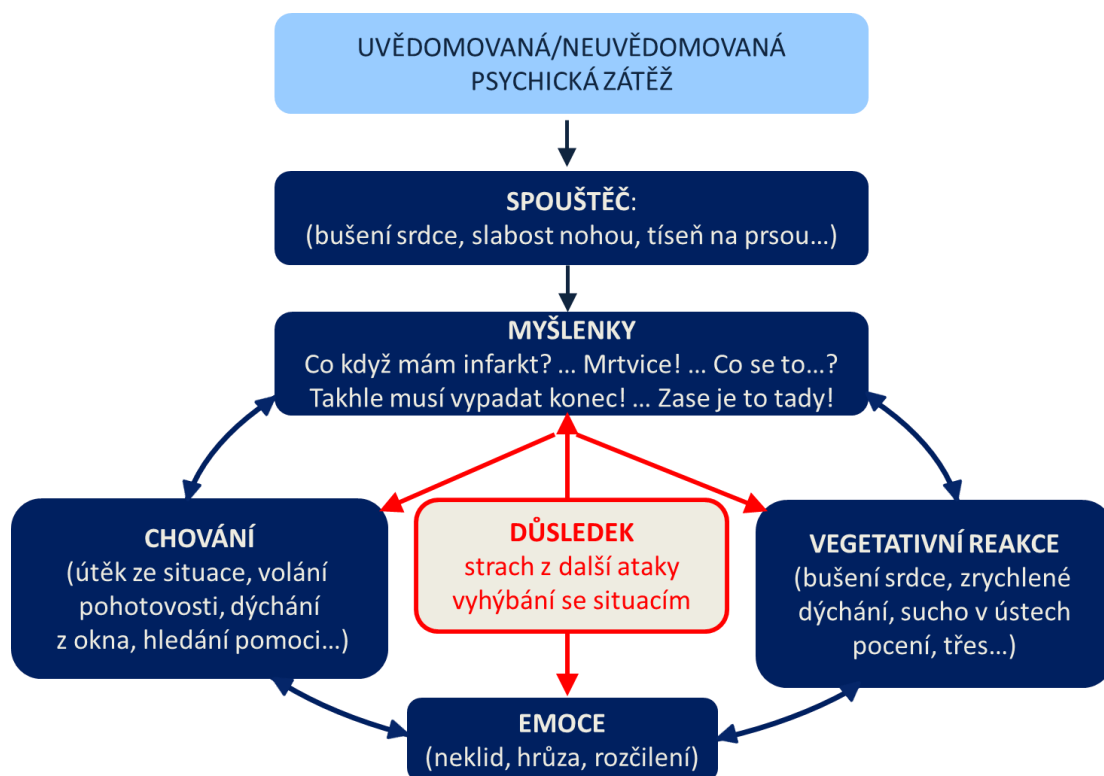
1.3.1. Psychologické hypotézy panické poruchy

Kognitivně behaviorální teorie (KBT) analyzuje způsoby myšlení a učení, které vedou k rozvoji patologických stavů. Dle KBT modelu (Praško et al. 2007) je vznik onemocnění podmíněn predisponujícími a precipitujícími faktory. Mezi predisponující faktory řadíme např. genetické vlivy, prenatální zátěž, okolnosti porodu či časně infekce. Z psychologických faktorů dětského věku, které mají vliv na rozvoj panické

poruchy v dospělosti, sem patří opakovaná časná separace dítěte od matky. Podle této teorie nedostatečné nasycení potřeby bezpečí vede ke zvýšenému strachu z okolí, které člověk vnímá jako ohrožující. Na rozvoji panické poruchy se také pravděpodobně podílí výchova v rodině, kde nezvyklé tělesné příznaky jsou považovány za nadměrně ohrožující. Jedná se však pouze o nespecifické faktory, které je možné nalézt v anamnéze i jiných psychických poruch či u zdravých jedinců. Precipitujících faktorů, které jsou rovněž nespecifické a předcházejí prvnímu záchvatu úzkosti, může být celá řada, např. náhle úmrtí blízké osoby na tělesné onemocnění, zvýšení stresu, ztráta zaměstnání apod.

KBT model (Beck et al. 1974) předpokládá, že pacienti s PP mají sklon katastrofizovat tělesné pocity, které vznikají při psychické zátěži (např. bušení srdce, tlak na prsou aj.). Prvotní příznaky spojené se stresem tak vyvolávají úzkost, která prvotní příznaky dále prohlubuje a podporuje rozvoj dalších, čímž vzniká bludný kruh. Ohrožující subjektivní prožitek zažívaný při PA, který může dosahovat pocitů ohrožení na životě, následně zapříčiňuje řadu změn ve způsobu fungování. Pacient se obává opětovného výskytu ataky, zvýšeně si všímá přítomnosti možných varovných příznaků a tím registruje řadu dříve přehlížených vjemů. Tak zvyšuje svůj neklid i pravděpodobnost rozvoje další ataky. Rovněž realizuje různá zabezpečovací opatření, např. se vyhýbá pobytu o samotě či běžným aktivitám majícím za následek úzkosti podobné pocity (bušení srdce, zadýchání apod.), čímž jim začíná postupně přisuzovat patologický význam. Celkově pak ustupováním strachu přiznává vlastní nedostačivost a naopak nepřekonatelnost ohrožujících situací, tím dále podrývá svou narušenou sebedůvěru a ztrácí pocity kontroly nad běžnými situacemi. Schématické zobrazení KBT modelu přináší obrázek 1.

Obrázek 1: Kognitivně-behaviorální model panické poruchy.



V psychoanalytickém pojetí (De Masi 2004) jsou panické ataky jedním z druhů úzkosti, za jejichž příčinu se považuje existence vnitřních konfliktů, tedy konfliktů potřeb (klasicky potřeba uspokojení pudových potřeb vs. morální principy či strach z odplaty apod.). Dítě se rodí s určitou temperamentovou výbavou, ale teprve po narození si převážně v interakci s rodiči vytváří psychický aparát, který mu pozvolna umožňuje samostatné fungování. Do té doby je však plně či významně závislé na rodiči. Dětská úzkost z jeho ztráty spojená s pocitem vitálního ohrožení může ožít s plnou silou i v dospělosti. Dispozicí může být vrozená tendence ke zvýšenému úzkostnému prožívání nebo špatné zkušenosti z dětství (zvl. skutečná ztráta rodiče či rodič neplnící základní potřeby dítěte), které neumožní vytvoření pevné a autonomní psychické struktury. V situaci reálného či pouze fantazijního ohrožení se pak spouští panická ataka (např. při ztrátě významného vztahu, konfliktu mezi potřebou vztahu a separace, pocitech vzteku vůči vztahové osobě s nemožností jejich vyjádření ze strachu z odplaty či opuštění, ale i při jiných stresorech, např. při symbolické ztrátě obživy či identity během ohrožení v zaměstnání).

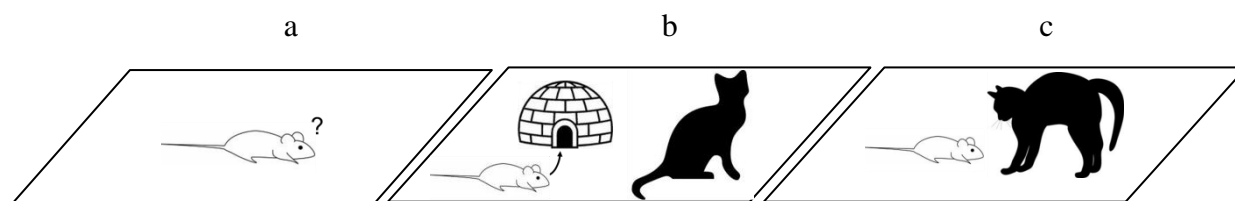
1.3.2. Neurobiologické hypotézy panické poruchy

1.3.2.1. Animální modely

Výzkum na zvířatech je navzdory faktu, že není možné objektivní pozorování v animálních modelech plně transformovat na subjektivní lidské prožívání, jedním ze základních nástrojů pro chápání neurobiologických zákonitostí řízení emocí. Strach, úzkost a panika jsou emoční reakce spojené s ohrožením. Zvířecí modely umožňují jejich diferenciaci mj. na základě obranného chování vůči ohrožujícím podnětům. Defensivní strategie zvířat závisí na bezprostřednosti hrozícího nebezpečí a je možné je rozdělit do tří stupňů, které mají vlastní organizaci a bývají transformovány na lidské emoční stavy (Graeff a Del-Ben 2008), obrázek 2.

V prvním stupni je ohrožení spojeno s novou neznámou situací, která vede ke zvýšení pozornosti a soustředěnému vyhodnocování rizika. Předpokládá se, že tento stav zvýšené vigility odpovídá úzkostnému prožívání a patologickému stavu příbuznému s generalizovanou úzkostnou poruchou. Ve druhém stupni je pokusné zvíře vystaveno konkrétnímu averzivnímu podnětu (nejčastěji predátorovi), ale ve vzdálenosti, ve které nedochází k přímému ohrožení (tzv. distální ohrožení). Taková situace vede ke snaze vyhnout se konfrontaci a je považována za model konkrétního strachu, který simuluje fobické poruchy. Konečně třetím stupněm ohrožení je bezprostřední vystavení averzivnímu podnětu, tzv. ohrožení proximální, které vede k aktivaci reakce únik nebo útok, případně freezing, a které je považováno za ekvivalent prožívání děsu a model panické reakce.

Obrázek 2. Diferenciace úzkosti (a), strachu (b) a děsu (c) podle naléhavosti ohrožení.



1.3.2.2. Neuroanatomické hypotézy

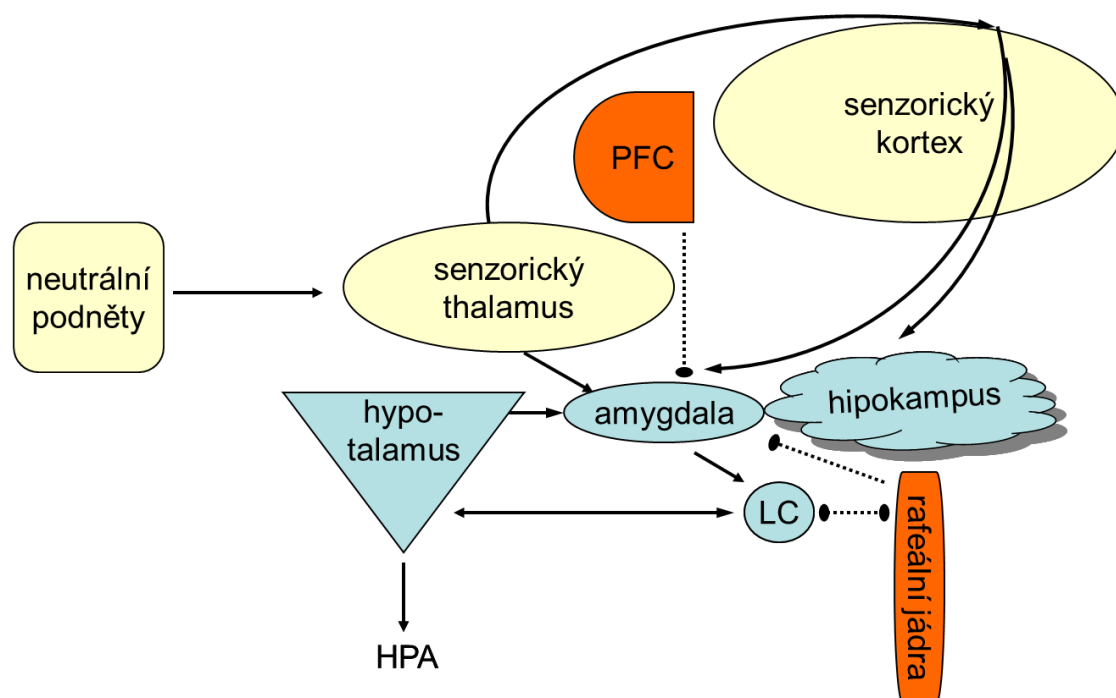
Navzdory nepopíratelné mezidruhové variabilitě ve zpracování ohrožujících podnětů, jsou základní mechanismy důležité pro zachování života obdobné. U vyšších primátů i hlodavců hrají klíčovou roli 3 struktury: amygdalární jádra, hipokampus a mediální prefrontální kůra (mediální PFC) (Sullivan et al. 2009).

Přežití každého jednotlivce je v přírodě spojeno s procesem učení. Averzivní stimuly, s nimiž se setkává, jsou v zájmu lepší budoucí predikce asociovány s okolnostmi jejich výskytu. Svázány mohou být buď s konkrétními současně působícími podněty (ve zvířecím modelu např. tón ohlašující kontakt s predátorem), které se stávají tzv. podmíněnými stimuly, nebo s komplexními vjemy okolního prostředí (např. s prostředím pokusné klece), které se stávají kontextuálními podmíněnými stimuly. Opakované setkání s konkrétními podmíněnými stimuly je pak zdrojem prožívání fázického strachu. Naopak rozpoznávání kontextuálních podmíněných stimulů je spojeno s časově protražovaným pocitem ohrožení - úzkostí (Grillon 2008). Zatímco podmíněné stimuly jsou závislé na zpracování v amygdalárních jádrech, podmíněné kontextové informace vyžadují účast hipokampu (Sullivan et al. 1999).

Mimo vytváření účelných podmíněných reakcí je pro organizaci chování důležitý také zánik reakcí neúčelných. Vyhasnutí, resp. přeučení takové podmíněné reakce vyžaduje plasticitu v mediální PFC a v basolaterální amygdale (Akirav a Maroun 2007). Milad a Rauch na základě studia neurovizuálních metod konstatují, že úzkostné poruchy, které vykazují neadekvátní reakce na minimálně ohrožující podněty, jsou spojeny právě s hypoaktivitou ve zmíněných prefrontálních oblastech (Milad a Rauch 2007).

Uplatnění jednotlivých obranných strategií je pak ve zjednodušenosti dáno poměrem aktivity vyšších nervových center PFC a limbického systému představovaného zde amygdalo-hipokampálním komplexem. Čím vyšší převaha aktivity korových center nad podkorovými, tím vyšší kontrola afektivních impulzů a jejich podřízenost vědomým složkám chování. Takto je charakterizován klidový stav organismu. V regulačních okruzích dochází k relativní desinhibici serotonergních rafeálních jader mozkového kmene, která tlumí aktivitu adrenergního locus coeruleus (LC) i senzitivitu amygdalo-hipokampálního okruhu vůči diskriminaci averzivních podnětů. V relativní hypoaktivitě jsou rovněž paraventriculární jádra hypotalamu a související osa hypotalamus-hypofýza-nadledvinky (HPA osa) vč. sekrece kortizolu (obrázek 3).

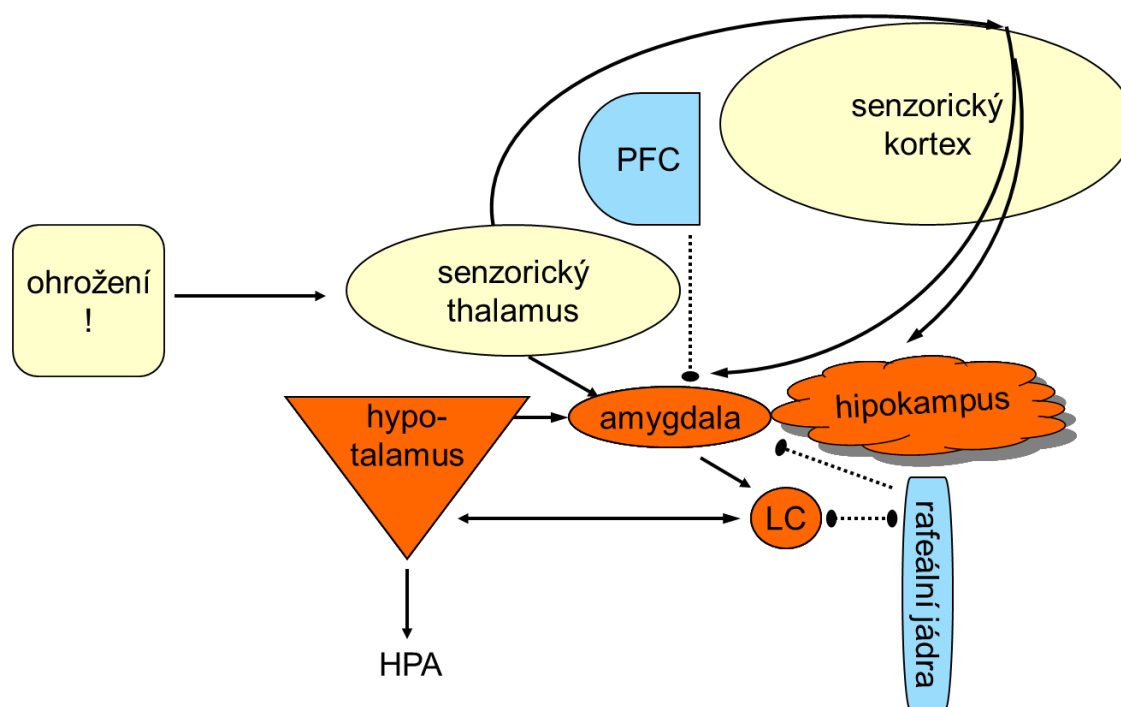
Obrázek 3: Schéma aktivity a propojení základních struktur zapojených do zpracování ohrožujících podnětů v klidovém stavu.



PFC = prefrontální kůra, LC = locus coeruleus, —> aktivace, - - -● inhibice, HPA = osa hypotalamus-hypofýza-nadledvinky, oranžově relativně aktivní oblasti, modře relativně hypoaktivní oblasti.

Při vystavení konkrétnímu averzivnímu podnětu vyhodnocují amygdalární jádra míru jeho nebezpečnosti a aktivují noradrenergní neurony locus coeruleus. Zvýšená aktivita LC tlumí firing rafeálních jader a tím aktivuje amygdalo-hipokampální okruhy. Aktivované amygdalo-hipokampální okruhy zvyšují citlivost při rozeznávání averzivních podnětů a jejich paměťovém zpracování. Dochází ke zvýšené produkci kortikoliberinu a kortisolu. Aktivita limbických okruhů převládá nad afektivní kontrolou uplatňovanou z prefrontálních oblastí. Organismus se dostává do stavu vybuzení a je připravený k obranné reakci (Ressler a Nemeroff 2000) (obrázek 4).

Obrázek 4: Schéma aktivity a propojení základních struktur zapojených do zpracování ohrožujících podnětů při expozici averzivnímu podnětu.



PFC = prefrontální kůra, LC = locus coeruleus, → aktivace, - - -● inhibice, HPA = osa hypotalamus-hypofýza-nadledvinky, oranžově relativně aktivní oblasti, modře relativně hypoaktivní oblasti.

Konkrétní uplatňované mechanismy různých emočních i patologických stavů se pak v jednotlivostech liší. Jednu z mála ucelených neuroanatomických teorií PP přinesl v roce 1989 a v revidované podobě v roce 2000 Gorman a kol. (Gorman et al. 1989, Gorman et al. 2000). V Gormanově teorii PP má klíčové postavení centrální jádro amygdaly. Sem přicházejí senzory informace po průchodu thalamem, částečném kortikálním zpracování a analýze v bazolaterálním jádru amygdaly. Odtud vystupuje velké množství projekcí zapojených do přípravy panické odpovědi (Pitkänen et al. 1997). Eferentní dráhy centrálního jádra amygdaly inervují parabrachiální jádro, které zvyšuje respirační frekvenci, laterální jádro hypotalamu, které aktivuje sympatický nervový systém, a LC, který zvyšuje aktivitu noradrenergního systému, podílí se na zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku, stejně jako na behaviorální reakci na ohrožení. Inervují rovněž paraventriculární jádro hypotalamu, kde cestou HPA osy stimulují uvolňování adrenokortikoidů, a periakveduktální šed' (PAG), kde iniciují obranné chování (Gorman et al. 2000).

Stimulace PAG v animálních modelech vyvolává stejnou reakci jako vystavení zvířete do přímého kontaktu s predátorem, tj. freezing, útok nebo útek. Rovněž elektrická stimulace PAG u neurochirurgických pacientů vyvolává panikoidní symptomy (Del Ben a Graeff 2009). Zapojení PAG v akutní reakci na ohrožení podporují rovněž humánní nálezy funkční magnetické rezonance (fMRI). Jejich výsledky ukazují, že při experimentálním vystavení virtuálnímu predátorovi dochází spolu s jeho přibližováním k přesunu aktivity z ventromediální PFC směrem do PAG. To odpovídá evoluční potřebě vyhledávat v případě vzdálenějšího ohrožení nejlepší řešení situace, zatímco v případě přímého ohrožení zvolit nejjednodušší strategii směřující k přežití (Mobbs et al. 2007).

Také novější neurobiologické teorie úzkostných poruch potvrzují, že obvyklé projevy PA se překrývají především s důsledky aktivace centrálního jádra amygdaly, zatímco protrahované úzkostné ladění je spojeno s aktivací lůžkového jádra striae terminalis patřícího do oblasti tzv. rozšířené amygdaly (Walker et al. 2003, Walker et al. 2009). Celý proces je však komplexnější a zahrnuje již zmíněné interakce jednak s „nižšími“ kmenovými centry, jednak s „vyššími“ centry kortikálními (Gorman et al. 2000).

Narušení kortikálního zpracování souvisí na jedné straně s vyhodnocováním vnějších rizik, na druhé straně s analýzou interoceptivních informací. Ta probíhá v „interoceptivním kortexu“, tedy v oblasti přední insuly, která je v úzkém spojení s přední cingulární kůrou, hypotalamem, amygdalou a orbitofrontálním kortexem. Narušení insulární aktivity spolu s vyšší senzitivitou vůči somatickým senzacím se kromě PP vyskytuje také u jiných úzkostných poruch (Domschke et al. 2010). Navazující chybná interpretace těchto akcentovaných sensorických informací v oblasti mediální prefrontální kůry pak aktivuje skrze amygdalární jádra celý „okruh strachu“.

Medikace jako selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) ovlivňuje zvláště serotoninové projekce z kmenových jader a snižuje tak aktivitu amygdaly a její schopnost aktivovat další centra zapojená do manifestace poruchy. Psychoterapie, zvl. kognitivně behaviorální, operuje spíše na vyšší úrovni neurokognitivního zpracování, kde zprostředkovává vyhasnutí, resp. přeučení dysfunkčních podmíněných reakcí a umožňuje uplatnění tlumivého vlivu na amygdalární jádra (Gorman et al. 2000).

1.3.2.3. Role neurotransmiterů

Serotonin (5-HT)

Na neurotransmitterové úrovni na sebe soustřeďuje dlouhodobě pozornost především serotonergní systém. Pro PP byly postupně navrženy dvě protichůdné hypotézy serotoninové dysfunkce, jejichž porovnání se věnuje práce Marona a Shlika (Maron a Shlik 2006).

Starší teorie zvýšené serotoninové aktivity předpokládá, že u PP dochází ke zvýšenému uvolňování serotoninu nebo hypersenzitivitě postsynaptických 5-HT receptorů. Novější teorie deficitní serotoninové funkce vychází zase z předpokladu, že dostatečná serotonergní transmise v některých oblastech mozku (např. v dorsální periakveduktální šedi) brzdí rozvoj panické symptomatiky a že je PP spojena s deficitem serotoninu. Maron a Shlik se na základě shrnutí dosavadních nálezů přiklání k druhému názoru, tedy že serotonin má specifický inhibiční účinek na panickou reaktivitu. Nicméně vzhledem k množství důkazů podporujících obě teorie doporučují další výzkum (Maron a Shlik 2006).

S jiným vysvětlením přišli autoři hypotézy o duální roli serotoninu, která odlišuje funkci serotoninu v řízení úzkosti od jeho funkce v řízení paniky. Podle ní vede aktivace dorsálních rafeálních jader k facilitaci obranných strategií integrovaných v amygdale (úzkost a vyhýbání), ale také k inhibici obranných strategií organizovaných dorsální PAG (útěk, útok, freezing). Adaptivita těchto funkcí může spočívat v tendenci inhibovat extrémní obranné reakce za situace pouze potenciálního či vzdáleného ohrožení, kdy by „panické“ jednání působilo kontraproduktivně a zvýšilo by pravděpodobnost detekce predátorem. Místo toho jsou podporovány naučené postupy, které umožňují se konfrontaci s predátorem vyhnout (Graeff 2002).

Mezi serotoninovými receptory soustřeďují nejvíce pozornosti 5-HT_{1A} receptory, jejichž role v mediaci úzkosti byla opakovaně prokázána. Ve studii využívající pozitronové emisní tomografie (PET) vykazovali neléčení pacienti s PP ve srovnání se zdravými kontrolami sníženou vazbu radioligandu na presynaptické 5-HT_{1A} receptory v rafeální oblasti a dále postsynapticky v orbitrofrontální kůře, temporálním laloku a amygdale. Úspěšně zaléčení pacienti v remisi naproti tomu vykazovali sníženou vazbu radioligandu pouze v presynaptické oblasti rafeálních jader (Nash et al. 2008). Maron a Shlik interpretují nález snížené presynaptické vazby v rafeálních jádrech jako možný kompenzační proces, který má za cíl zvýšit uvolňování serotoninu v místě terminálních projekcí, v případě PP zvl. v oblasti PAG (Maron a Shlik 2006).

Noradrenalin

Serotonergní systém mozku pracuje v úzkém sepětí se systémem noradrenergním a vzájemně se přímo i nepřímo ovlivňují. Někteří autoři vidí ve vzájemné dysregulaci těchto systémů podstatu úzkostných poruch. Předpokládají, že úzkost pramení z hyperaktivity noradrenergního a hypoaktivity serotonergního systému - viz také neuroanatomické hypotézy (Gorman et al. 2002). Tomu odpovídají rovněž experimentální výsledky. Yohimbin, antagonist alfa-2 autoreceptorů, který zvyšuje synaptickou dostupnost noradrenalinu, provokuje panické symptomy u zdravých dobrovolníků (Vasa et al. 2009). Naopak klonidin, agonista alfa-2 receptorů, blokuje u části pacientů s PP manifestaci PA po podání provokační laktátové infuze (Coplan et al. 1992).

Kortikoliberin

Kortikoliberin (CRH) je nejen působkem HPA osy, ale také významným neurotransmiterem, který se kromě paraventriculárních jader hypotalamu vyskytuje v limbickém systému, zvl. v centrálním jádru amygdaly a lůžkovém jádru striae terminalis (Sullivan et al. 1999). Mezi jinými účinky je považován za modulátora ostatních neurotransmiterových systémů, zvl. serotoninového, noradrenalinového, glutamátového a dopaminového (Risbrough 2006). V animálních modelech prokázal Butler a kol. schopnost CRH vyvolat anxiózní projevy spojené s aktivací noradrenergního locus coeruleus (Butler et al. 1990), podobně Shekhar a kol. prokázali schopnost antagonisty CRH1-receptorů tlumit panikoidní reakci vyvolanou podáním laktátu sodného (Shekhar et al. 2011).

Glutamát

Glutamát je hlavním excitačním neurotransmiterem CNS. Rovnováha mezi glutamátem a inhibičním gabaergním systémem je pro aktivitu amygdaly považována za klíčovou (Shekhar et al. 2005). Rozsáhlá projekce i vliv glutamátergního systému způsobuje, že jsou ionotropní N-metyl-D-aspartátové (NMDA) a α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol propionátové (AMPA) glutamátové receptory obtížným cílem pro intervenci. Pozornost se proto soustřeďuje na později objevené metabotropní receptory, jejichž funkcí je podle subtypu pozitivní či negativní modulace glutamátergní transmise (Nordquist et al. 2008). Některé látky, které touto cestou snižují aktivitu glutamátového systému, prokázaly v animálních i humánních modelech svůj anxiolytický účinek (Schoepp et al. 2003, Levine et al. 2002).

Gamaaminomáselná kyselina (GABA)

Další možností tlumení úzkosti je aktivace inhibičního GABA-ergního systému a byla podána řada důkazů, že narušení tohoto systému hraje roli také v patofyziologii PP. Látky zvyšující aktivitu GABA, benzodiazepiny stejně jako vigabatrin a tiagabin, mají antipanicové působení (Zwanzger et al. 2005). Nález PET studií u pacientů s PP sice opakovaně dokumentují rozdíly proti zdravým kontrolám při vazbě na benzodiazepinové receptory, výsledky však nejsou konzistentní (Hasler et al. 2008).

1.3.2.4. Použití panikogenů

Pro výzkum etiopatogeneze PP je důležité zachycení průběhu vlastních panických atak. Protože spontánní PA nelze s jistotou předvídat, používá se často provokace laboratorních panikoidních stavů, které svými projevy spontánní PA značně připomínají. Užívána je řada prostředků, mezi nejčastějšími CO₂, laktát sodný, cholecystokinin-4 (CCK-4), kofein, isoproterenol a yohimbin (Valença et al. 2002a). Pro použití těchto panikogenů, ať již aplikovaných nitrožilně či inhalačně, byla vyvinuta řada experimentálních modelů. Některé z těchto modelů fungují exkluzivně u pacientů s PP, zatímco jiné (CCK-4) vyvolají panickou reakci rovněž u zdravých dobrovolníků (Nordquist et al. 2008). Navzdory užitečnosti takových modelů kritizují někteří autoři přílišné zobecňování jejich výsledků a poukazují na nedostatečnou definici experimentálně provokovaných PA (Nardi et al. 2007).

Za jeden z nejvýhodnějších provokačních testů je považován inhalační test s 35% CO₂, na nějž zvýšeně reagují rovněž zdraví příbuzní pacientů s PP. Hypersenzitivita k CO₂ tak může představovat genetickou predispozici k PP, a to i bez přítomnosti PP (Sardinha et al. 2009). Pozitivní reakce na inhalaci CO₂ vykazují zvláště pacienti s tzv. respirační subtypem PP, při němž se vyskytují min. 4 z 5 respiračních příznaků (pocitý dušení, krátkého dechu, bolest či diskomfort na prsou, pocitý znečitlivěvní/brnění, strach ze smrti) (Valença et al. 2002b). S méně jistými výsledky se k vyprovokování PA užívá rovněž hyperventilace (Sardinha et al. 2009). Se sekundární hyperventilací jako reakcí na zaregistrovanou hyperkapnii bývá spojována rovněž inhalace CO₂. Přesto je kauzální role hyperventilace v provokaci skutečných PA někdy zpochybňována a interpretována nejen jako možná příčina, ale pouze korelát či důsledek PA. Je možné, že hypersenzitivita k CO₂ či hyperventilace mohou hrát odlišnou roli u jednotlivých potenciálních subtypů PP (Freire a Nardi 2012). Podobný mechanismus účinku bývá spojován také s působením laktátu sodného, který se může

metabolizovat na bikarbonát a následně CO₂ (Battaglia a Ogliari 2005). Jiným společným vysvětlením efektu hyperventilace a laktátové infúze je nadměrná produkce kyseliny mléčné, která vzniká v odpovědi na vyvolanou alkalózu buď respiračního původu (hyperventilace) nebo původu metabolického (laktátová infúze) (Maddock et al. 2001).

1.3.2.5. Kleinova teorie signálu dušení

Klein už v roce 1993 učinil pokus o integraci nálezů spojujících PP s hyperventilací a provokačními testy využívajícími laktátové infúze či inhalace CO₂ (Klein 1993). Podle něj představuje PA reakci na falešný signál dušení, který je způsoben epizodickou dysfunkcí endogenního opioidního systému, jenž chápe jako fylogeneticky starý systém podílející se na řízení dechových funkcí. V novějším přehledovém článku na vybraných studiích dokládá, že hyperkapnie i hypoxie jsou spojeny právě s aktivací endogenního opioidního systému (Preter a Klein 2008).

Argumentem pro spojování PP s falešnými signály dušení je také chybějící aktivace HPA osy v průběhu PA. Jak shrnují Graeff a kol. (Graeff et al. 2005), ani přirozené PA ani látkami vyprovokované PA neaktivují HPA osu. Naopak, fenfluramin či kofein, které potencují úzkost u zdravých dobrovolníků i panických pacientů, zvyšují hladinu stresových hormonů bez ohledu na provokaci panického záchvatu. Panická ataka tedy není na rozdíl od anticipační úzkosti spojena se zvýšenou aktivitou HPA osy. Tento fakt může nepřímo ukazovat na existenci centra detekce dušení. Aktivace HPA osy v případě dušení je totiž kontraproduktivní vzhledem ke zvýšení katabolické aktivity a dalším nárokům na kyslík (Preter a Klein 2008).

1.3.2.6. Zobrazovací metody

Moderní zobrazovací metody, ať již strukturální či především funkční, jsou významným nástrojem při poznávání neurobiologických podkladů duševních poruch. Navzdory stoupajícímu počtu prací zkoumajících panickou poruchu, je zobecnění jejich poznatků problematické. Etiopatogeneze poruchy není plně objasněna, zpracování emočních podnětů je velmi komplexní proces, potenciálních významných struktur je řada a v různých oblastech mozku. Panická porucha je onemocnění záchvatovité, zachycení spontánních panických atak je obtížné a také interpretace nálezů spojených s hyperventilací problematická. Statistická síla jednotlivých studií je obvykle velmi nízká

(řádově jednotky, výjimečně desítky účastníků), design rozdílný a výsledky heterogenní.

Morfologické nálezy zachycují zmenšený objem amygdaly, hipokampu a parahipokampální kůry, přední cingulární kůry, insuly, putamen a také frontální a orbitofrontální kůry, a naopak zvětšení objemu v oblasti rostrálního pontu (Del Casale et al. 2013).

Klidové funkční studie v mimozáchvatovém období vykazují jako nejvíce konzistentní abnormní nálezy v hipokampální a parahipokampálních oblastech, zatímco změny v temporálních oblastech, zvl. amygdale, a ve frontální oblasti jsou méně konzistentní. Funkční studie zkoumající průběh emočního zpracování ohrožujících podnětů, jehož narušení bývá spojováno se vznikem PP, přinášejí rovněž nejednoznačné výsledky, zvl. v otázce zvýšení či snížení aktivity jednotlivých center okruhu strachu. Konzistentnějším nálezem je pouze zvýšená aktivace cingulární kůry (Dresler et al. 2013).

Funkční studie v průběhu provokovaných PA zachytily odchylky především v oblasti cingulární, insulární a frontální kůry spolu s oblastmi mozku kmene (Dresler et al. 2013). V literatuře byly dosud popsány rovněž záznamy čtyř úplných spontánních PA, avšak za rozdílných klinických uspořádání. Ve třech případech byla zjištěna zvýšená amygdalární aktivita, v jednom snižená aktivita temporální, nálezy v ostatních oblastech byly opět nekonzistentní (Fischer et al. 1998, Pfleiderer et al. 2007, Spiegelhalder et al. 2009, Dresler et al. 2011). Opakovaný nález zvýšené amygdalární aktivity u spontánních PA a nejistých změn amygdalární aktivity u provokovaných PA nasvědčuje možnosti rozdílného patogenetického základu obou typů panických atak (Dresler et al. 2013).

1.3.2.7. Genetika panické poruchy

Úzkostné poruchy mají mezi duševními poruchami nejnižší heritabilitu. Genetických studií je málo, soubory jsou nevelké, metodiky se liší a subtypy jednotlivých poruch mají pravděpodobně rozdílný genetický základ (Hosák et al. 2013). Genetické studie tak navzdory pokroku a růstu dat nepřinášejí jednoznačný vhled do patofyziologie úzkosti.

Přesto je možné konstatovat, že panická porucha je onemocnění s familiárním výskytem, na němž se podílí genetická komponenta. Meta-analýza 5 genetických studií prokazuje signifikantní spojení mezi probandy s PP a výskytem PP u jejich příbuzných

prvního řádu s odds ratio 5,0 a rizikem PP u příbuzných probandů s PP 10,0 % ve srovnání s 2,1 % u příbuzných kontrolního souboru. Odhad heritability panické poruchy činí 0,28, zbylá variance fenotypu je určována z 0,70 individuálními a z 0,02 sdílenými faktory prostředí (Hettema et al. 2005). Asociační studie zkoumající současný výskyt fenotypických znaků se specifickými genetickými variantami stanovily přes 350 kandidátských genů, z nichž však naprostá většina s výjimkou Val158Met polymorfismu pro katechol-O-metyltransferázu (COMT) vyzněla negativně, inkonzistentně nebo pouze nebyla replikována (Maron et al. 2010a). Val158Met polymorfismus pro COMT však není specifickým nálezem u PP, ale je prokazován u řady dalších psychických poruch. COMT je metylační enzym zapojený v metabolismu monoaminergních neurotransmiterů a má pleiotropní efekt na lidské chování (Hosák 2007).

1.3.3. Souhrn etiopatogenetických teorií

Úzkostné ladění, konkrétní strach i reakce útěk nebo útok mají rozdílnou neurobiologickou organizaci, v níž zúčastněné neurotransmiterové systémy mohou plnit odlišnou roli. Panická porucha má zřejmě nejbližší k mechanismům spojeným s identifikací přímého ohrožení a s reakcí útěk nebo útok. Podobně jako u jiných afektivních stavů lze i tady zjednodušeně uvažovat o několika vzájemně propojených úrovních řízení: o vědomé kontrole spojené s činností prefrontální kůry, o emočním prožívání spojeném s aktivitou limbického systému a o somatických projevech spojených s aktivitou nižších, převážně kmenových center. V případě panické poruchy se zdá být průsečíkem všech zúčastněných mechanismů centrální jádro amygdaly. K panické poruše může přispívat narušení na kterémkoliv z těchto úrovní a rovněž různé způsoby terapie se mohou lišit svým zaměřením. Navzdory obecnému porozumění těmto mechanismům zůstává stále mnoho protikladů a neznámých, na něž by mohl odpovědět další výzkum.

1.4. Stanovení diagnózy

Panická porucha je charakterizována opakovaným výskytem panických atak, které se dostavují pro pacienta nečekaně (někdy i v noci), rychle kulminují, přetrvávají řádově minuty, výjimečně několik hodin, a jsou obvykle spojeny s výraznými tělesnými příznaky. Právě přítomnost intenzivních tělesných příznaků je na počátku onemocnění příčinou, proč pacienti často přehlížejí psychický rozměr poruchy a své obavy či

dokonce strach ze smrti považují za přirozenou reakci na vitální ohrožení. Většinou již po první atace se u postižených rozvine silný strach z příští ataky, tzv. anticipační úzkost. Ta je sama o sobě zdrojem dalšího psychického i tělesného diskomfortu, který poutá pozornost pacienta, zvyšuje stresovou zátěž, pacienta vyčerpává, oslabuje jeho sebedůvěru a tím zvyšuje pravděpodobnost rozvoje další panické ataky.

Kritéria pro panickou poruchu podle klasifikací MKN-10, DSM-IV a DSM-5 platných v posledních letech přináší tabulky 1-3. V MKN-10 a DSM-5 jsou agorafobie a panická porucha samostatnými jednotkami, zatímco v DSM-IV patří agorafobie pod hlavičku PP.

Tabulka 1: Kritéria panické poruchy dle MKN-10 (World Health Organization 1992).

- A. U jedince se vyskytují periodické ataky paniky, které nejsou logicky spojeny s žádnou specifickou situací nebo věcí a které se často vyskytují spontánně (tj. epizody nelze předvídat). Ataky paniky nejsou průvodným jevem značné námahy ani vystavení nebezpečným nebo život ohrožujícím situacím.
- B. Panická ataka je charakterizována všemi následujícími znaky:
- (1) je to samostatná ataka masivní úzkosti nebo neklidu,
 - (2) začíná náhle
 - (3) dosahuje maxima v několika málo minutách a trvá alespoň několik minut,
 - (4) musím být přítomny alespoň 4 z následujících příznaků, přičemž jeden příznak musí být z položek (a) až (d):
příznaky vegetativní aktivace
 - (a) palpitace nebo bušení srdce nebo zrychlený tep,
 - (b) pocení
 - (c) třes nebo chvění,
 - (d) sucho v ústech (které není vyvoláno medikací nebo dehydratací);**příznaky vztahující se k hrudi a žaludku**
 - (e) potíže s dýcháním,
 - (f) pocity dušení,
 - (g) bolesti na hrudi nebo vnitřní neklid,
 - (h) nauzea nebo břišní potíže (např. škroukání v žaludku);**příznaky vztahující se k duševnímu stavu**
 - (i) pocity závratě, vratkosti, pocity na omdlení nebo pocity točení hlavy,
 - (j) pocity, že věci jsou neskutečné (derealizace) nebo že vlastní osoba je vzdálená nebo zde ve skutečnosti není (depersonalizace),
 - (k) strach ze ztráty kontroly, strach, „že se zblázní“ nebo strach ze ztráty vědomí,
 - (l) strach ze smrti;**všeobecné příznaky**
 - (m) návaly horka nebo mrazení,
 - (n) snížená citlivost nebo palčivé pocity.
- C. Nejčastěji užívaná vylučovací doložka: Panické ataky nejsou vyvolány tělesnou poruchou, organickou duševní poruchou (F00-F09) ani jinými duševními poruchami, jako je např. schizofrenie nebo příbuzné poruchy (F20-F29), poruchy nálady (afektivní poruchy) (F30-F39) ani somatoformní poruchy (F45).

Tabulka 2: Kritéria panické poruchy dle DSM-IV (American Psychiatric Association 1994)

Kritéria pro panickou ataku:

Ohraničená perioda intenzivního strachu a nevolnosti, při níž se náhle rozvinou čtyři (nebo více) z následujících příznaků a dosáhnou vrcholu během 10 minut:

- (1) palpitace nebo bušení srdce nebo zrychlený pulz;
- (2) pocení;
- (3) chvění nebo třes;
- (4) pocity zkrácení dechu nebou dušení;
- (5) pocit zalykání se;
- (6) bolesti nebo nepříjemné pocity v hrudníku;
- (7) nauzea nebo břišní nevolnost;
- (8) pocit závratě, neklidu, točení hlavy nebo mdloby;
- (9) derealizace (pocity nereálnosti) nebo depersonalizace (oddělení od sebe sama);
- (10) strach ze ztráty kontroly nebo zešílení;
- (11) strach ze smrti;
- (12) parestezie/pocity znecitlivění nebo mravenčení;

Kritéria panické poruchy bez agorafobie

A. Jsou splněna obě kritéria (1) a (2):

- (1) opakované nečekané panické ataky;
- (2) nejméně po jedné z atak následoval po dobu 1 měsíce (nebo po delší dobu) jeden (nebo více) z následujících příznaků:
 - (a) neustálé obavy z dalších atak;
 - (b) starosti s důsledky atak nebo z jejich následků (např. ztráty sebekontroly, srdečního infarktu, „zešílení“);
 - (c) výrazná změna chování vztahující se k atakám;

B. Chybění agorafobie;

C. Porucha není způsobena přímým účinkem substance (např. návykové látky, léku) nebo somatického onemocnění (např. hypertyreózy);

D. Panické ataky nelze přiřadit k jiné duševní poruše, jako je sociální fobie, specifická fobie, obsedantně-kompulzivní porucha, posttraumatická stresová porucha nebo separační úzkostná porucha.

Kritéria panické poruchy s agorafobií

Platí stejná kritéria jako pro panickou poruchu bez agorafobie kromě kritéria B.

Tabulka 3: Kritéria panické poruchy dle DSM-5 (American Psychiatric Association 2013)

- A. Opakované nečekané panické záchvaty. Panický záchvat je náhlý příval intenzivního strachu nebo intenzivního diskomfortu, který vrcholí během minut a během tohoto času se objeví čtyři (nebo více) následujících příznaků:
- Poznámka:** Náhlý příval se může objevit ze stavu klidu nebo ze stavu úzkosti.
1. Palpitace, bušení srdce nebo zrychlený srdeční tep.
 2. Pocení.
 3. Třes nebo chvění.
 4. Pocit krátkosti dechu nebo nemožnosti nádechu.
 5. Pocity dušení.
 6. Bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi.
 7. Zvedání žaludku či břišní nevolnost.
 8. Pocit závratě, vrávorání nebo mdloby.
 9. Zimnice nebo návaly horka.
 10. Parestázie (pocity necitlivosti nebo brnění).
 11. Derealizace (pocit neskutečnosti) nebo depersonalizace (odtrženosti od sebe sama).
 12. Strach jedince, že se „zblázní“ či ztratí kontrolu.
 13. Strach ze smrti.
- Poznámka:** Mohou se objevit příznaky specifické pro kulturu (např. tinitus, bolest v krku, bolest hlavy, nekontrolovaný křik nebo pláč). Tyto symptomy nemohou být započítány jako jeden ze čtyř vyžadovaných příznaků.
- B. Alespoň jeden záchvat byl následován po jeden měsíc (nebo více) jedním nebo dvěma následujícími kritérii:
1. Persistentní zabývání se nebo obavy z dalšího panického záchvatu nebo jeho následků (např. ztráty kontroly, srdečního záchvatu, „zbláznění se“).
 2. Významné maladaptivní změny v chování, které souvisí se záchvaty (chování určené k vyhnutí se panickým záchvatům, jako je vyhýbání se cvičení nebo neznámým situacím).
- C. Narušení nelze přičíst fyziologickému účinku látek (např. návykových látek, medikace) nebo jiným zdravotním příčinám (např. hypertyreoidismu, kardiopulmonálním chorobám).
- D. Narušení není lépe vysvětlitelné příznaky jiné psychické poruchy (např. panické záchvaty se neobjevují pouze jako reakce na obávané sociální situace jako u sociální úzkostné poruchy; v reakci na omezený objekt nebo situaci spojenou s fobií jako u specifické fobie; v reakci na obsese jako u obsedantně kompulzivní poruchy; v reakci na připomínku traumatické události jako u posttraumatické stresové poruchy; nebo v reakci na separaci od navázaných osob jako u separační úzkostné poruchy).

1.5. Průběh a prognóza

Počátek onemocnění bývá nejčastější v adolescenci a časně dospělosti, všeobecná roční prevalence je však napříč věkovými skupinami poměrně stabilní (Goodwin et al. 2005). Z většiny dlouhodobých studií vyplývá, že PP je převážně chronické onemocnění s obdobími slábnoucích a sílících projevů (Faravelli a Paionni 2001).

Častou příčinou chronifikace bývá opožděné zahájení léčby (Altamura et al. 2013). Pacienti popírající psychické příčiny či obávající se psychiatrické stigmatizace se vyhýbají psychiatrické léčbě (Praško et al. 2012a). Svůj podíl na opožděném zahájení léčby však mohou nést také nedostatečně informovaní či předsudky sdílející lékaři, někdy v dobrém úmyslu soustředění na léčbu parciálních projevů panické poruchy, např. pod diagnózou neurogení tetanie.

I přes prokazatelný účinek řady psychofarmak 20-40 % pacientů na farmakologickou léčbu neodpovídá (Slaap a den Boer 2001), rovněž po vysazení medikace hrozí recidiva onemocnění. Lepší výsledky má kombinace farmakoterapie s psychoterapií (Van Apeldoorn et al. 2013).

Kvalita života pacientů s PP bývá významně snížena, velká část pacientů s panickou poruchou rozvíjí v reakci na ohrožení panickými atakami agorafobii, tedy strach z přítomnosti na místech, z nichž je zhoršená možnost úniku, snížená dostupnost pomoci či jen předpokládaný dramatický a zahanbující průběh záchvatu. Takoví pacienti významně omezují své aktivity, vyhýbají se zátěžovým situacím, čímž upevňují pocit vlastní bezmoci a rozvíjí spirálu dalších omezení, která mohou končit strachem z jakéhokoliv opouštění domova a invalidizací (Praško et al. 2012b).

U pacientů s panickou poruchou se podobně jako u jiných duševních poruch zvyšuje riziko sebevražedných pokusů, zvl. pak při komorbiditě s depresivní poruchou (Bomyea et al. 2013).

1.6. Diferenciální diagnóza

Aby diagnóza panické poruchy byla nepochybná, je nutné vyloučit jiné potenciální příčiny úzkostného stavu, především somatická onemocnění, příčiny spojené s užíváním psychoaktivní látek a jiné psychické poruchy (Praško et al. 2008).

V první fázi bývají vylučovány somatické příčiny klinického obrazu. K tomu slouží základní fyzikální vyšetření, EKG, vyšetření krevního obrazu a základní biochemické vyšetření krve, zvl. glykémie a iontogramu, vyšetření funkce štítné žlázy, žádoucí je rovněž neurologické vyšetření, v případě pochybností EEG, CT mozku,

echokardiografie, EMG a jakákoliv další vyšetření podle průběžných výsledků (Praško et al. 2008).

V dalším kroku pak bývají vylučována jiná duševní onemocnění s podobným obrazem, zvláště vyvolaná abúzem psychoaktivních látek, či ojedinělé panické ataky jako součást jiných duševních poruch. Přehled nejčastějších klinických jednotek s obrazem blízkým PP přináší tabulka 4.

Tabulka 4: Nejčastější klinické stavy v diferenciální diagnóze panické poruchy (volně podle Praško et al. 2008):

- **tělesné příčiny:** hypoglykémie, hyper/hypotyroidismus, hyperparatyroidismus, feochromocytom, anémie, prolaps mitrální chlopně, srdeční arytmie, kardiální či pulmonální insuficience, plicní embolie, epilepsie (zvláště temporální), transitorní ischemická ataka, neuroinfekce, nádory mozku aj.
- **užívání psychoaktivních látek:** panickou ataku mohou napodobovat abstinenční příznaky u závislosti na alkoholu a sedativech, provokovat ji může užití kanabinoidů, metamfetaminu, ale i vyšších dávek kofeinu.
- **jiné psychické poruchy:** ojedinělé panické ataky se mohou vyskytnout také při jiných neurotických poruchách, poruchách nálady či u psychotických poruch. Jsou-li pouze minoritní částí klinického obrazu, panickou poruchu neklasifikujeme. Nejvyšší komorbiditu má panická porucha s agorafobií.

1.7. Léčba

Za léky první volby jsou považována antidepresiva ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu venlafaxin (Praško et al. 2010). Tricyklická antidepresiva jsou srovnatelně účinná jako SSRI, ale vzhledem k nežádoucím účinkům jsou dnes považována za obsoletní (Bakker et al. 2005).

Podle metaanalýzy Andrisana a kol. je léčba antidepresivy účinnější oproti placebo a její účinnost stoupá v pořadí citalopram, sertralin, paroxetin, fluoxetin a venlafaxin (Andrisano et al. 2013). Nástup účinku léčby je přitom ve skupinách léčených antidepresivy či kombinací antidepresiv a kognitivně behaviorální terapií rychlejší než ve skupině léčené pouze kognitivně behaviorální terapií (Van Apeldoorn et al. 2013)

Udržovací léčba úzkostných poruch je u respondérů doporučovaná v rozmezí 6 měsíců až 2 roků. Metaanalýzou 5 studií srovnávajících vliv aktivní léčby a placebo na riziko

relapsu onemocnění bylo zjištěno, že odds ratio relapsu bylo v případě aktivně léčených pacientů 0,35 (Donovan et al. 2010).

Stejnou účinnost jako farmakoterapie, ale delší přetrvávání efektu, má kognitivně behaviorální terapie (Barlow et al. 2000). Dle KBT přístupu je základním úkolem pacienta edukovat o povaze onemocnění a pomoci mu nalézt spojení mezi tělesnými příznaky, myšlenkami, emocemi a chováním (Praško et al. 2012c). Psychoterapie dále spočívá převážně v nácviku dovedností, jak záchvat zastavit a odstranit. K tomu je možno použít techniku kontrolovaného dechu. Poté, co pacienti tuto techniku zvládnou, je vhodné přistoupit k tzv. interoceptivní expozici (vystavení se tělesným příznakům). Možných použitelných metod je řada, mezi nejpoužívanější patří hyperventilace. Do terapie je možno přidat i nácvik relaxace k odstranění anticipační úzkosti. Kromě KBT bývá v praxi častěji využívána rovněž psychodynamická psychoterapie (Busch et al. 2009, Praško et al. 2008).

2. Transkraniální sonografie

2.1. Úvod

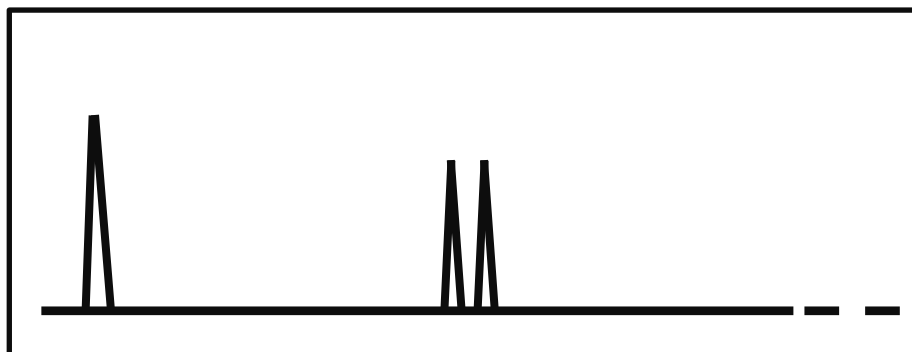
Transkraniální ultrazvukové zobrazení (sonografie) je novější zobrazovací metoda využívána především v neurologii. V posledních 20 letech zaznamenala značný rozvoj a stala se významným pomocníkem zvláště v diagnostice Parkinsonovy choroby (PCh), ale i dalších, převážně pohybových onemocnění. Své první experimentální výsledky přináší také v oblasti duševních poruch.

2.2. Technika sonografie

Zvuk je mechanické vlnění o frekvenci 16 Hz až 20 KHz, přičemž zvuky o kratší vlnové délce a vyšší frekvenci označujeme jako ultrazvuk a zvuky na opačné straně spektra jako infrazvuk. Ultrazvuk je oproti zvuku méně pohlcován kapalinami i pevnými látkami, je méně ovlivněn ohybem a má výrazný odraz na rozhraní prostředí s různou akustickou impedancí (Viták et al. 2012). Odrazu ultrazvuku na rozhraní různých prostředí využívají sonografy, které jsou zdrojem i příjemcem ultrazvukového vlnění. V sonogramech je toto vlnění vysíláno v ultrakrátkých pulzech, proniká materiálem či tkání a na rozhraní dvou prostředí s různou akustickou impedancí se částečně odráží. Přístroj registruje odražená kvanta vlnění společně s dobou jejich návratu a pomocí výpočetního systému tyto údaje zpracovává a graficky zobrazuje. Ve starším způsobu zobrazení, tzv. typu A (amplitude), zobrazujeme vzdálenost odrazných ploch a kvanta odraženého vlnění pomocí výchylky (amplitudy) od nulové linie. Obraz je tedy jednorozměrný a odpovídá průchodu jednotlivého průzkumného paprsku. V zobrazení typu B (brightness) se intenzita odraženého vlnění vyjadřuje nikoliv amplitudou, ale stupněm šedi. Také B-zobrazení je jednorozměrné, k získání dvourozměrného obrazu se využívá většího počtu rovnoběžných paprsků nebo výkyvů zdroje ultrazvukového vlnění (obrázek 5) (Viták et al. 2012).

Obrázek 5: Ukázka geneze obrazu v zobrazení typu A a typu B

Zobrazení typu A:



Zobrazení typu B:



Při transkraniální sonografii (TCS) se využívá sond s nosnými frekvencemi 2,0 - 4,0 MHz. Ačkoli rozlišovací schopnost transkraniálních sond je nižší ve srovnání s magnetickou rezonancí (MRI), v případě vyšetření mozku u pacientů s neurologickými nebo psychiatrickými příznaky je srovnatelná nebo dokonce lehce vyšší, protože MRI snímky jsou při dlouhodobém snímání narušeny i minimální pohyby, např. spojenými s dýcháním, pohyby hlavou či končetinami (Walter et al. 2008). Přednosti a limity TCS zobrazuje tabulka 5.

Tabulka 5: Přednosti a limity transkraniální sonografie (volně podle Školoudík a Walter 2010):

Přednosti transkraniální sonografie:

- zobrazení založené na odlišných fyzikálních principech oproti jiným metodám
- vysoká rozlišovací schopnost při zobrazení hlubokých mozkových struktur
- dynamické zobrazení v reálném čase
- rychlost vyšetření
- malé narušení pohyby pacienta
- neinvazivnost a absence zátěže pro pacienta
- nízká cena vyšetření a relativně nízké pořizovací náklady
- mobilita a možnost použití u lůžka nemocného

Limity transkraniální sonografie:

- závislost na prostupnosti akustickým kostním oknem (problematické u 10-20 % příslušníků kavkazské rasy)
- špatná dostupnost zobrazení mozkových struktur v blízkosti sondy (0-2 cm), v blízkosti kontralaterálních a bazálních kostí lebky a v oblasti frontoparietální
- závislost na kvalifikaci vyšetřujícího

Sonda se přikládá v oblasti temporálního akustického okna preaurikulárně. Vyšetření TCS probíhá ve třech základních standardizovaných rovinách (Huber 2010).

- 1) Rovina mozkového kmene. Zachycuje téměř axiální řez mozkovým kmenem ve výši mezencefalu. V porovnání se standardním MRI obrazem TCS umožňuje diferencovat řadu struktur mozkového kmene, zvl. substantia nigra (SN), nucleus ruber a rafeální zónu (RZ). Zachytit však lze rovněž hipokampus, dolní frontální lalok a části temporálního a okcipitálního laloku.
- 2) Ventrikulární rovina či rovina talamu. Prochází třetí komorou mozkovou a šišinkou, nikoliv však v axiálním řezu, ale stranově vzestupně, takže zobrazované struktury nejsou symetrické. Rozlišení v oblasti přiléhající k sondě není ideální a zachyceny jsou spíše středové a kontralaterální struktury. Lze stanovit šíři třetí mozkové komory, dále zobrazit talamus, nucleus lentiformis a nucleus caudatus.
- 3) Rovina mozečku či rovina zadní jámy lební. Umožňuje zobrazení čtvrté komory mozkové, vermis a hemisfér mozečku spolu s nukleus dentatus.

U sledovaných struktur je posuzována intenzita echosignálu v porovnání s referenčními strukturami, případně jejich dvojrozměrná velikost (zvl. u SN). Jelikož výsledná echogenita zobrazované tkáně je závislá na nastavení přístroje, musí být nastavitelné parametry a technika vyšetření standardizovány. Nové možnosti poskytuje počítačová kvantifikace echogenity, která eliminuje problém subjektivity a variability při hodnocení sonografistou a rovněž umožňuje jemnější diferenciaci nálezů. Prvním z takto využívaných programů je B-Mode Assist System, který hodnotí index echogenity v zobrazované oblasti (Školoudík et al. 2014).

2.3. Historie

Ultrazvukové vyšetření intrakraniálních struktur v dospělém věku bylo považováno po dlouhou dobu za prakticky nemožné. Teprve v 80. letech minulého století umožnil technologický pokrok nejprve zobrazení intrakraniálního krevního proudění a v 90. letech pak také vyšetření mozkového parenchymu (Školoudík a Walter 2010). TCS začala být využívána při vyšetření krevního oběhu (stenózy intrakraniálních arterií, mozková krvácení aj.), šířky mozkových komor, nádorů mozku a konečně také mozkového kmene a jeho struktur. V roce 1994 popsali Becker a kolegové nález snížení echogenity rafeální zóny u pacientů s unipolární depresí (Becker et al. 1994). O rok později pak u pacienta s PCh, který podstupoval resekci mozkového tumoru, perioperačně zaregistrovali zvýšenou echogenitu SN (Stern 2010) a tento nález verifikovali transkraniálně na souboru pacientů s PCh (Becker et al. 1995). Jedinečnost tohoto ultrazvukového nálezu nedosažitelného jinými zobrazovacími technikami odstartovala rozvoj klinického využití TCS především při diagnostice pohybových a neurodegenerativních onemocnění.

2.4. Poruchy pohybu

2.4.1. Parkinsonova choroba

TCS je v současnosti důležitým nástrojem časné a pravděpodobně také preklinické detekce PCh (Stern 2010). Je založená na detekci hyperechogenity a zvětšení plochy SN, která je markerem nigrostriatálního poškození, vyskytuje se u 90 % pacientů s PCh a s progresí nemoci zůstává stacionární (Berg et al. 2005). Jen výrazná menšina z publikovaných studií našla korelaci mezi hyperechogenitou SN a stádiem nemoci či její závažností (Gaenslen a Berg 2010). Ve studii s 50 pacienty trpícími PCh, kteří podstoupili průměrně po 6,4 letech opakované neurosonologické vyšetření, byla

zjištěna statisticky významná progresa klinického nálezu, ale nikoliv změny echogenity SN (Behnke et al. 2013).

Podle původní hypotézy byla hyperechogenita SN vysvětlována zvýšenou přítomností železa, která se vyskytuje u PCh. Jiné parkinsonské syndromy spojené se zvýšeným obsahem železa však hyperechogenitu SN nevykazují (Stern 2010). Hyperechogenní SN můžeme nalézt také u 8-10 % klinicky němých pacientů a u části příbuzných prvního stupně pacientů s PCh, kde je spojena se sníženým vychytáváním radioaktivním fluorem značené levodopy (^{18}F -DOPA) především v putamen (Berg et al. 2002, Ruprecht-Dörfler et al. 2003). Tyto výsledky naznačují možnou subklinickou alteraci nigrostriatálního systému. U části zdravých dobrovolníků s pozitivním nálezem dochází časem k rozvoji PCh. V longitudinální multicentrické studii bylo na více než 1500 dobrovolnících starších 50 let bez známek neurodegenerativní choroby zjištěno, že hyperechogenita SN byla spojena s relativním rizikem rozvoje PCh v průběhu tří let 17,4krát vyšším než u osob s normoechogenní SN (Berg et al. 2011). Pozitivní nález hyperechogenní SN tak může být považován za trait marker PCh. Takového nálezu lze využít především při časně diagnostice PCh, kdy ve standardních zobrazovacích metodách (CT, MRI) nenacházíme typické strukturální změny a funkční zobrazovací metody, jako např. scintigrafie metodou DaTSCAN, nejsou na pracovišti dostupné (Gaenslen a Berg 2010).

TCS lze rovněž užít v diferenciaci diagnostice PCh od atypických a sekundárních parkinsonských syndromů (PS) či ostatních onemocnění pohybového systému (Walter 2012).

2.4.2. Atypické parkinsonské syndromy

Mezi atypické PS se řadí neurodegenerativní choroby jiné než PCh, které bývají od časných stádií doprovázeny příznaky nad rámec PS, jako jsou instabilita a pády, apraxie, dystonie, vegetativní dysfunkce, demence aj. Odlišují se rovněž rychlejší progresí, závažnější prognózou a slabou odpovědí na dopaminergní terapii (Růžička 2010).

Multisystémová atrofie a progresivní supranukleární obrna jsou oproti PCh charakterizovány normální či jen mírně zvýšenou echogenitou SN a současně hyperechogenitou nucleus lentiformis a rozšířením třetí komory mozkové (Bouwman et al. 2010). Ve studii srovnávající sonografické nálezy u PCh a demence s Lewyho tělísky (LBD) bylo zjištěno, že obě nemoci se vyznačují hyperechogenitou SN,

v případě LBD však významně častěji symetrickou. Pacienti s PCh a současně demencí a pacienti s LBD měli signifikantně častěji rozšířenou třetí komoru mozkovou a frontální roh postranních komor než pacienti s PCh bez demence (Walter et al. 2006).

2.4.3. Sekundární parkinsonské syndromy

Sekundární PS zahrnuje příznaky hypokineze, rigidity a tremoru, při nichž jsou postižena bazální ganglia jinými než neurodegenerativními příčinami, např. strukturálními lézemi, metabolickými, toxickými a lékovými vlivy (Růžička 2010). Ultrasonograficky je možné u některých z nich diferencovat jiné známky onemocnění jako např. šířku komor v případě normotenzního hydrocefalu (Gaenslen a Berg 2010). Jindy se takové přídatné nálezy nevyskytují a je nutné se spokojit s absencí hyperechogenity SN. Tak je tomu u PS vaskulárního či posttraumatického původu. U vaskulárního PS se vyskytuje hyperechogenita SN sice významně častěji než u zdravých dobrovolníků, ale méně často než u pacientů s PCh (20 % vs. 5 % vs. 84 %) (Tsai et al. 2007). Napomoci diferenciální diagnostice pak může nález známek aterosklerózy při vyšetření intrakraniálního krevního oběhu a magistrálních tepen (Gaenslen a Berg 2010).

2.4.4. Ostatní poruchy pohybu

U pacientů s esenciálním tremorem nacházíme hyperechogenitu SN rovněž častěji než u zdravých dobrovolníků, ale méně často než u PCh (13-16 % vs. 3-10 % vs. 75-91 %). Nález hyperechogenity SN zde bývá spojen s vyšším výskytem premotorických příznaků PCh a je považován za rizikový faktor rozvoje PCh a možné spojení mezi etiopatogenezí esenciálního tremoru a PCh (Kim et al. 2012).

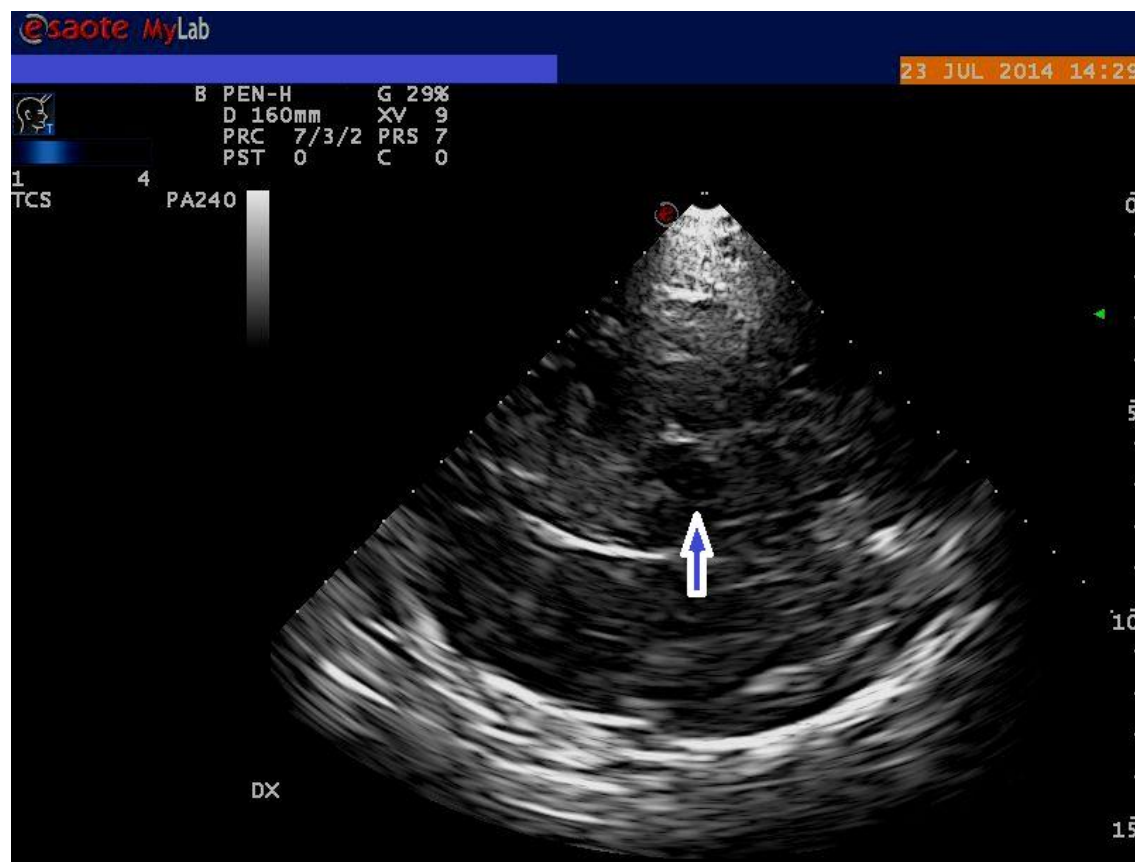
Z ostatních pohybových poruch je syndrom neklidných nohou spojený s hypoechogenitou SN, hypoechogenitou rafeální zóny a hyperechogenitou nucleus ruber (Godau et al. 2010). Ve skupině primárních dystonií byla především u cervikálních forem zjištěna hyperechogenita mediální části nucleus lentiformis, u ostatních forem byl nález méně častý a jen výjimečný u dystonií obličejových (Gaenslen a Berg 2010). V případě Huntingtonovy chorey byl spojen těžší průběh choroby s nálezem hyperechogenity SN, zhoršení kognitivních funkcí korelovalo s šíří třetí komory mozkové, depresivní syndrom byl spojen s nálezem hypoechogenity RZ (Krogias et al. 2010). U Wilsonovy choroby bývá popisován nález hyperechogenity nucleus lentiformis (Svetel et al. 2012).

2.5. Psychiatrie

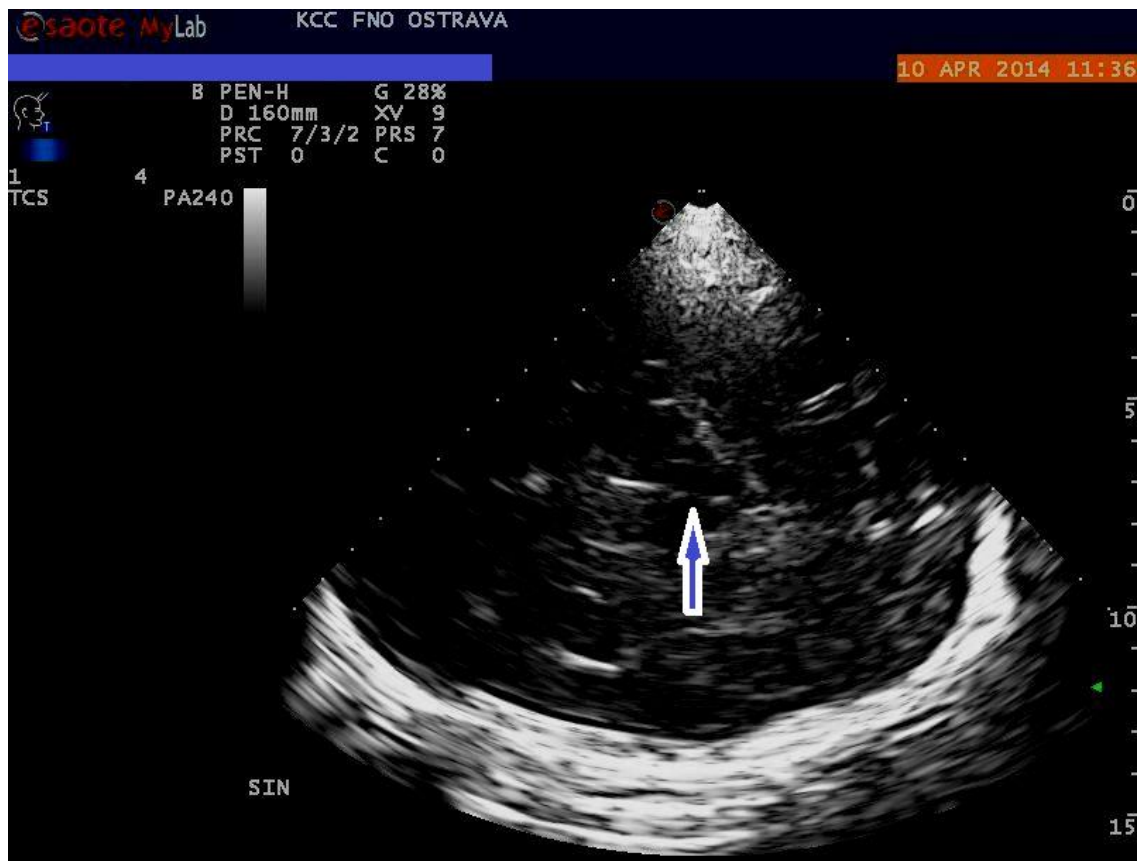
V porovnání s pohybovými poruchami jsou nálezy u duševních poruch soustředěny především v oblasti RZ mozkového kmene, resp. středního mozku. Mozkový kmen v oblasti středního mozku se při TCS zobrazuje jako motýlovitý útvar nízké echogenity obklopený vysoce echogenními bazálními cisternami. Jeho nejviditelnějšími součástmi jsou tři struktury: substantia nigra, nucleus ruber a rafeální zóna. Ta je za fyziologických okolností viditelná jako spojitá linie o shodné echogenitě jako nucleus ruber (obrázek 6). Echogenita RZ byla dosud vyhodnocována semikvantitativně a to tří- až čtyřstupňově (neviditelná RZ, hypoechogenní zóna či přerušená linie, normální echogenita, event. hyperechogenita) nebo pouze dvoustupňově (normální nález vs. jakékoliv snížení echogenity) (Mijajlovic 2010). Nově je možná rovněž již zmíněná plná kvantifikace za pomoci speciálně vyvinutého softwaru B-mode Assist Systém (Školoudík et al. 2014).

Obrázek 6: Transkraniální zobrazení mozkového kmene v B-módu.

A:



B:



A – Normální zobrazení rafeální zóny. B – Hypoechoenní rafeální zóna. Rafeální zóna označena modrou šipkou.

RZ vyšetřované oblasti je tvořena rafeálními jádry stejně jako řadou ascendentních a descendentních drah spojujících kmenová a mozečková jádra s podkorovými a korovými oblastmi (Becker et al. 2001). Přesnější zobrazení této oblasti je náročné vzhledem k její lokalizaci a struktuře. Rafeální jádra se skládají z heterogenních skupin buněk podél středové linie kmene, které jsou nevýrazně ohraničené proti okolní tkáni, což přináší problémy zobrazovacím metodám, ale dokonce i histologickému zobrazení (Hornung 2003). Změny echogenity RZ jsou pravděpodobně způsobeny poškozením mikroarchitektury této oblasti, které může spočívat ve změnách buněčné hmoty, intersticiální matrix či integrity vláken tvořících ascendentní a descendentní dráhy (Mijajlovic 2012, Becker et al. 2001). Dřívější histopatologické nálezy na rafeálních jádrech pacientů s poruchami nálady nepřinášely konzistentní výsledky. Důvodem byly pravděpodobně nízké počty účastníků, rozdílná metodologie a také vysoké zastoupení pacientů, kteří dokonali suicidium (Matthews a Harrison 2012). Změny

v serotonergním systému u suicidujících pacientů jsou totiž v různé míře nacházeny napříč psychiatrickými diagnózami, byť nejčastěji u poruch nálad (Mann 2013).

Jedno z metodologicky nejúplnějších post-mortem histologických vyšetření dorsálních rafeálních jader provedli Matthews a Harrisonem. Na souboru 50 osob, z nichž jen menšina zemřela sebevraždou, stanovili počet všech neuronů, počet serotonergních neuronů a jejich velikost a celkovou plochu dorsálního rafeálního jádra. U pacientů trpících velkou depresivní poruchou popsali zmenšenou plochu dorsálních rafeálních jader beze změny hustoty či velikosti neuronů. To naznačuje redukci v oblasti neuropilu, který je tvořen zvl. gliovými buňkami, dendrity, axony a cévními elementy (Matthews a Harrison 2012). U podskupiny pacientů s bipolární afektivní poruchou bylo zjištěno pouze zmenšení velikosti serotonergních neuronů, u schizofrenie pak žádná ze sledovaných změn.

Studie s MRI významné změny v rafeální oblasti u depresivních poruch nálad nezjistily. Postupy založené na hodnocení objemu oblasti zájmu (ROI) se na strukturu rafeálních jader prakticky nezaměřovaly vzhledem k obtížnosti manuálního ohraničení sledované oblasti (Lee et al. 2011). Studie využívající voxel-based morfometrie obvykle odlišnosti rafeální zóny nepopsaly. Výjimkou je studie Lee a kol., kteří u depresivních pacientů zjistili oproti zdravým dobrovolníkům mj. sníženou koncentraci šedé kůry mozkové v oblasti dorzálních rafeálních jader (Lee et al. 2011). Rozdílné nálezy mezi pacienty s unipolární a bipolární depresí popsala studie Suppiana a kol., která zjistila, že pacienti s unipolární depresí vykazují oproti zdravým dobrovolníkům delší T2-relaxační čas v oblasti pontinní RZ, zatímco bipolární pacienti nikoliv (Supprian et al. 2004).

2.5.1. Unipolární depresivní stavy

V roce 1994 popsali poprvé Becker a kol. nález narušené echogenity RZ u 20 pacientů s unipolární depresí (Becker et al. 1994). O rok později tento nález verifikovali na větším souboru (Becker et al. 1995). Nález hypoechogenní RZ byl od té doby potvrzen dalšími studiemi a snížená echogenita RZ se nachází u 50-70 % pacientů s unipolární depresivní poruchou (Mijajlovic 2012); prokázána byla rovněž u depresivní poruchy přízpusobení (Walter et al. 2007a).

Ve studii Waltera a kol. na 52 účastnících s depresivní epizodou či poruchou přízpusobení byl hodnocen navíc vztah echogenity RZ a odpověď pacientů na léčbu.

Pacienti byli léčeni antidepresivy po dobu minimálně 3 týdnů při podávání maximální či maximálně tolerované dávky, než byli označeni jako nonrespondéři (rozpětí léčby 3-12 týdnů). Pacienti s nálezem normální echogenity RZ byli signifikantně častěji klasifikováni jako nonrespondéři na SSRI, pacienti s hypoechogenitou RZ jako respondéři (Walter et al. 2007a).

Jedinou další studií, v níž byla popsána souvislost nálezu hypoechogenity RZ se závažností nemoci či prognózou, realizovali Budisic a kol. Mezi pacienty s unipolární depresí zde nález normoechogenity RZ odpovídal mírnějším příznakům deprese a hypoechogenita se vyskytovala významně častěji mezi depresivními pacienty se suicidálními myšlenkami než bez nich (86 % vs. 47 %), přičemž u 72 % suicidálních pacientů bylo zjištěno dokonce úplné vymizení RZ (Budisic et al. 2010).

Naprostá většina studií však neodhalila žádnou souvislost s věkem, pohlavím, délkou či závažností nemoci.

2.5.2. Organické depresivní poruchy

Metaanalyticky se depresivní fáze u PCh vyskytuje s prevalencí 17 %, dystymie 13 % a ostatní depresivní stavy nedosahující hloubky depresivní fáze s 22 % (Reijnders et al. 2008). V řadě případů depresivní stav předchází manifestaci PCh, takže bývá považován za premotorický příznak PCh či za rizikový faktor pro její pozdější rozvoj (Lieberman 2006). U nedepresivních pacientů s PCh se hypoechogenita RZ nachází v 6-27 %, zatímco u depresivních pacientů v 35-85 % případů (Becker et al. 1997, Berg et al. 1999, Walter et al. 2007b, Stankovic et al. 2014). Na druhou stranu u depresivních pacientů bez PCh se častěji (40 %) než u zdravých dobrovolníků (13 %) vyskytuje hyperechogenita SN (Walter et al. 2007b), která je považována za možný trait marker PCh. U depresivních pacientů bez PCh a současně s nálezem hyperechogenity SN byla prokázána motorická asymetrie a narušená verbální fluence, které jsou rovněž považovány za preklinické známky PCh (Hoepfner et al. 2009). Skupina pacientů s depresivní poruchou, nálezem hypoechogenity RZ a současně hyperechogenity SN a/nebo motorického oblenění tak může představovat skupinu pacientů v riziku rozvoje PCh (Walter et al. 2010).

Ve studii Krogiase a kol. u pacientů s Huntingtonovou choreou se hypoechogenita RZ vyskytovala u 48,7 % oproti 15,0 % zdravých kontrol. U aktuálně depresivních pacientů s Huntingtonovou choreou v 71,4 %, u právě nedepresivních ve 22,2 % a u

nedepresivních pacientů bez anamnézy deprese nález hypoechogenity RZ zachycen nebyl vůbec (Krogias et al. 2010). V případě Wilsonovy choroby nebyl zjištěn rozdíl v echogenitě RZ u pacientů a kontrol ani mezi pacienty s HAMD skóre ≤ 13 a skóre ≥ 14 (Svetel et al. 2012). V případě roztroušené sklerózy mozkomíšní nebyl zjištěn rozdíl v echogenitě RZ mezi pacienty v závislosti na dosažení skóre Beckovy škály deprese. Přesto pacienti s roztroušenou sklerózou vykazovali signifikantně častější hypoechogenitu RZ (43 %) oproti zdravým kontrolám (7 %) (Horowski et al. 2011).

2.5.3. Bipolární afektivní porucha

Ultrasonografickým nálezům se u bipolární afektivní poruchy (BAP) věnovaly dosud 2 práce. V první nebyla nalezena hypoechogenita RZ u bipolárních pacientů, resp. byla zjištěna dokonce mírná hyperechogenita při semikvantitativním čtyřstupňovém hodnocení (Becker et al. 1995). Ve druhé, novější studii u 36 pacientů s BAP I. typu (14 depresivních, 8 manických a 14 euthymních) nebyl zjištěn rozdíl v echogenitě RZ oproti kontrolní skupině (36,1 % vs. 20 %), rozdíl nebyl zjištěn ani mezi jednotlivými fázemi onemocnění (42,9 %, 37,5 %, 28,6 %). Stejně tak nebyl prokázán rozdíl v echogenitě SN, která byla hyperechogenní u 16,7 % pacientů s BAP a 8,6 % kontrol. Naopak byla zjištěna statisticky významně větší šířka III. komory mozkové (3,8 vs. 2,7 mm). Opakovaný negativní nález na RZ u BAP naznačuje možnou intaktnost struktur RZ a tedy i možné odlišné etiopatogenetické souvislosti oproti depresím unipolárním (Krogias et al. 2011).

2.5.4. Obsedantně-kompulzivní porucha

V roce 2013 publikovali Mavrogiorgou a kol. výsledky studie u 31 pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou (OCD), u nichž proti zdravým kontrolám zjistili trend k častějšímu nálezů snížené echogenity RZ mozkového kmene ($p = 0,073$) a signifikantně častější hyperechogenitu nucleus caudatus ($p = 0,014$). Nebyl zjištěn rozdíl v echogenitě substantia nigra a nucleus lentiformis ani v šíři třetí komory mozkové (Mavrogiorgou et al. 2013).

2.5.5. Polékový parkinsonský syndrom

Berg a kol. v retrospektivní studii na 93 pacientech léčených anitpsychotiky prokázali, že pacienti se středně silným a silným polékovým PS mají vyšší echogenitu SN než pacienti s mírným PS či bez něj (Berg et al. 2001). V navazující malé prospektivní

studii na 11 pacientech s první psychotickou epizodou dříve neléčených antipsychotiky pak zjistili, že závažnost parkinsonských příznaků korelovala se vstupní echogenitou SN při střední délce sledování 8 týdnů. V obou výzkumných skupinách také stranová asymetrie parkinsonských příznaků u jednotlivých pacientů korelovala se stranově asymetrickými nálezy na SN. Podle autorů tak může být hyperechogenita SN markerem subklinického poškození nigrostriatálního systému, který se manifestuje po užití antipsychotik.

2.5.6. Kognitivní deficit a demence

Diferenciace mezi časnými fázemi demence a relativně fyziologickým slábnutím kognitivních funkcí je klinicky problematická. Ve studii s více než 300 účastníky, kteří byli poprvé vyšetřeni kognitivně a TCS mezi 50-65 lety a opět po 5 letech, bylo zjištěno, že u osob s kognitivním výkonem pod 10. percentilem souboru při druhém vyšetření byla při prvním vyšetření přítomna širší třetí komora mozková. Autoři proto usuzují, že nález rozšířené třetí komory může odrážet klinicky němou neuronovou ztrátu s opožděnou manifestací v kognitivním poklesu v dalších letech (Wollenweber et al. 2011).

2.5.7. Hyperkinetická porucha

Opakované studie s TCS u dětských pacientů s hyperkinetickou poruchou ukázaly, že u pacientů se nachází častěji než u kontrolního souboru hyperechogenita SN korelující s poruchou pozornosti, hyperaktivitou a impulzivitou (Krauel et al. 2010). U dětí je fyziologicky přítomna hyperechogenita SN v prvních letech života, s dalším vývojem však postupně ustupuje a po 10. roce je její výskyt srovnatelný s dospělou populací (Iova et al. 2004). Ve studii však nález hyperechogenity SN nekoreloval s věkem a proto byl považován za známku perzistující alterace dopaminového metabolismu (Krauel et al. 2010).

2.5.8. Dětský autismus

Ve studii s více než 1000 předčasně narozenými novorozenci bylo v dlouhodobé prospektivní studii zjištěno, že rozšíření komor zjištěné pomocí TCS v prvních týdnech života silně koreluje s pravděpodobností rozvoje onemocnění autistického spektra v pozdějším věku (Movsas et al. 2013). V detailnější studii s TCS za pomoci lineární sondy a užití vyšších frekvencí (7,5 MHz) bylo zjištěno u dětí z autistického spektra v oblasti horního spánkového závitu rozšíření subarachnoidálního prostoru a kortikální dysplázie (Bradstreet et al. 2014).

3. Vlastní práce

3.1. Cíl

Hlavním cílem práce bylo zjistit, zda se u pacientů s panickou poruchou vyskytují při transkraniálním sonografickém vyšetření změny echogenity rafeální zóny a zda tyto změny souvisí se závažností poruchy, jejím průběhem či léčbou. Vedlejším cílem bylo stanovit obdobné změny v případě echogenity substantia nigra.

3.2. Hypotézy

Echogenita rafeální zóny mozkového kmene

Hypotéza I: Echogenita rafeální zóny v souboru pacientů a kontrol

- Nulová hypotéza: Echogenita RZ mozkového kmene v souboru pacientů a kontrol je shodná.
- Alternativní hypotéza: Echogenita RZ mozkového kmene je v souboru pacientů odlišná než v souboru zdravých kontrol.

Hypotéza II: Echogenita rafeální zóny ve vztahu k závažnosti a průběhu onemocnění

- Nulová hypotéza: Echogenita RZ mozkového kmene v souboru pacientů nesouvisí se závažností onemocnění popsanou definovanými škálami, s délkou jeho trvání, s dávkami podávaných antidepresiv ani s trváním léčby antidepresivy od jejího zahájení do současnosti.
- Alternativní hypotéza: Závažnost onemocnění, délka jeho trvání, dávky podávaných antidepresiv a doba od zahájení léčby antidepresivy jsou spojeny se změnami echogenity RZ mozkového kmene.

Východiska: studie s TCS opakovaně prokázaly sníženou echogenitu RZ u pacientů s depresivními poruchami, které ve své převaze nesouvisely se závažností a průběhem nemoci (Becker et al. 1994, Becker et al. 1995, Walter et al. 2007a, Budisic et al. 2010, Ghourchian et al. 2014). Zapojení a aktivita rafeálních jader, které jsou hlavním zdrojem serotonergní inervace pro ostatní oblasti mozku (Dahlstrom a Fuxe 1964), jsou součástí klíčových neuroanatomických hypotéz jak depresivní poruchy (Coppen 1967) tak poruchy panické (Gorman et al. 1989, Gorman et al. 2000, Dresler et al. 2013), přestože přesná úloha serotonergní transmise v etiopatogenezi PP je méně jasná než v případě deprese (přehled viz Maron a Shlik 2006).

Echogenita substantia nigra

Hypotéza III: Echogenita substantia nigra v souboru pacientů a kontrol

- Nulová hypotéza: Echogenita SN v souboru pacientů a kontrol je shodná.
- Alternativní hypotéza: Echogenita SN je odlišná v souboru pacientů a v souboru zdravých kontrol.

Hypotéza IV: Echogenita substantia nigra ve vztahu k závažnosti a průběhu onemocnění

- Nulová hypotéza: Echogenita SN v souboru pacientů nesouvisí se závažností onemocnění popsanou definovanými škálami, s délkou jeho trvání, s dávkami podávaných antidepresiv ani s trváním léčby antidepresivy od jejího zahájení do současnosti.
- Alternativní hypotéza: Závažnost onemocnění, délka jeho trvání, dávky podávaných antidepresiv a doba od zahájení léčby antidepresivy jsou spojeny se změnami echogenity SN mozkového kmene.

Východiska: Mimo nálezu hypoechogenit RZ byla u depresivních stavů dále popsána zvýšená echogenita SN (Walter et al. 2007b, Hoepfner et al. 2009), která se vyskytuje u 90 % pacientů s PCh a je považována za marker nigrostriatálního poškození (Berg et al. 2005). To je v souladu s neurobiologickými hypotézami depresivní poruchy, které předpokládají účast dopaminergního systému (Dunlop a Nemeroff 2007, Krishnan a Nestler 2010). V případě PP byla dosud dopaminergním změnám věnována jen minimální pozornost a pouze ojedinělá studie Marona a kol. zjistila odlišnou dostupnost striatálního dopaminového transportéru u pacientek s PP v rozvinuté fázi onemocnění a u pacientek s PP v remisi (Maron et al. 2010b).

3.3. Metodika

3.3.1. Soubor

Soubor tvořilo 30 pacientů léčených na Oddělení psychiatrickém Fakultní nemocnice Ostrava v letech 2011-2013, kteří byli přijati k ústavní léčbě pro panickou poruchu, a 30 zdravých osob z řad studentů bakalářských nelékařských programů Lékařské fakulty Ostravské univerzity v Ostravě (prezenční i distanční studium).

Zařazovacími kritérii pacientů bylo izolované onemocnění panickou poruchou s agorafobií či bez agorafobie, jejíž diagnóza byla stanovena na základě kritérií Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch, 4. revidovaného vydání (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association 2000). Diagnóza byla stanovována

jediným lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru (P.Š.) a byla ověřena za pomoci dotazníku M.I.N.I. (The Mini-International Neuropsychiatric Interview), verze 5.0.0 (Sheehan et al. 1998). Věk pacientů pro zařazení do studie byl 18-65 let.

Vylučovacími kritérii pro zařazení pacientů do studie byla přítomnost jakékoliv jiné duševní nemoci, a to v současnosti i minulosti. K vyloučení jiné duševní nemoci byl použit dotazník M.I.N.I., pro vyloučení deprese byla dále použita kritéria velké depresivní poruchy dle DSM-IV-TR. V případě, že pacient nesplňoval výše uvedená kritéria deprese, dosažená skóre ve škálách depresivních příznaků již pro zařazení pacientů nebyla brána v potaz, protože řada jejich položek odráží klinické příznaky úzkosti. Vylučovacími kritérii byla rovněž známá současná či minulá neurologická onemocnění s výjimkou neurogení tetanie. Zařazení nebyli pacienti užívající jakékoliv léky ze skupiny antipsychotik, pro něž není dostatek informací o vlivu na echogenitu substantia nigra.

Při zařazování pacientů do studie nehrála roli délka onemocnění, jeho léčba antidepressivy a její délka ani přítomnost jiných somatických onemocnění a užívání jiných léčivých přípravků. Přehled zařazovacích a vylučovacích kritérií v souboru pacientů zobrazuje tabulka 6:

Tabulka 6: Zařazovací a vylučovací kritéria v souboru pacientů

<p><i>Zařazovací kritéria pacienti:</i></p> <ul style="list-style-type: none">▪ diagnóza panické poruchy bez agorafobie či s agorafobií dle DSM-IV-TR ověřená dotazníkem M.I.N.I.▪ věk 18 - 65 let▪ souhlas se zařazením do studie vyjádřený podpisem informovaného souhlasu <p><i>Vylučovací kritéria pacienti:</i></p> <ul style="list-style-type: none">▪ velká depresivní porucha dle kritérií DSM-IV-TR▪ současné či minulé duševní onemocnění ověřené dotazníkem M.I.N.I.▪ pacientem udávané neurologické onemocnění s výjimkou „neurogení tetanie“▪ užívání léků ze skupiny antipsychotik

Kritérii pro zařazení zdravých dobrovolníků do výzkumu bylo shodné pohlaví a věk \pm 3 roky ve vztahu ke konkrétnímu pacientovi. Dobrovolníci byli vybíráni ze seznamu studentů prezenčního či kombinovaného studia nelékařských oborů lékařské fakulty, kteří souhlasili se zařazením na seznam čekatelů jako případné kontrolní subjekty a

uvedli své pohlaví, ročník narození a elektronický kontakt. Jména čekatelů nebyla zaznamenávána. Vybírán byl vždy první dobrovolník na seznamu, který splňoval výše uvedená kritéria.

Vylučovacími kritérii pro zařazení zdravých dobrovolníků do studie byla přítomnost jakékoliv duševní či nervové choroby v osobní anamnéze stejně jako duševní choroba v rodinné anamnéze u příbuzných prvního stupně (rodič, sourozenec, dítě). K vyloučení stávající duševní nemoci bylo použito interview M.I.N.I.

Všichni účastníci studie souhlasili se svým zařazením bez nároku na honorář. Zařazovací a vylučovací kritéria v souboru kontrolních subjektů zobrazuje tabulka 7.

Tabulka 7: Zařazovací a vylučovací kritéria v souboru kontrolních subjektů

Zařazovací kritéria kontrolní subjekty:

- shodné pohlaví a věk ± 3 roky
- věk 18 - 65 let
- souhlas se zařazením do studie vyjádřený podpisem informovaného souhlasu

Vylučovací kritéria kontrolní subjekty:

- současné či minulé duševní onemocnění ověřené dotazníkem M.I.N.I.
- pacientem udávané neurologické onemocnění v osobní anamnéze
- pacientem udávané duševní onemocnění u příbuzných I. stupně

3.3.2. Klinické psychiatrické vyšetření a posuzovací stupnice

Pacienti i zdraví dobrovolníci byli vyšetřeni jediným lékařem se specializovanou způsobilostí v psychiatrii, který je trénován při používání psychometrických škál (P.Š.). Přítomnost a nepřítomnost duševních poruch byla stanovena výše uvedeným postupem (viz Soubor).

Ve skupině pacientů i zdravých dobrovolníků bylo provedeno vyšetření Beckovou sebesposuzovací škálou deprese (BDI-II) (Preiss a Vacir 1999) a Beckovou sebesposuzovací škálou úzkosti (BAI) (Beck et al. 1988).

U pacientů bylo dále provedeno vyšetření Hamiltonovou škálou deprese (HAMD) (Hamilton 1960) a Hamiltonovou škálou úzkosti (HAMA) (Hamilton 1959). Závažnost onemocnění byla hodnocena škálou Globální klinický dojem (CGI) (Guy 1976) a Panic disorder severity scale (PDSS) (Shear et al. 1997). Přítomnost disociativních příznaků u pacientů byla hodnocena Škálou disociativních zkušeností (DES) (Ptacek et al. 2006) a

pomocí Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20) (Nijenhuis et al. 1996), míra funkčního postižení pomocí Sheehan disability scale (SDS) (Sheehan 1983).

U pacientů i kontrol byly registrovány pohlaví a věk, u pacientů pak věk nástupu PP, její trvání, délka léčby od prvního podání antidepresiv, přítomnost agorafobie a její délka trvání, stávající farmakologická léčba vyjádřená ekvivalentem denní dávky paroxetinu a ekvivalentem denní dávky diazepamu.

3.3.3. Ultrasonografické vyšetření

Ultrazvukové vyšetření RZ a SN bylo u všech subjektů provedeno z levé i pravé strany přes temporální kostní okno v axiální rovině na úrovni mesencefalu. Použit byl ultrazvukový systém MyLab™ Twice (Esaote S.p.A., Janov, Itálie) s 2.5 MHz sektorovou sondou (PA240). Nastavení parametrů přístroje bylo následující: hloubka zobrazení 16 cm, dynamický rozsah "7" (50 dB), frekvence 1 – 4 MHz, penetrace "high", enhancement "3", denzita "2", view "9", persistence "7", dynamická komprese "0", gain "26 %", gray map "0", S view "off", 2 fokusy v hloubce 5 cm a 10 cm, mechanický index "0,9", tkáňové indexy TIS "1.0", TIB "1.0", TIC "2.1". Subjekty s nedostatečně prostupným temporálním oknem byly ze studie vyřazeny.

Vyšetření bylo prováděno jedinou sonografistkou (M.J.) se zkušeností při zobrazování vybraných struktur, která byla zaslepená vůči příslušnosti vyšetřovaných subjektů do souboru pacientů či kontrol. Každé vyšetření bylo uchováno v podobě videozáznamu a v případě hraničního nálezu bylo postoupeno k druhému hodnocení školícímu pracovníkovi TCS (D.Š.). Odlišná echogenita v případě hraničních nálezů byla klasifikována pouze v případě shody obou sonografistů.

V případě RZ byla posuzována intenzita echosignálu v porovnání s nucleus ruber a úplnost linie RZ. Hodnocení probíhalo na dvoustupňové škále: 0 = normální echogenní obraz (dále RZ0), 1 = snížená echogenita až úplná anechogenita nebo přerušení linie RZ (dále RZ-). Vyšetření SN probíhalo na statickém obraze po jeho zvětšení a ohraničení ipsilaterální SN, jejíž plocha byla následně planimetricky stanovena (Walter 2013). V souladu s doporučeními byl považován za mírně hyperechogenní obraz SN v rozmezí 76. – 90. percentilu velikosti SN u zdravé populace a za výrazně hyperechogenní velikost SN nad 90. percentilem zdravé populace (Walter et al. 2007b). Hodnocení bylo provedeno rovněž dvoustupňově: 0 = normální velikost do 0,24 cm² (dále SN0), 1 = mírná či výrazná echogenita 0,24 cm² a více (dále SN+) (Walter a Školoudík 2014).

3.3.4. Statistická analýza

Pro zpracování byl použit statistický program Prism version 5.0 (Graph-Pad PRISM version 5.0; <http://www.graphpad.com/prism/prism.htm>) a SPSS 17.0 (2008). Pro porovnání počtu subjektů zastoupených v jednotlivých kategoriích nálezů byl použit χ^2 -test shody, v případě nesplnění kritéria pro jeho použití (počet subjektů 5 a méně) byl použit Fisherův exaktní test. K porovnání dosažených skóre byl použit t-test se shodným rozptylem či nerovností rozptylů, resp. Mann Whitney test. Výsledky statistických testů byly hodnoceny na hladině významnosti 5 %.

3.3.5. Postup

Na oddělení psychiatrické FN Ostrava jsou pacienti přijímáni k ústavní léčbě na základě objednání či bezprostředně. V obou případech jsou vybaveni doporučením k hospitalizaci, které zpracovává odesílající psychiatr a v němž je stanovena diagnóza dle MKN-10. V případě diagnózy panické poruchy či agorafobie s panickými atakami v doporučení byl pacient při přijetí na oddělení vyšetřen examínátorem (P.Š.). Pokud byla stanovena diagnóza panická porucha s agorafobií či bez agorafobie dle DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2000) byl pacientům nabídnut vstup do studie.

Vyslovil-li pacient souhlas se zařazením do studie, podepsal následně informovaný souhlas a v průběhu dvou dnů u něj byla provedena všechna vyšetření posuzovacími stupnicemi a nejpozději do 7 dnů ultrazvukové vyšetření.

Následně byl v seznamu zdravých čekatelů vybrán nejbližší subjekt, jenž odpovídal pohlavím a věkem ± 3 roky, a požádán prostřednictvím emailu o souhlas se zařazením do studie a o telefonický rozhovor s examínátorem. V emailovém oslovení byla vybraná osoba upozorněna, že předchozí souhlas s možným zařazením není nikterak závazný a na žádost nemusí osoba reflektovat. V případě odmítnutí byl vyhledán další nejbližší odpovídající subjekt na seznamu. V případě neobdržení odpovědi do 7 dnů byla osoba oslovena podruhé. Pokud nepřišla odpověď do dalších 7 dnů, byla osoba ze seznamu vyřazena a nahrazena nejbližší další. Pokud oslovený subjekt souhlasil se zařazením do studie, byl domluven termín vyšetření, v jehož průběhu byly realizovány všechny posuzovací stupnice stejně jako ultrazvukové vyšetření. Požadavkem byla realizace vyšetření kontrolní osoby do 3 měsíců od zařazení pacienta do studie.

Z důvodu zaslepení sonografistky (M.J.) vůči příslušnosti vyšetřovaného do skupiny pacientů či kontrol byli všichni vyšetřovaní vybaveni uniformní papírovou žádankou,

v níž jméno pacienta nahrazovalo náhodně přidělené číslo v rozmezí od 0 do 1.000.000. Pacientům byl před TCS rovněž odstraněn identifikační náramek a byli instruováni, aby při vyšetření neposkytovali jakékoliv informace o svém zdravotním stavu.

3.3.6. Etické principy

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Ostrava a proběhla v souladu s poslední verzí Helsinské deklarace a Zásadami pro dobrou praxi (EMEA, 2002). Všichni pacienti i zdraví dobrovolníci podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie. Zdraví dobrovolníci z řad studentů Lékařské fakulty Ostravské univerzity nepatřili do studijní skupiny přímo vyučované examínátorem (P.Š.).

3.4. Výsledky

3.4.1. Soubory (tabulka 8)

V rámci výzkumného projektu bylo celkově vyšetřeno 42 pacientů s doporučující diagnózou panická porucha nebo agorafobie s panickými atakami, z toho 1 pacient nespĺňoval kritéria panické poruchy dle DSM-IV-TR, 5 pacientů nemohlo být do výzkumu zařazeno pro současnou přítomnost depresivní poruchy a 36 kritéria pro zařazení do studie splňovalo. Celkově 30 pacientů vyslovilo se svou účastí souhlas a bylo do studie zařazeno. Soubor pacientů tak tvořilo 19 žen a 11 mužů, jejichž průměrný věk byl $37,5 \pm 8,2$ roků. Průměrný věk žen činil $37,7 \pm 8,7$ roků, průměrný věk mužů $37,0 \pm 7,8$ roků.

Kontrolní soubor tvořil stejný poměr žen a mužů, věkový průměr kontrolního souboru byl $37,5 \pm 7,7$ roků, v případě žen $37,8 \pm 8,2$, v případě mužů $36,9 \pm 7,2$ roků. Osloveno bylo celkem 43 subjektů na čekatecké listině, 12 z nich na oslovení nereagovalo či účast ve studii odmítlo, 1 kontrolní subjekt musel být ze studie vyřazen vzhledem k neprostupnosti temporálního okna pro ultrazvukové zobrazení a nahrazen subjektem jiným.

Soubor pacientů a soubor kontrol se jako celek, v podskupině mužů ani v podskupině žen statisticky významně nelišily v parametru věku ($p = 0,987$, $p = 0,978$, $p = 0,970$, dvouvýběrové t-testy s rovností rozptylů).

Průměrné skóre BAI bylo ve skupině pacientů $26,8 \pm 11,9$, ve skupině kontrol činilo $4,1 \pm 4,5$ a rozdíl obou skupin byl statisticky významný ($p < 0,001$, dvouvýběrový t-test s nerovností rozptylů). Skóre BDI-II činilo ve skupině pacientů průměrně $14,0 \pm 8,1$, ve

skupině kontrol $3,4 \pm 3,6$ a rozdíl byl rovněž statisticky signifikantní ($p < 0,001$, dvouvýběrový t-test s nerovností rozptylů).

3.4.2. Vyšetření echogenity rafeální zóny

Echogenita rafeální zóny v souboru pacientů a kontrol (tabulka 8)

V 60členném souboru pacientů a kontrol bylo celkem 25 RZ- subjektů, z toho 18 pacientů a 7 kontrol, takže zastoupení RZ- subjektů bylo vyšší mezi pacienty (60,0 %) než mezi kontrolami (23,3 %) ($p = 0,004$, χ -kvadrátový test shody).

Mezi všemi RZ- subjekty bylo 11 mužů (44,0 %) a 14 žen (56,0 %), kdežto mezi všemi 35 RZ0 subjekty bylo 11 mužů (31,4 %) a 24 žen (68,6 %). Odlišné zastoupení mužů a žen ve skupinách RZ- a RZ0 však nebylo statisticky signifikantní ($p = 0,319$, χ -kvadrátový test shody).

V obou souborech pacientů a kontrol dohromady byl věkový průměr RZ0 subjektů $39,1 \pm 7,8$, v případě RZ- subjektů $35,8 \pm 7,9$ roků a rozdíl nedosahoval statistické významnosti ($p = 0,115$, t-test se shodným rozptylem).

Tabulka 8: Charakteristika a nálezy v souboru pacientů a kontrol.

	Pacienti	Kontroly	Signifikance
Počet všech účastníků/žen	30/19	30/19	NS
Věk všech účastníků	$37,5 \pm 8,2$	$37,5 \pm 7,7$	NS
Věk žen	$37,7 \pm 8,7$	$37,8 \pm 8,2$	NS
Věk mužů	$37,0 \pm 7,8$	$36,9 \pm 7,2$	NS
BAI	$26,8 \pm 11,9$	$4,1 \pm 4,5$	$p < 0,001$
BDI-II	$14,0 \pm 8,1$	$3,4 \pm 3,6$	$p < 0,001$
Snížená echogenita RZ (%)	18 (60,0 %)	7 (23,3 %)	$p = 0,004$

Beckova sebesuzovací škála deprese (BDI-II), Beckova sebesuzovací škála úzkosti (BAI), rafeální zóna (RZ).

Echogenita rafeální zóny v souboru pacientů (tabulka 9)

Průměrný věk RZ0 pacientů byl $38,8 \pm 7,9$, RZ- pacientů $36,6 \pm 8,6$ rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,468$, t-test se shodným rozptylem). Podobně se nelišil ($p = 0,111$, t-test se shodným rozptylem) věk kontrol RZ0 ($39,2 \pm 8,0$) a věk kontrol RZ- ($33,9 \pm 5,7$).

Skupina pacientů RZ0 a RZ- se nelišila ve výsledcích posuzovacích stupnic popisujících závažnost stavu CGI a PDSS, míru úzkostných příznaků HAMA a BAI, míru depresivních příznaků HAMD a BDI-II, míru disociace DES a SDQ-20 či míru funkčního postižení SDS.

Pacienti RZ0 měli průměrné trvání nemoci od první PA $6,2 \pm 4,0$ roku, zatímco pacienti RZ- $3,6 \pm 5,2$ roku, což byl statisticky významný rozdíl ($p = 0,013$, Mann Whitney test). Obě skupiny se však nelišily ve věku nástupu onemocnění ($32,7 \pm 8,6$ roků; $32,9 \pm 9,2$ roků; $p = 0,935$, t-test se shodným rozptylem) ani v délce léčby od prvního podání antidepresiva do současnosti ($3,2 \pm 3,8$ roků; $1,2 \pm 1,8$ roků; $p = 0,121$, t-test s nerovností rozptylů).

Echogenita rafeální zóny a agorafobie (tabulka 9)

Agorafobie byla zjištěna u 10 z 12 RZ0 pacientů (83,3 %) a se stejnou frekvencí u 15 z 18 RZ- pacientů (83,3 %). Trvání agorafobie však podobně jako trvání PP bylo delší u pacientů RZ0, a sice $7,8 \pm 6,8$ roků, než u pacientů RZ-, kde činilo $2,5 \pm 3,6$ roků ($p = 0,044$, t-test s nerovností rozptylů). Ve skupině pacientů RZ0 ve 3 případech agorafobie předcházela rozvoj PA, ve 4 případech provázela rozvoj PA a ve 3 případech rozvoj PA následovala. Ve skupině pacientů RZ- ve 3 případech z 15 agorafobie rozvoj PA předcházela, v 5 případech doprovázela a v 7 případech následovala. Tyto rozdíly nebyly statisticky významné ($p = 0,674$, Fisherův exaktní test).

Echogenita rafeální zóny a léčba pacientů (tabulka 9, 10)

Ve skupině 30 pacientů užívali všichni jedinci v době vyšetření a minimálně čtyři týdny před ním antidepresiva. Antidepresiva byla užívána v monoterapii či kombinaci, nejčastěji byla používána antidepresiva ze skupiny SSRI (celkem u 24 pacientů, 9 RZ0, 15 RZ-), dále pak venlafaxin (celkem u 3 pacientů, 2 RZ0, 1 RZ-), agomelatin (celkem u 3 pacientů, 1 RZ0, 2 RZ-), mirtazapin (celkem u 2 pacientů RZ0) a trazodon (u 1 pacienta RZ0). Průměrná denní dávka antidepresiv činila při převedení na ekvivalentní dávky paroxetinu ve skupině RZ0 $28,9 \pm 7,5$ mg/den, ve skupině RZ- pak $20,6 \pm 10,0$ mg/den. Tento výsledek byl statisticky významný ($p = 0,025$, nepárový t-test s rovností rozptylů).

Benzodiazepiny užívalo v době vyšetření celkem 19 pacientů, 6 ve skupině RZ0 (50,0 %) a 13 ve skupině RZ- (72,2 %). Tento rozdíl nebyl signifikantní ($p = 0,216$, χ -kvadrátový test shody). V 18 případech byla užívána monoterapie, v jednom případě pacient užíval kombinaci dvou benzodiazepinů. Nejčastěji byl užíván alprazolam (11 pacientů, 3 RZ0 a 8 RZ-), klonazepam (6 pacientů, 2 RZ0 a 4 RZ-), bromazepam (2

pacienti RZ-) a tofisopam (1 pacient RZ-). Při převedení na ekvivalentní dávky diazepamem byla průměrná denní dávka diazepamem ve skupině RZ0 $2,7 \pm 3,9$ mg/den, ve skupině RZ- potom $5,1 \pm 4,6$ mg/den. Tento rozdíl nedosahoval statistické významnosti ($p = 0,174$, t-test s rovností rozptylů).

Tabulka 9: Srovnání nálezů u pacientů s normální echogenitou rafeální zóny (RZ0) a sníženou echogenitou rafeální zóny (RZ-).

	Pacienti RZ0	Pacienti RZ-	Signifikance
Věk pacienta (roky)	$38,8 \pm 7,9$	$36,6 \pm 8,6$	NS
Věk první ataky (roky)	$32,7 \pm 8,6$	$32,9 \pm 9,2$	NS
Trvání nemoci (roky)	$6,2 \pm 4,0$	$3,6 \pm 5,2$	$p = 0,013$
Doba od 1. podání AD (roky)	$3,2 \pm 3,8$	$1,2 \pm 1,8$	NS
Dávka AD (mg paroxetinu)	$28,9 \pm 7,5$	$20,6 \pm 10,0$	$p = 0,025$
Dávka BZD (mg diazepamem)	$2,7 \pm 3,9$	$5,1 \pm 4,6$	NS
Přítomnost agorafobie (%)	83,3 %	83,3 %	NS
Trvání agorafobie (roky)	$7,8 \pm 6,8$	$2,5 \pm 3,6$	$p = 0,044$
CGI	$5,1 \pm 1,1$	$4,8 \pm 1,3$	NS
PDSS	$14,0 \pm 4,1$	$13,1 \pm 4,1$	NS
HAMA	$19,0 \pm 7,0$	$17,3 \pm 4,7$	NS
BAI	$28,4 \pm 13,7$	$25,7 \pm 10,9$	NS
HAMD	$13,5 \pm 5,0$	$13,4 \pm 5,0$	NS
BDI-II	$14,1 \pm 8,4$	$13,9 \pm 8,0$	NS
DES	$4,7 \pm 3,6$	$9,9 \pm 11,5$	NS
SDQ-20	$24,4 \pm 3,9$	$24,2 \pm 4,5$	NS
SDS	$21,3 \pm 9,9$	$21,2 \pm 7,2$	NS

Antidepresiva (AD), benzodiazepiny (BZD), Beckova sebesuzovací škála deprese (BDI-II), Beckova sebesuzovací škála úzkosti (BAI), Hamiltonova škála deprese (HAMD), Hamiltonova škála úzkosti (HAMA), Globální klinický dojem (CGI), Panic disorder severity scale (PPSS), Škála disociativních zkušeností (DES), Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20), Sheehan disability scale (SDS).

Tabulka 10: Antidepresiva a anxiolytika užívaná ve skupině pacientů s normální echogenitou rafeální zóny (RZ0) a sníženou echogenitou rafeální zóny (RZ-)

	Celkem	Pacienti RZ0	Pacienti RZ-
SSRI	24	9	15
venlafaxin	3	2	1
agomelatin	3	1	2
mirtazapin	2	2	0
trazodon	1	1	0
alprazolam	11	3	8
klonazepam	6	2	4
bromazepam	2	0	2
tofisopam	1	0	1

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

3.4.3. Vyšetření echogenity substantia nigra

Echogenita substantia nigra v souboru pacientů a kontrol

V 60členném souboru pacientů a kontrol byla celkem u 59 subjektů stanovena echogenita SN, u jedné pacientky byla stanovena jen echogenita RZ, ale nikoliv SN. Zjištěno bylo 6 SN+ subjektů (10,2 %), z toho 5 v souboru pacientů (17,2 % pacientů) a 1 v souboru kontrol (3,3 % kontrol), mezi oběma soubory nebylo zastoupení SN+ signifikantně rozdílné ($p = 0,103$, Fisherův exaktní test).

Jednalo se o 3 pacienty mužského pohlaví (13,6 % mužů) a 3 ženy (8,1 % žen), z toho 2 pacientky a 1 účastnice z kontrolního souboru. Odlišné zastoupení mužů a žen ve skupinách SN0 (pacienti + kontroly) a SN+ (pacienti + kontroly) nebylo zjištěno ($p = 0,661$, Fisherův exaktní test).

Průměrný věk všech SN0 subjektů byl $37,7 \pm 8,2$, SN+ subjektů $36,3 \pm 3,6$ a rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,483$, dvovýběrový t-test s nerovností rozptylů).

Echogenita substantia nigra v souboru pacientů (tabulka 11)

Průměrný věk SN0 pacientů byl $37,3 \pm 8,8$, věk SN+ pacientů byl $36,0 \pm 3,9$ a rozdíl nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,745$, dvovýběrový t-test s rovností rozptylů).

Podobně jako v případě vyšetření echogenity RZ se skupiny pacientů SN0 a SN+ nelišily ve výsledcích psychometrických škál popisujících závažnost stavu CGI a PDSS, míru úzkostných příznaků HAMA a BAI, míru disociace DES a SDQ-20 či míru

funkčního postižení SDS. Především se však skupiny SN0 a SN+ nelišily ve skóre depresivních příznaků podle BDI-II ani podle HAMD.

Délka trvání PP byla ve skupině SN0 $4,6 \pm 4,7$ roků, ve skupině SN+ to bylo $4,8 \pm 6,9$, rozdíl nebyl signifikantní ($p = 0,931$, dvouvýběrový t-test s rovností rozptylů). Byl ale zjištěn trend ($p = 0,055$, Mann Whitney test) ke kratšímu trvání léčby PP ve skupině pacientů SN+, kde její délka činila $0,2 \pm 0,4$ roků, oproti skupině SN0 s délkou léčby $2,3 \pm 3,1$ roků.

Echogenita substantia nigra a léčba (tabulka 11)

Skupina SN0 pacientů užívala nejméně 4 týdny před a v době vyšetření dávku antidepresiv odpovídající ekvivalentu paroxetinu $24,2 \pm 9,6$ mg/den, skupina SN+ pacientů $24,0 \pm 11,4$ mg/den. V případě benzodiazepinů pak skupina SN0 pacientů užívala denní dávky ekvivalentní $3,5 \pm 4,2$ mg/den diazepam, skupina SN+ pacientů $7,0 \pm 5,4$ mg/den diazepam. Ani v případě antidepresiv ($p = 0,961$, dvouvýběrový t-test s rovností rozptylů) ani v případě benzodiazepinů však rozdíly nebyly statisticky významné ($p = 0,124$, dvouvýběrový t-test s rovností rozptylů).

Tabulka 11: Srovnání nálezů u pacientů s normální echogenitou substantia nigra (SN0) a zvýšenou echogenitou substantia nigra (SN+).

	Pacienti SN0	Pacienti SN+	Signifikance
Věk pacienta (roky)	37,3 ± 8,8	36,0 ± 3,9	NS
Trvání nemoci (roky)	4,6 ± 4,7	4,8 ± 6,9	NS
Doba od 1. podání AD (roky)	2,3 ± 3,1	0,2 ± 0,4	p = 0,055
Dávka AD (mg paroxetinu)	24,2 ± 9,6	24,0 ± 11,4	NS
Dávka BZD (mg diazepam)	3,5 ± 4,2	7,0 ± 5,4	NS
CGI	5,0 ± 1,2	4,6 ± 1,1	NS
PDSS	13,7 ± 4,3	12,0 ± 3,1	NS
HAMA	17,8 ± 6,2	18,4 ± 3,1	NS
BAI	28,0 ± 12,5	24,6 ± 5,8	NS
HAMD	12,8 ± 4,8	15,2 ± 4,8	NS
BDI-II	14,5 ± 8,1	10,6 ± 8,4	NS
DES	8,5 ± 10,3	4,9 ± 4,7	NS
SDQ-20	24,4 ± 4,4	23,4 ± 4,0	NS
SDS	21,9 ± 8,6	18,6 ± 6,9	NS

Antidepresiva (AD), benzodiazepiny (BZD), Beckova sebesuzovací škála deprese (BDI-II), Beckova sebesuzovací škála úzkosti (BAI), Hamiltonova škála deprese (HAMD), Hamiltonova škála úzkosti (HAMA), Globální klinický dojem (CGI), Panic disorder severity scale (PDSS), Škála disociativních zkušeností (DES), Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20), Sheehan disability scale (SDS).

Echogenita substantia nigra ve vztahu k echogenitě rafeální zóny

V 17členné skupině pacientů RZ-, u nichž byla současně stanovena echogenita SN, byla ve 4 případech zjištěna SN+ (22,5 %), ve 12členné skupině RZ0 pak jen v 1 případě SN+ (8,3 %). Ve skupině kontrol byla SN+ zjištěna pouze u 1 subjektu RZ0. Vyšší procentuální zastoupení SN+ pacientů ve skupině RZ0 nebylo statisticky signifikantní (p = 0,370, Fisherův exaktní test).

3.5. Diskuze

3.5.1. Technika sonografie

Sonografická technika a organizace provedení vyšetření jsou klíčové pro validitu výsledků. V naší práci byl dodržen požadavek na provedení všech vyšetření stejným sonografistou, protože některé způsoby hodnocení, např. porovnání intenzity echosignálu RZ, mají vysokou míru subjektivity hodnocení (Behnke a Becker 2002). Pro ještě větší objektivitu by mohlo každé hodnocení probíhat dvěma nezávislými sonografisty, kteří však nebyli po celou dobu realizace studie ve FN Ostrava k dispozici, nicméně v případě hraničních nálezů bylo z videozáznamu provedeno druhé hodnocení školícím pracovníkem TCS (D.Š.).

Vzhledem k nižšímu počtu účastníků byly pro hodnocení RZ zvoleny také jednodušší kritéria, a sice dvoustupňová škála, zatímco některé starší práce využívaly tři až čtyřstupňového hodnocení, kde byla nižší echogenita RZ diferencována do dvou stupňů – úplné anechogenity a hypoechogenity (Becker et al. 1994, Becker et al. 1995, Steele et al. 2005, Walter et al. 2007a, Budisic et al. 2010, Krogias et al. 2011). Dvoustupňové hodnocení však odpovídá publikovaným doporučením (Mijajlovic 2010) a využívají je některé novější studie (Ghourchian et al. 2014). Rovněž stanovení SN odpovídalo doporučeným postupům (Walter et al. 2007c) a využívalo planimetrického hodnocení, kde za hyperechogenní byla považována plocha SN odpovídající 76. a vyššímu percentilu u zdravé populace na stanoveném přístroji při standardním nastavení (Berg et al. 2008).

Dalším důležitým faktorem správného hodnocení nálezu je prostupnost temporálního okna pro ultrazvukové vlnění, které bývá nedostatečné u 5-10 % příslušníků kavkazské rasy (Školoudík a Walter 2010). V našem případě bylo nutné vyřadit pro špatnou propustnost temporálního okna pouze 1 účastníka studie z řad kontrolních subjektů, což je pouze 1,6 %. Důvodem takto nízkého zachytu nevyšetřitelných jedinců může být mimo vlivu malých čísel, nižší věkový průměr vyšetřovaných pacientů, který se liší od pacientů vyšetřovaných pro poruchy pohybu např. u Parkinsonovy choroby, ale také zdokonalování sonografické techniky (Walter et al. 2007a).

3.5.2. Soubor pacientů a kontrol

Věkový průměr pacientů $37,5 \pm 8,2$ roků a podíl žen 63,3 % odpovídal věkovým průměrům a zastoupení žen a mužů v jiných studiích s PP (Simon et al. 2002, Batelaan et al. 2010, Diveky et al. 2012, Van Apeldoorn et al. 2013, Kircher et al. 2013).

Průměrná délka nemoci $4,6 \pm 4,9$ roků byla o něco kratší (Simon et al. 2002, Van Apeldoorn et al. 2013, Kircher et al. 2013). Důvodem kratšího trvání nemoci oproti zahraničním zdrojům může být organizace psychiatrické péče v ČR, kde neexistuje dostatečná nabídka plnohodnotných ambulantních služeb a služeb komunitních, zatímco ústavní péče je ekomicky dostupná. To vede k časnějšímu využívání ústavní léčby. Závažnost nemoci dle skóre BAI $26,8 \pm 11,9$, BDI-II $14,0 \pm 8,1$ a CGI $4,9 \pm 1,2$ odpovídalo hodnotám zjištěným ve studii s PP na jiném lůžkovém pracovišti v ČR (Diveky et al. 2012).

Ve studiích rafeální echogenity u pacientů s depresivními stavy byly poměry mužů a žen ve vzorcích většiny studií rovněž obdobné, průměrný věk pacientů však byl obecně o 10-15 let vyšší (Becker et al. 1994, Becker et al. 1995, Steele et al. 2005, Walter et al. 2007a, Budisic et al. 2010). Ve studii Ghourchiana a kol. pak bylo vyšší zastoupení mužů a obdobný věk pacientů jako v souboru s PP (Ghourchian et al. 2014). To mj. odpovídá časnějšímu nástupu panické poruchy ve srovnání s poruchami nálady (Kessler et al. 2005). Vliv může mít také průběh obou nemocí. Přestože jak panická porucha, tak depresivní stavy mají trend k recidivujícímu až chronifikujícímu průběhu (Goodwin et al. 2005, Richards 2011), podle naší klinické zkušenosti u pacientů s PP dochází po prvotních hospitalizacích k určité adaptaci na výskyt PA, jejich nižší katastrofizaci a větší toleranci, takže PA i při recidivujícím výskytu již další hospitalizace vyžadují méně často než depresivní poruchy. Jiným vysvětlením podle naší vlastní zkušenosti může být také odlišné diagnostické zařazení pacientů s panickou poruchou při opakovaných hospitalizacích, kdy dochází k rozvoji depresivních stavů.

Mezi pacienty s PP byla ve sledovaném vzorku zjištěna v 83,3 % rovněž agorafobie. To je výrazně vyšší výskyt než v populačních studiích (Skapinakis et al. 2011, Batelaan et al. 2010) a o něco vyšší výskyt než v terapeuticky zaměřených studiích (Simon et al. 2002, Van Apeldoorn et al. 2013). Důvodem může být opět soubor složený z hospitalizovaných pacientů. V ostatních studiích byla data získána ze vzorku ambulantních pacientů či obecné populace, přičemž pacienti s PP a agorafobií mají prokazatelně nepříznivější průběh nemoci (Kessler et al. 2006, Batelaan et al. 2010, Skapinakis et al. 2011), který může vyžadovat častější hospitalizace.

Subjekty z kontrolní skupiny měly ve shodě s kritérii prakticky totožnou věkovou strukturu jako soubor pacientů, vzhledem k požadavku na absenci duševní poruchy v osobní a rodinné anamnéze se však lišily ve skóre škál BAI a BDI-II.

3.5.3. Vyšetření echogenity rafeální zóny

Nález hypoechogenity rafeální zóny

V souboru pacientů byla zjištěna snížená echogenita RZ v 60 % případů, v souboru zdravých kontrol ve 23,3 %. Podle znalosti autorů výzkumu dosud nebyla provedena srovnatelná studie u pacientů s PP. Nález hypoechogenity RZ u PP odpovídá nálezům echogenity RZ u depresivních stavů.

V nejstarších studiích Beckera a kol. byla u pacientů s unipolární depresí zjištěna RZ- v 85,0 % oproti 0 % (Becker et al. 1994), resp. v 95 % oproti 27,5 % kontrol (Becker et al. 1995). Průměrné skóre echogenity RZ při čtyřstupňovém hodnocení bylo u depresivních pacientů signifikantně nižší (1.4 ± 0.6) proti zdravým dobrovolníkům (2.8 ± 0.5) (Becker et al. 1995).

Ve studii Steele a kol. byla zjištěna snížená echogenita RZ u 9 z 15 pacientů léčených pro unipolární depresi (60,0 %) a 5 ze 14 zdravých dobrovolníků (35,7 %) (Steele et al. 2005). Hodnocení probíhalo semikvantitativně s využitím 4 stupňů (Becker et al. 1995). Průměrné skóre echogenity (2,1 pacienti, 2,6 kontrolní skupina) se však signifikantně nelišily ($p = 0,37$). Průměrné skóre echogenity v kontrolním vzorku bylo přitom srovnatelné se studiemi Beckera a kol., avšak skóre ve vzorku pacientů bylo vyšší (Becker et al. 1994, Becker et al. 1995).

Ve studii Waltera a kol. byli vyšetřeni pacienti s první depresivní epizodou, s periodickou depresivní poruchou a depresivní poruchou přizpůsobení. RZ- byla prokázána napříč těmito diagnostickými kategoriemi (53,8 % vs. 8,0 % kontrol) a jednotlivé kategorie se mezi sebou v nálezů RZ- nelišily. Vyšší záchyt hypoechogenity ve starších studiích může podle autorů souviset se sonografickou technikou, která v průběhu 20 let výrazně zvýšila schopnost vizualizace mozkového parenchymu (Walter et al. 2007a). Tato interpretace je však v rozporu s nízkým až nulovým záchytem RZ- u zdravých dobrovolníků v těchto starších studiích. Rozdíly lze proto spíše přisuzovat vlivu malých čísel a event. subjektivním vlivům hodnocení, neboť minimálně v jedné z těchto starších prací byl soubor kontrol tvořen zaměstnanci instituce, v níž byla studie realizována (Becker et al. 1995).

Ve studii Hoepfner a kol. byly porovnávány pouze skupina pacientů s depresivní poruchou oproti skupině pacientů s depresivní poruchou přizpůsobení. Nález RZ- se u vyšetřovaných subjektů nelišil a vyskytoval se v 54 %, resp. 53 % (Hoepfner et al. 2009).

V dalším výzkumu rafeální echogenity u pacientů s depresivní epizodou zjistili Budisic a kol., že RZ- se nachází u 47 % pacientů s depresivní epizodou bez suicidálních myšlenek, 86 % pacientů se suicidálními myšlenkami, ale pouze u 15 % zdravých dobrovolníků. Mezi pacienty se suicidálními myšlenkami bylo navíc vyšší zastoupení pacientů s kompletně neviditelnou RZ (72 %) (Budisic et al. 2010).

Ve studii Krogiasa a kol. bylo vyšetřeno 36 pacientů s bipolární afektivní poruchou I. typu, z toho 14 se současnou depresivní epizodou, 8 se současnou epizodou manickou a 14 pacientů v remisi. RZ- byla zjištěna u 36,1 % pacientů a 20,0 % kontrolních subjektů, takže rozdíl nebyl statisticky signifikantní. Výskyt RZ- se nelišil napříč třemi podskupinami pacientů (Krogias et al. 2011).

V prozatím poslední studii Ghourchiana a kol. byl zjištěn významně vyšší výskyt RZ- u 36,7 % pacientů s depresivní poruchou ve srovnání s 10 % zdravými dobrovolníky (Ghourchian et al. 2014).

Nálezy echogenity RZ u pacientů s depresivními poruchami shrnuje tabulka 12.

Tabulka 12: Nálezy studií vyšetřujících echogenitu rafeální zóny u pacientů s unipolárními depresivními stavy

	Počet pacientů (N_p) a počet kontrol (N_k)	Pacienti RZ-	Kontroly RZ-	Signifikance
Becker et al. 1994	$N_p = 20, N_k = 20$	95 %	28 %	$p < 0,05$
Becker et al. 1995*	$N_p = 40, N_k = 40$	$1,4 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,5$	$p < 0,00001$
Steele et al. 2005*	$N_p = 15, N_k = 14$	$2,1 \pm 1,4$	$2,6 \pm 1,2$	NS
Walter et al. 2007a	$N_p = 52, N_k = 50$	54 %	8 %	$p < 0,00001$
Hoeppner et al. 2009**	$N_{p1} = 41; N_{p2} = 15$	54 %; 53 %	-	NS
Budisic et al. 2010	$N_p = 31, N_k = 40$	65 %	15 %	$p < 0,01$
Ghourchian et al. 2014	$N_p = 30, N_k = 30$	37 %	10 %	$p = 0,015$

N_p počet pacientů zařazených ve studii, N_k počet kontrolních subjektů zařazených ve studii, RZ- hypoechogenní rafeální zóna

* semikvantitativní hodnocení echogenity na čtyřstupňové škále (Becker et al. 1995)

** studie porovnávající nálezy u pacientů s depresivní epizodou a depresivní poruchou přízpusobení

Jedinou studií zabývající se ultrazvukovým zobrazením mozkového parenchymu ve skupině úzkostných poruch publikovali v roce 2013 Mavrogiorgou a kol. Na 31 pacientech s obsedantně kompulzivní poruchou zjistili trend ($p = 0,07$) k vyššímu zastoupení nálezu RZ- ve skupině pacientů, kde činila 32,3 % oproti zdravým kontrolám s 16,1 % pozitivních nálezů. Dále u 31,0 % pacientů zjistili hyperechogenitu nucleus caudatus, kterou zachytili pouze u 6,5 % kontrol, což byl signifikantní rozdíl. Nebyl zjištěn významný rozdíl v šířce třetí komory mozkové a echogenitě SN a nucleus lentiformis (Mavrogiorgou et al. 2013).

V našich výsledcích byl zjištěn poměrně vysoký záchyt RZ- u zdravých dobrovolníků (23,3 %). Ve většině ostatních výše uvedených studií byl nález RZ- nižší (0 – 20 %), větší zastoupení zdravých subjektů s nálezem RZ- bylo zjištěno jen ve studii Steele a kol. (35,7 %). Vzhledem k nižšímu počtu účastníků v každém ze souboru kontrol (20 – 55 subjektů) lze odlišné nálezy nejspíše spojovat s již zmíněným vlivem malých čísel a s variabilitou vyplývající ze subjektivity hodnocení a parametrů přístroje. Přesto však mezi pacienty a kontrolami byl v echogenitě RZ nalezen významný rozdíl.

Souvislost hypoechogenity rafeální zóny se závažností a průběhem nemoci

V případě PP nebyla mezi pacienty RZ0 a RZ- zjištěna odlišnost v zastoupení mužů a žen, ve věku pacientů, ve výsledcích psychometrických škál popisujících závažnost stavu ani v přítomnosti agorafobie. Pacienti RZ- však měli kratší trvání nemoci a užívali aktuálně nižší průměrnou dávku antidepresiv.

Také výše uvedené studie u pacientů s poruchami nálady či s OCD, podobně jako naše výsledky, neodhalily spojitost nálezu RZ- s věkem či pohlavím vyšetřovaných subjektů a většinou ani vztah k závažnosti klinického stavu; výjimky jsou popsány níže. Mimo studie Budisice a kol. nesledovaly tyto studie délku onemocnění (Budisic et al. 2010). Žádná z nich nesrovnávala dávky podávaných antidepresiv. Pouze v případě studie Waltera a kol. byla hodnocena následná odpověď na léčbu antidepresivy (viz níže), která však nebyla hodnocena v naší práci, a ve studii Hoepfner a kol. nebylo zjištěno rozdílné zastoupení pacientů s RZ- ve skupinách depresivních pacientů léčených a neléčených SSRI (Hoepfner et al. 2009).

Ve studii Waltera a kol. s několika podskupinami unipolárních depresivních stavů nebyl mezi depresivními jedinci s nálezem RZ- a RZ0 zjištěn rozdíl ve skóre depresivních příznaků dle Beckovy škály deprese, v pohlaví či ve věku. Pacienti RZ- však vykazovali nižší tíži depresivních příznaků ve škále HAMD ($p = 0,04$) a také nižší subscore retardace ve škále motorické agitace a retardace (MARS, Sobin et al. 1998).

Pacienti RZ- v této studii byli rovněž signifikantně častěji klasifikováni jako respondéři na antidepressiva ze skupiny SSRI či venlafaxin, zatímco pacienti RZ0 častěji jako non-respondéři. Autoři tento nálezn interpretují v kontextu obdobných starších studií tak, že RZ- nemá přímou souvislost se závažností deprese, ale spíše odráží patologické mechanismy podmiňující určité subtypy depresivních stavů charakterizované menší psychomotorickou retardací a lepší odpovědí na podávání SSRI (Walter et al. 2007a).

Ve studii Budisice a kol. se u pacientů se suicidiálními myšlenkami častěji nacházelo úplné vymizení RZ. Stupeň echogenity RZ při semikvantitativním hodnocení se stupni 1-4 (Becker et al. 1995) dále negativně koreloval s délkou onemocnění (opačný nálezn než v naší studii), počtem depresivních epizod a závažností stavu dle škály Škály depresivních příznaků podle Montgomery-Asbergové (MADRS, Montgomery a Asberg 1979) a CGI. Nikoliv však s věkem (Budisic et al. 2010).

Ve studii Krogiasa a kol. u depresivní podskupiny pacientů s bipolární afektivní poruchou (n = 14) bylo mezi RZ- subjekty zjištěno vyšší skóre depresivních příznaků dle HAMD i MADRS než mezi subjekty RZ0 (Krogias et al. 2011).

Nálezy hypoechogenity RZ převážně nezávislé na klinické závažnosti onemocnění vedly u depresivní poruchy k interpretaci sonografických změn jako markeru zranitelnosti vůči rozvoji depresivních stavů (Walter et al. 2007a, Mijajlovic 2010). V našem výzkumu však pacienti s nálezem RZ- měli v průměru kratší trvání nemoci a nižší průměrnou podávanou dávku antidepressiv, přičemž se nelišili ve věku nástupu onemocnění ani v celkové délce léčby. Kratší trvání nemoci u pacientů RZ- by v tomto kontextu mohlo signalizovat tendenci k úpravě počátečního hypoechogenního nálezu v průběhu onemocnění. Vliv na obnovení normoechogenity by pak mohly mít rovněž vyšší dávky antidepressiv a jejich delší podávání. Obě skupiny pacientů se však v celkové době od zahájení léčby mezi sebou nelišily a navíc bychom v případě vlivu délky onemocnění a intenzity léčby na úpravu echogenity RZ očekávali rovněž zlepšení klinického stavu. Např. Nash a kol. ve studii s PET našli u neléčených pacientů s PP sníženou vazbu radioligandu na 5-HT_{1A} receptory presynapticky v rafeální oblasti a dále postsynapticky v orbitrofrontální kůře, temporálním laloku a amygdale. Zaléčení pacienti v remisi s délkou léčby 24 měsíců naproti tomu vykazovali sníženou vazbu radioligandu pouze v presynaptické oblasti rafeálních jader, což autoři spojují s možným terapeutickým efektem SSRI, byť spíše nepřímým, např. v souvislosti se sníženou stresovou zátěží po dosažení remise (Nash et al. 2008). Rozdílná závažnost onemocnění mezi pacienty RZ0 a RZ- však zjištěna v naší práci nebyla.

Dílčí odlišnosti týkající se průběhu nemoci a její léčby lze navíc vysvětlovat i jinými způsoby, například tak, že pacienti s RZ- tolerovali jen nižší dávky antidepresiv. Naše výsledky u PP porovnávající nález RZ- s průběhem onemocnění jsou tak odlišné od jediné další studie sledující vztah echogenity RZ a průběhu depresivního onemocnění (Budisic et al. 2010). Souvislost mezi nálezem echografických abnormalit RZ a délkou úzkostného či depresivního onemocnění bude tedy muset být předmětem dalšího zkoumání.

Interpretace nálezů zvýšené hypoechogenity rafeální zóny v kontextu etiopatogeneze panické poruchy

Náhodně zjištěné antidepresivní účinky látek jako iproniazid a imipramin, které zvyšují synaptickou dostupnost monoaminů, a depresogenní účinky reserpinu spočívající v depleci monoaminů vedly ke stanovení monoaminové teorie deprese (Schildkraut 1965). Brzy byl mezi monoaminy stanoven klíčový vliv serotoninu (Coppin 1967) a začaly se vyvíjet antidepresivní terapeutické prostředky zvyšující jeho synaptickou dostupnost. Navzdory vysoké terapeutické úspěšnosti těchto látek přinesl další výzkum deprese a antidepresivní léčby důkazy o vyšší komplexnosti mechanismů zapojených do její etiopatogeneze. Snížená serotonergní transmise je tak dnes považována za jeden ze vzdálenějších stupňů řetězu změn vedoucích ve výsledku k rozvoji depresivního stavu (Krishnan and Nestler 2008). Andrews a kol. pak přináší řadu důkazů svědčících proti teorii čistě snížené serotonergní transmise v etiopatogenezi deprese a naopak poukazuje na proměnlivost serotonergních vlivů v kontextu rozdílných stavů organismu (Andrews et al. 2015).

Podobně nejednoznačný je význam serotoninové dysfunkce v případě PP. Maron a Shlik se ve své přehledné práci zabývali protichůdnými hypotézami serotoninové dysfunkce, jež byly pro PP navrženy. Teorie zvýšené serotoninové aktivity předpokládá, že u PP dochází ke zvýšenému uvolňování serotoninu nebo hypersenzitivitě postsynaptických 5-HT receptorů. Teorie deficitní serotoninové funkce predikuje, že serotonin v některých oblastech mozku jako je dorsální PAG působí inhibičně na rozvoj panické symptomatiky a že tedy v její etiopatogenezi hraje roli deficit serotoninu (Maron a Shlik 2006).

Existuje rovněž teorie duální role serotoninu, která odlišuje funkci serotoninu v řízení úzkosti od jeho funkce v řízení panické reaktivity. Podle ní vede aktivace dorsálních rafeálních jader k facilitaci obranných strategií integrovaných v amygdale (vyhýbání se přímému kontaktu s teprve potenciální rizikovou situací) a současně k inhibici

obraných strategií organizovaných dorsální PAG (útěk, útok, freezing v případě bezprostředního ohrožení na životě) (Graeff 2002). Jiný pohled na protichůdné účinky serotoninu v organizaci úzkosti nabízí Hammack a kol., kteří vycházejí z vlivu serotoninu na aktivitu lůžkového jádra striae terminalis, jež je zapojeno do zprostředkování prožitku protražované úzkosti. Dokládají, že účinky serotoninu v této oblasti mohou být proměnlivé podle zastoupení jednotlivých podtypů serotoninových receptorů a jejich exprese ovlivňuje např. dlouhodobý stres (Hammack et al. 2009).

Zapojení rafeálních jader do etiopatogeneze PP nicméně zůstává nosnou hypotézou klíčových neuroanatomických teorií této poruchy (Gorman et al. 1989, Gorman et al. 2000, Dresler et al. 2013). Zobrazovací studie, které by našly odchylky ve strukturálním obraze RZ u úzkostných a depresivních poruch, jsou však jen výjimečné. Lee a kol. u depresivních pacientů zjistili oproti zdravým dobrovolníkům mj. sníženou koncentraci šedé kůry mozkové v oblasti dorzálních rafeálních jader (Lee et al. 2011). Rozdílné nálezy mezi pacienty s unipolární a bipolární depresí popsala studie Suppiana a kol., která zjistila, že pacienti s unipolární depresí vykazují oproti zdravým dobrovolníkům delší T2-relaxační čas v oblasti pontinní RZ, zatímco bipolární pacienti nikoliv (Supprian et al. 2004). To odpovídá nálezům TCS, jež opakovaně prokázala zvýšené zastoupení pacientů s RZ- mezi osobami trpícími unipolárními formami depresí, ale nikoliv osobami trpícími bipolární afektivní poruchou (viz kapitola 3.4.3.1.) Z hlediska možného propojení morfologických nálezů TCS a funkčních změn jsou inspirativní studie využívající závislosti sluchových evokovaných potenciálů na hlasitosti podnětu (LDAEP). Zdrojem registrovaných potenciálů je primární sluchová kůra, která je bohatě inervována serotonergními vlákny. Větší či menší odlišnosti při snímání LDAEP jsou považovány za indikátor aktivity serotoninového systému. Ve studii Parka a kol. byla v případě bipolární afektivní poruchy a schizofrenie zjištěna nižší LDAEP odpovídající vyšší aktivitě serotoninového systému v oblasti sluchové kůry, zatímco v případě depresivních stavů a PP i dalších úzkostných poruch byla zjištěna statisticky nevýznamně vyšší LDAEP. Nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi pacienty s bipolární poruchou v depresivní a manické fázi (Park et al. 2010). V dalších studiích s depresivním a úzkostnými poruchami pak byla prokázána souvislost mezi vyšší LDAEP a odpovědí na léčbu SSRI (Juckel et al. 2007, Mulert et al. 2007, Park et al. 2011). Silnější LDAEP byla rovněž spojena s přítomností sebevražedného pokusu v anamnéze (Chen et al. 2005).

Tyto nálezy LDAEP, byť některé realizované rovněž na nižším počtu účastníků, jsou zajímavé z důvodu blízkosti nálezům TCS. Také u TCS byla prokázána odlišnost nálezů mezi unipolárními depresivními stavy a PP na jedné straně a bipolární afektivní poruchou a schizofrenií na straně druhé (Becker et al. 1995, Krogias et al. 2011). Nález RZ- byl rovněž spojen s nálezem lepší terapeutické odpovědi na SSRI či venlafaxin (Walter et al. 2007a) a s vyšším výskytem sebevražedných myšlenek (Budisic et al. 2010). Nabízí se proto možná souvislost mezi strukturálními nálezy RZ- a funkčními změnami při LDAEP.

Nález zvýšeného výskytu RZ- u PP tak lze považovat za potvrzení role serotonergní transmise v etiopatogenezi onemocnění. V případě uplatnění podobnosti s nálezy LDAEP by bylo možno takový nález interpretovat jako důkaz ve prospěch teorií PP postavených na snížené aktivitě serotonergního systému (Maron a Shlik 2006). Nelze však vyloučit platnost teorie duální role serotoninu, podle které by hypoaktivita serotonergního systému na úrovni primární sluchové kůry mohla odrážet hypoaktivitu především v oblasti PAG, kde by tímto vlivem docházelo k desinhibici obranných strategií útěk, útok, freezing (Graeff 2002).

Každopádně je souvislost mezi nálezem RZ- a aktivitou serotonergního systému podložena jen nepřímo. Rafeální zóna vyšetřované oblasti je tvořena rafeálními jádry stejně jako řadou ascendentních a descendentních drah spojujících kmenová a mozečková jádra s podkorovými a korovými oblastmi (Becker et al. 2001). Jak bylo popsáno v kapitole 2.5, změny echogenity RZ mohou být způsobeny poškozením mikroarchitektury této oblasti, která může spočívat ve změnách buněčné hmoty, intersticiální matrix či integrity vláken tvořících ascendentní a descendentní dráhy (Mijajlovic 2012, Becker et al. 2001). Matthews a Harrison v metodologicky propracovaném post-mortem histologickém vyšetření dorsálních rafeálních jader u pacientů trpících velkou depresivní poruchou popsali zmenšenou plochu dorsálních rafeálních jader bez změny hustoty či velikosti neuronů. To naznačuje redukci v oblasti neuropilu, který je tvořen zvl. gliovými buňkami, dendrity, axony a cévními elementy (Matthews a Harrison 2012).

Celkově tedy lze shrnout, že nález RZ- u panické poruchy může souviset s narušením aktivity serotonergního systému ve smyslu jeho snížené aktivity, která na histologické úrovni, podobně jako u pacientů s unipolární depresivní stavy, odráží možné změny v oblasti neuropilu. Současně lze uvažovat, že vlivem etiopatogenetické odlišnosti

těchto stavů od bipolární afektivní poruchy se v jejím případě ultrazvukové abnormality RZ nenacházejí.

3.5.4. Vyšetření echogenity substantia nigra

Nálezy na SN u pacientů s PP neprokázaly v naší studii rozdíl oproti zdravým dobrovolníkům (SN+ u 17,2 % pacientů a 3,3 % kontrol, $p = 0,103$). To je ve srovnání s pacienty s primárními i organickými depresivními poruchami odlišné zjištění.

Zvětšení plochy SN je považováno za marker nigrostriatálního poškození. Vyskytuje se u 90 % pacientů s rozvinutou PCh a s progresí nemoci zůstává stacionární (Berg et al. 2005). Jen menšina z publikovaných studií našla korelaci mezi hyperechogenitou SN u PCh a stádiem nemoci či její závažností (Gaenslen a Berg 2010).

Původní hypotézy vysvětlovaly hyperechogenitu SN zvýšenou přítomností železa, k níž dochází u PCh. Jiné parkinsonské syndromy spojené se zvýšeným obsahem železa však hyperechogenitu SN nevykazují (Stern 2010). Hyperechogenní SN můžeme nalézt také u 8-10 % klinicky asymptomatických pacientů a u části příbuzných prvního stupně pacientů s PCh, kde je spojena se sníženým vychytáváním ^{18}F -DOPA (^{18}F -fluorodopa) především v putamen (Berg et al. 2002, Ruprecht-Dörfler et al. 2003) a tedy se suspektní alterací nigrostriatálního systému. U části zdravých osob s SN+ dochází v čase k rozvoji PCh.

SN+ byla popsána rovněž u deprese (Walter et al. 2007b). Metaanalyticky se plná depresivní porucha u PCh vyskytuje s prevalencí 17 %, sudeprese 22 % a dystymie 13 % (Reijnders et al. 2008). V řadě případů depresivní stav předchází manifestaci PCh, takže bývá považována za možný premotorický příznak PCh či za rizikový faktor pro pozdější rozvoj PCh (Lieberman 2006). Depresivní stavy u PCh bývají v tomto případě podobně jako primární deprese charakterizovány echogenními změnami RZ (Mijajlovic 2010). Na druhou stranu SN+ je nacházena u 13 % zdravých jedinců, u 40 % depresivních pacientů bez PCh, u 69 % pacientů s PCh bez deprese a 89 % pacientů s PCh a depresí současně (Walter et al. 2007b).

Také neurobiologické hypotézy depresivní poruchy předpokládají účast dopaminergního systému (Dunlop and Nemeroff 2007, Krishnan and Nestler 2010), což může odrážet nález alterace echogenního obrazu SN u depresivních pacientů. Přesto na rozdíl od pacientů s PCh, nebyla v metaanalýze 12 zobrazovacích studií (SPECT a PET) zjištěna odlišná dostupnost DAT ve striatu mezi pacienty s depresí a zdravými kontrolami (Li et al. 2015). Vzhledem k tomu, že role dopaminu v etiopatogenezi

depresivní poruchy byla prokázána řadou jiných výzkumů, autoři zvažují, že depresivní porucha může být zprostředkována rovněž poruchou na jiné úrovni dopaminového systému nebo že narušení dopaminergních spojení projevující se sníženou dostupností DAT má etiopatogenetický význam jen u některých subtypů depresivní poruchy.

Oproti depresivní poruše byla dosud dopaminergním hypotézám panické poruchy věnována jen minimální pozornost. Ve studii Marona a kol. bylo zjištěno, že ženy v rozvinuté fázi onemocnění mají nesignifikantně nižší dostupnost striatálního DAT oproti zdravým dobrovolnicím, ženy s PP v remisi však mají významně zvýšenou dostupnost striatálního DAT. Tento nálezní autoři považují za možný kompenzační projev, který směřuje ke snížení dopaminergní transmise, jež je součástí zlepšení klinického obrazu (Maron et al. 2010b). Stejného efektu bylo dosaženo rovněž u pacientů s depresí i u zdravých jedinců při dlouhodobé léčbě SSRI (Kugaya et al. 2003). V případě studie u panické poruchy však pacientky v remisi minimálně 4 měsíce před započítáním studie medikací již neužívaly, takže autoři nález spojují spíše s procesem uzdravení samotným než s přímým působením SSRI (Maron et al. 2010b).

Naše nálezy na SN u pacientů s PP neprokázaly rozdíl oproti skupině zdravých kontrol, což svědčí proti uplatnění změn SN pozorovaných u PCh v případě pacientů s PP. Podobně jako v případě RZ- byl popsán trend ke kratšímu trvání nemoci u pacientů s nálezem SN+ ($p = 0,055$). Protože se ale zastoupení SN+ mezi pacienty a kontrolami nelišilo, lze spíše než o etiopatogenetických souvislostech uvažovat ve shodě s prací Kugaya a kol. o možné spojitosti s medikací SSRI. Budeme-li předpokládat, že dlouhodobá léčba SSRI souvisí se zvýšenou striatální dostupností DAT (Kugaya et al. 2003) a současně uvažovat o možné spojitosti nálezů snížené dostupnosti DAT striatálně a zvýšené echogenity SN (Bártová et al. 2014, Doepp et al. 2008, Weise et al. 2009, Spiegel et al. 2006), pak by kratší léčba pacientů SN+ mohla znamenat nedostatečný časový interval pro rozvoj kompenzačních změn v dostupnosti DAT striatálně. Ve studii Kugaya a kol. však k uskutečnění změny dostačovalo 16denní podávání citalopramu, což i při rozdílné délce léčby splňovali jak pacienti s nálezem SN+ tak SN0 (Kugaya et al. 2003). Předložená interpretace slouží proto vzhledem k ojedinělosti nálezů, nízkým počtům účastníků, těsnému nedosažení statistické relevance a spekulativnosti přímé souvislosti mezi změnami dostupnosti DAT striatálně a echografií SN pouze k zamyšlení.

Při srovnání skupiny pacientů SN+ a SN0 nebyly dále zjištěny žádné rozdíly týkající se závažnosti PP. To je důležité zvl. u depresivních příznaků, protože v případě přijetí

předpokladu, že depresivní porucha je spojena se zvýšeným výskytem SN+ (Walter et al. 2007b), by nález SN+ mezi pacienty s PP mohl odrážet právě skrytou depresivní poruchu, jež byla předlédnuta, proběhla v minulosti či pro niž je přítomna dispozice. Vzhledem k tomu, že skóre depresivních příznaků dle BDI-II i HAMD se mezi pacienty s různými nálezy na SN nelišilo, souvislost s depresivní poruchou je nepravděpodobná.

Chybějící rozdíl ve výskytu SN+ mezi pacienty s PP resp. depresí proti zdravým jedincům tak naznačuje pravděpodobné odlišné etiopatogenetické vlivy u PP a u depresivních stavů. To odpovídá běžným neurobiologickým hypotézám obou poruch, kde v případě deprese jsou dopaminergní teorie podrobně rozpracovány (Dunlop and Nemeroff 2007, Krishnan and Nestler 2010), zatímco u PP nikoliv.

3.6. Limity

Limity předkládané práce byly již z větší části zmíněny. Jsou jimi především:

- Nižší celkový počet účastníků studie.
- Realizace ultrazvukového vyšetření primárně jediným sonografistou (M.J.) a tedy velká míra subjektivity. Přestože byla sonografistka zaslepena vůči příslušnosti vyšetřovaných osob do souboru pacientů či kontrol a hraniční nálezy byly hodnoceny druhým sonografistou (D.Š.), primární hodnocení dvěma nezávislými sonografisty a posouzení jejich shody u všech subjektů by přineslo objektivnější výsledky.
- Volba pouze dvoustupňového hodnocení echogenity RZ a SN, které je přehlednější, ale simplifikovanější a znemožňuje některé způsoby hodnocení (např. výpočet průměrného skóre echogenity).
- Vyřazení pacientů s depresí pouze na základě stanovení diagnózy deprese dle DSM-IV při odhlédnutí od aktuálního skóre depresivních příznaků dle BDI-II a HAMD, které zahrnují řadu příznaků úzkosti. Mohlo tak docházet k zařazení potenciálně depresivních osob, jež by kombinace obou postupů bezpečněji eliminovala, ovšem za cenu vyřazení některých falešně depresivních osob. Podstatné je, že nebyl zjištěn rozdíl ve skóre depresivních příznaků mezi pacienty s různými echogenními nálezy.
- Antidepresivní léčba zahrnovala látky s rozdílnými mechanismy účinku.

4. Souhrn

Panická porucha je onemocnění charakterizované rekurencí panických atak, tedy ohraničených epizod intenzivního strachu, které jsou doprovázené výraznými somatickými a psychickými symptomy. Navzdory nejasnostem, které přetrvávají v otázkách etiopatogeneze panické poruchy, jsou za významnou součást klíčových neurobiologických hypotéz považovány na funkční úrovni aktivita serotonergní transmise a na neuroanatomické úrovni zapojení rafeálních jader mozkového kmene.

Transkraniální ultrasonografie je neinvazivní a nezatěžující vyšetření schopné na principu změn akustické impedance zobrazit určité mozkové struktury. V případě unipolárních a organických depresivních stavů, v jejichž etiopatogenezi se předpokládá významná role serotonergního systému, transkraniální sonografie opakovaně prokázala sníženou echogenitu rafeální zóny mozkového kmene. Menší počet studií odhalil rovněž zvýšenou echogenitu substantia nigra, která je považována za trait marker Parkinsonovy choroby a jejíž role v etiopatogenezi depresivních stavů je nejasná.

Cílem práce bylo ověřit, zda obdobné změny echogenity lze nalézt rovněž u pacientů s panickou poruchou. Vyšetřeno bylo 30 pacientů psychiatrického oddělení FN Ostrava léčených pro panickou poruchu a 30 kontrolních subjektů odpovídajících pohlavím a věkem. Bylo zjištěno, že mezi pacienty s panickou poruchou se významně častěji nachází snížená echogenita rafeální zóny (u 60,0 % pacientů vs. 23,3 % kontrol), nikoliv však zvýšená echogenita substantia nigra (u 17,2 % pacientů a 3,3 % kontrol).

Nález snížené echogenity rafeální zóny u pacientů léčených pro panickou poruchu nesouvisel s jejich věkem ani pohlavím, s věkem nástupu onemocnění ani s délkou trvání léčby, se závažností přítomného stavu ani s přítomností agorafobie. Pacienti s nálezem hypoechogenity rafeální zóny však byli charakterizováni kratším celkovým trváním nemoci a užívali v době vyšetření nižší průměrné dávky antidepresiv.

Uvedené výsledky prokázaly u panické poruchy přítomnost obdobných změn serotonergní, ale nikoliv dopaminergní transmise, jako v případě depresivních poruch. Podobně jako u depresivních stavů nebyla popsána souvislost ultrazvukového obrazu rafeální zóny s průběhem a závažností onemocnění. Lze tedy předpokládat, že hypoechogenita rafeální zóny je možným markerem zranitelnosti nejen vůči rozvoji depresivních stavů, ale rovněž panické poruchy. Přesný podklad těchto ultrazvukových nálezů však zůstává nadále nejasný.

5. Závěr

Transkraniální sonografie je dostupnou, šetrnou a málo nákladnou diagnostickou metodou, která má kromě neurologie své potenciální využití rovněž v oblasti duševních nemocí. Její možné přínosy spočívají v oblasti teoretického výzkumu i klinické praxe. V teoretické rovině může pomoci při formulaci etiopatogenetických hypotéz psychických poruch, jak je tomu v předkládané práci, jejíž závěry podporují význam serotonergní transmise v etiopatogenezi panické poruchy. V praktické rovině může přispět k nálezům objektivních markerů duševních onemocnění, pomoci při diferenciaci možných subtypů jednotlivých diagnostických kategorií a při predikci úspěšnosti či nežádoucích účinků různých terapeutických přístupů. Právě tímto směrem by se měl zaměřit další výzkum.

Použitá literatura

- Akirav I, Maroun M. The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear. *Neural Plast.* 2007; 2007: 1-11.
- Altamura AC, Santini A, Salvadori D, Mundo E. Duration of untreated illness in panic disorder: a poor outcome risk factor? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2005; 1(4): 345-7.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth ed. (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 1994.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, third ed. (DSM-III). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 1980.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, third ed. revised (DSM-III-R). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 1987.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth ed. (DSM-5). Arlington VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, fourth ed. text rev. (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013; 28(1): 33-45.
- Angst J. Panic disorder: History and epidemiology. *Eur Psychiatry.* 1998; 13 Suppl 2: 51-55.
- Bakker A, van Balkom AJLM, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2005; 8: 473–482.
- Barlow DH, Gorman JM, Shear K, Woods SW. Cognitive-Behavioral Therapy, Imipramine, or Their Combination for Panic Disorder. *JAMA* 2000; 283(19): 2529-2536.
- Bártová P, Kraft O, Bernátek J, Havel M, Rössner P, Langová K, Herzig R, Skoloudík D. Transcranial sonography and (123)I-FP-CIT single photon emission computed tomography in movement disorders. *Ultrasound Med Biol.* 2014; 40(10): 2365-71.
- Batelaan NM, de Graaf R, Spijker J, Smit JH, van Balkom AJLM, Vollebergh WAM, Beekman ATF. The course of panic attacks in individuals with panic disorder and

- subthreshold panic disorder: A population-based study. *Journal of Affective Disorders* 2010; 121: 30–38.
- Battaglia M, Ogliari A. Anxiety and panic: from human studies to animal research and back. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29(1): 169–179.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988; 56: 893–897.
- Beck AT, Laude R, Bohnert M. Ideation components of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 319-325.
- Becker G, Becker T, Struck M, Lindner A, Burzer K, Retz W, Bogdahn U, Beckmann H. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 180-4.
- Becker G, Berg D, Lesch KP, Becker T. Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 21-31.
- Becker G, Struck M, Bogdahn U, Becker T. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res.* 1994; 55(2): 75-84.
- Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M, Lindner A, Reichmann H, Riederer P, Beckmann H, Reiners K. Parkinson's disease and depression: Evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 63: 590–596.
- Behnke S, Becker G. Sonographic imaging of the brain parenchyma. *European Journal of Ultrasound* 2002; 16(1–2): 73-80.
- Behnke S, Runkel A, Kassar HA, Ortmann M, Guidez D, Dillmann U, Fassbender K, Spiegel J. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(4): 455-9.
- Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1044–1055.
- Berg D, Jabs B, Merschdorf U, Beckmann H, Becker G. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry.* 2001; 50: 463-467.

- Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20(3): 383-5.
- Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol.* 2002; 59(6): 999-1005.
- Berg D, Seppi K, Behnke S, Liepelt I, Schweitzer K, Stockner H, Wollenweber F, Gaenslen A, Mahlke P, Spiegel J, Godau J, Huber H, Surljies K, Kiechl S, Bentele M, Gasperi A, Schubert T, Hiry T, Probst M, Schneider V, Klenk J, Sawires M, Willeit J, Maetzler W, Fassbender K, Gasser T, Poewe W. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol.* 2011; 68(7): 932-7.
- Berg D, Supprian T, Hofmann E, Zeiler B, Jager A, Lange KW, Reiners K, Becker T, Becker G. Depression in Parkinson's disease: Brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J. Neurol* 1999; 246, 1186–1193.
- Bomyea J, Lang AJ, Craske MG, Chavira D, Sherbourne CD, Rose RD, Golinelli D, Campbell-Sills L, Welch SS, Sullivan G, Bystritsky A, Roy-Byrne P, Stein MB. Suicidal ideation and risk factors in primary care patients with anxiety disorders. *Psychiatry Res.* 2013; 209(1): 60-5.
- Bouwman AEP, Vlaar AMM, Surljies K, Mess WH, Weber WEJ. Transcranial Sonography for the Discrimination of Idiopathic Parkinson's Disease from the Atypical Parkinsonian Syndromes. *International Review of Neurobiology* 2010; 90: 121-146.
- Bradstreet JJ, Pacini S, Ruggiero M: A New Methodology of Viewing Extra-Axial Fluid and Cortical Abnormalities in Children with Autism via Transcranial Ultrasonography. *Front Hum Neurosci.* 2014; 7: 1-11.
- Budisic M, Karlovic D, Trkanjec Z, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Bosnjak J, Demarin V. Brainstem raphe lesion in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010; 260(3): 203-8.

- Busch FN, Milrod BL, Sandberg LS. A study demonstrating efficacy of a psychoanalytic psychotherapy for panic disorder: implications for psychoanalytic research, theory, and practice. *J Am Psychoanal Assoc.* 2009; 57(1): 131-48.
- Butler PD, Weiss JM, Stout JC, Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. *J Neurosci* 1990; 10(1): 176-83.
- Coplan JD, Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Dillon DJ, Campeas RB, Davies SO, Martinez J, Klein DF. Noradrenergic function in panic disorder. Effects of intravenous clonidine pretreatment on lactate induced panic. *Biol Psychiatry* 1992; 31(2): 135-46.
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 1967; 113: 1237–1264.
- Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Stand.* 1964; Suppl. 232 (62): 1-55.
- De Masi F. The psychodynamic of panic attacks: a useful integration of psychoanalysis and neuroscience. *Int J Psychoanal.* 2004; 85(Pt 2): 311-36.
- Del Casale A, Serata D, Rapinesi C, Kotzalidis GD, Angeletti G, Tatarelli R, Ferracuti S, Girardi P. Structural neuroimaging in patients with panic disorder: findings and limitations of recent studies. *Psychiatr Danub.* 2013; 25(2): 108-14.
- Del-Ben CM, Graeff FG. Panic disorder: is the PAG involved? *Neural Plast* 2009; 2009: 1-9.
- Diveky T, Prasko J, Latalova K, Grambal A, Kamaradova D, Silhan P, Obereigneru R, Salinger J, Opavsky J, Tonhajzerova I: Heart rate variability spectral analysis in patients with panic disorder compared with healthy controls. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012; 33(2): 156-66.
- Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, Kupsch A, Schreiber SJ. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord.* 2008; 23(3): 405-10.
- Domschke K, Stevens S, Pfeleiderer B, Gerlach AL. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin Psychol Rev* 2010; 30(1): 1-11.

- Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders — A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2010; 123 (1–3): 9-16.
- Dresler T, Guhn A, Tupak SV, Ehlig AC, Herrmann MJ, Fallgatter AJ, Deckert J, Domschke K. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *J Neural Transm* 2013; 120(1): 3-29.
- Dresler T, Hahn T, Plichta MM, Ernst LH, Tupak SV, Ehlig AC, Warrings B, Deckert J, Fallgatter AJ. Neural correlates of spontaneous panic attacks. *J Neural Transm* 2011; 118(2): 263–269.
- Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*; 2007 64(3): 327-37.
- Faravelli C, Paionni A. Panic disorder: clinical course, morbidity and comorbidity. In: Griez, E.J.L., Faravelli, C., Nutt, D., Zohar, J. (Eds.), *Anxiety Disorders. An Introduction to Clinical Management and Research*. Wiley, Chichester 2001: 51–79.
- Fischer H, Andersson JL, Furmark T, Fredrikson M. Brain correlates of an unexpected panic attack: a human positron emission tomographic study. *Neurosci Lett* 1998; 251(2): 137-40.
- Freire RC, Nardi AE. Panic disorder and the respiratory system: clinical subtype and challenge tests. *Rev Bras Psiquiatr* 2012; 34(Suppl 1): S32-41.
- Gaenslen A, Berg D. Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology* 2010; 90: 81-92.
- Ghourchian S, Zamani B, Poorkosary K, Malakouti SK, Rohani M. Raphe nuclei echogenicity changes in major depression. *Med J Islam Repub Iran* 2014; 28 (9): 1-5.
- Godau J, Sojer M. Transcranial sonography in restless legs syndrome. *Int Rev Neurobiol.* 2010; 90: 199-215.
- Goodwin RD, Faravelli C, Rosib S, Coscib F, Trugliab E, de Graaf R, Wittchend HU. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15: 435 – 443.
- Gorman JM, Hirschfeld RM, Ninan PT. New Developments in the Neurobiological Basis of Anxiety Disorders. *Psychopharmacology Bulletin* 2002; 36(Suppl. 2): 49-67.

- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000; 157(4): 493-505.
- Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146(2): 148-61.
- Graeff FG, Del-Ben CM: Neurobiology of panic disorder: From animal models to brain neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(7): 1326-35.
- Graeff FG, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimarães FS. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *An Acad Bras Cienc* 2005; 77(3): 477-91.
- Graeff FG. On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology* 2002; 163(3-4): 467-76.
- Grillon C. Models and mechanisms of anxiety: evidence from startle studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 199(3): 421-37.
- Guy W. Clinical Global Impressions: In ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised DHEW Pub. (ADM). Rockville, MD: National Institute for Mental Health 1976: 218– 222.
- Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1960; 23: 56-62.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50–55.
- Hammack SE, Guo JD, Hazra R, Dabrowska J, Myers KM, Rainnie DG. The response of neurons in the bed nucleus of the stria terminalis to serotonin: Implications for anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(8): 1309-20.
- Hasler G, Nugent AC, Carlson PJ, Carson RE, Geraci M, Drevets WC. Altered cerebral gamma-aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptor binding in panic disorder determined by [11C]flumazenil positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(10): 1166-75.
- Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1568–1578.
- Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(2): 182–189.
- Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Walter U. Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 92–7.

- Hornung JP. The human raphe nuclei and the serotonergic system. *J Chem Neuroanat.* 2003; 26: 331–343.
- Horowski S, Zetl UK, Benecke R, Walter U. Sonographic basal ganglia alterations are related to non-motor symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2011; 258(2): 195-202.
- Hosák L, Šilhán P, Hosáková J. Genetika úzkostných poruch. *Psychiatr. praxi* 2013; 14(1): 7–9.
- Hosak L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: A review. *European Psychiatry* 2007; 22(5): 276-281.
- Huber H. Transcranial Sonography - Anatomy. *International Review of Neurobiology* 2010; 90: 35-45.
- Chen TJ, Yu YW, Chen MC, Wang SY, Tsai SJ, Lee TW. Serotonin dysfunction and suicide attempts in major depressives: an auditory event-related potential study. *Neuropsychobiology* 2005; 52(1): 28-36.
- Iova A, Garmashov A, Androuchtchenko N, Kehrer M, Berg D, Becker G, Garmashov Y. Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2004; 251(12): 1451-4.
- Juckel G, Pogarell O, Augustin H, Mulert C, Muller-Siecheneder F, Frodl T, Mavrogiorgou P, Hegerl U. Differential prediction of first clinical response to serotonergic and noradrenergic antidepressants using the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 1206–1212.
- Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(4): 415–424.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6): 593-602.
- Kim JS, Oh YS, Kim YI, Koo JS, Yang DW, Lee KS. Transcranial sonography (TCS) in Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET) in relation with putative premotor symptoms of PD. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012; 54: e436–e439.
- Kircher T, Arolt V, Jansen A, Pyka M, Reinhardt I, Kellermann T, Konrad C, Lueken U, Gloster AT, Gerlach AL, Ströhle A, Wittmann A, Pfeleiderer B, Wittchen HU,

- Straube B. Effect of Cognitive-Behavioral Therapy on Neural Correlates of Fear Conditioning in Panic Disorder. *Biological Psychiatry* 2013; 73(1): 93-101.
- Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964; 5: 397-408.
- Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(4): 306-17.
- Krauel K, Feldhaus HC, Simon A, Rehe C, Glaser M, Flechtner HH, Heinze HJ, Niehaus L. Increased echogenicity of the substantia nigra in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68(4): 352-8.
- Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry* 2010; 167(11): 1305-20.
- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894–902.
- Krogias C, Eyding J, Postert T. Transcranial sonography in Huntington's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2010; 90: 237-57.
- Krogias C, Hoffmann K, Eyding J, Scheele D, Norra C, Gold R, Juckel G, Assion HJ. Evaluation of basal ganglia, brainstem raphe and ventricles in bipolar disorder by transcranial sonography. *Psychiatry Res.* 2011; 194(2): 190-7.
- Kugaya A, Seneca NM, Snyder PJ, Williams SA, Malison RT, Baldwin RM, Seibyl JP, Innis RB. Changes in human in vivo serotonin and dopamine transporter availabilities during chronic antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 413–20.
- Lee HY, Tae WS, Yoon HK, Lee BT, Paik JW, Son KR, Oh YW, Lee MS, Ham BJ. Demonstration of decreased gray matter concentration in the midbrain encompassing the dorsal raphe nucleus and the limbic subcortical regions in major depressive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *J Affect Disord.* 2011; 133(1-2): 128-36.
- Levine L, Gaydos B, Sheenan D, Goddard A, Feighner J, Potter WZ, Schoepp DD. The mGlu2/3 receptor agonist, LY354740, reduces panic anxiety induced by CO2 challenge in patients diagnosed with panic disorder. *Neuropharmacology* 2002; 43(2): 294.

- Li Z, He Y, Tang J, Zong X, Hu M, Chen X. Molecular imaging of striatal dopamine transporters in major depression-A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015; 174C: 137-143.
- Lieberman A. Depression in Parkinson's disease -- a review. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113(1): 1-8.
- Maddock RJ: The Lactic Acid Response to Alkalosis in Panic Disorder: An Integrative Review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13(1): 22-34.
- Mann JJ. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013; 368(1615): 20120537.
- Maron E, Hettema JM, Shlik J. Advances in molecular genetics of panic disorder. *Mol Psychiatry* 2010; 15(7): 681-701. (a)
- Maron E, Nutt DJ, Kuikka J, Tiihonen J. Dopamine transporter binding in females with panic disorder may vary with clinical status. *J Psychiatr Res.* 2010; 44(1): 56-9. (b)
- Maron E, Shlik J. Serotonin function in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(1): 1-11.
- Matthews PR, Harrison PJ. A morphometric, immunohistochemical, and in situ hybridization study of the dorsal raphe nucleus in major depression, bipolar disorder, schizophrenia, and suicide. *J Affect Disord.* 2012; 137(1-3): 125–134.
- Mavrogiorgou P, Nalato F, Meves S, Luksnat S, Norra C, Gold R Juckel G, Krogias C. Transcranial sonography in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res.* 2013; 47(11): 1642-8.
- Mijajlovic MD. Transcranial sonography in depression. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90: 259-72.
- Mijajlovic MD. Transcranial sonography in psychiatric diseases. *Perspectives in Medicine* 2012; 1: 357-361.
- Milad MR, Rauch SL. The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1121: 546-61
- Mobbs D, Petrovic P, Marchant JL, Hassabis D, Weiskopf N, Seymour B Dolan RJ, Frith CD. When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science* 2007; 317(5841): 1079-83.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979; 134 (4): 382–89.

- Movsas TZ, Pinto-Martin JA, Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, Korzeniewski SJ, Levy SE, Paneth N. Autism spectrum disorder is associated with ventricular enlargement in a low birth weight population. *J Pediatr.* 2013; 163(1): 73-8.
- Mulert C, Juckel G, Brunmeier M, Karch S, Leicht G, Mergl R, Moller HJ, Hegerl U, Pogarell O. Prediction of treatment response in major depression: integration of concepts. *Journal of Affective Disorders* 2007; 98: 215–225.
- Nardi AE, Valença AM, Lopes LL, de-Melo-Neto VL, Freire RC, Veras AB. Caffeine and 35% carbon dioxide challenge tests in panic disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2007; 22: 231–240.
- Nash JR, Sargent PA, Rabiner EA, Hood SD, Argyropoulos SV, Potokar JP, Grasby PM, Nutt DJ. Serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in people with panic disorder: positron emission tomography study. *Br J Psychiatry* 2008; 193(3): 229-34.
- Nijenhuis ER, Spinhoven P, Van Dyck R, Van der Hart O, Vanderlinden J. The development and psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *The Journal of nervous and mental disease* 1996; 184 (11): 688-94.
- Nordquist RE, Steckler T, Wettstein JG, Mackie C, Spolcen W: Metabotropic glutamate receptor modulation, translational methods, and biomarkers: relationships with anxiety. *Psychopharmacology* 2008; 199: 389–402.
- Park YM, Kim DW, Kim S, Im CH, Lee SH. The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as a predictor of the response to escitalopram in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 2011; 213(2-3): 625-32.
- Park YM, Lee SH, Kim S, Bae SM. The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, anxiety disorder, and healthy controls. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010; 34, 313–316.
- Pfleiderer B, Zinkirciran S, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Domschke K. fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8(4): 269-72.
- Pitkänen A, Savander V, LeDoux JE. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci* 1997; 20(11): 517-23.

- Praško J, Diveky T, Grambal A, Kamarádová D, Sigmundová Z, Šilhán P. Agorafobie a její léčba. *Med. praxi* 2012; 9(3): 113-117. (b)
- Praško J, Diveky T, Kamarádová D, Jelenová D, Grambal A, Mainerová B, Látalová K, Sigmundová Z, Šilhán P. Stigmatizace a panická porucha. *Psychiatr. praxi* 2012; 13(3): 100-103. (a)
- Praško J, Herman E, Prašková H, Raszka M. Panická porucha. In: Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C (eds): *Postupy v léčbě psychických poruch*. 2. revidované vydání, Praha, Medical Tribune CZ, 2008: 187-218.
- Praško J, Janů L, Junek P: Úzkostné poruchy. In: Raboch J, Anders M, Hellerová P, Uhlíková P (eds.): *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče III*. 1. vyd., Praha, Tribun EU, 2010, 144–178.
- Praško J, Kamarádová D, Jelenová D, Látalová K, Grambal A, Diveky T. Panická porucha v průběhu života. *Postgraduální medicína* 2012; 14: 44-50. (c)
- Praško J, Záleský R, Houbová P. Panická porucha. In: Praško J, Možný P, Šlepecký M a kol. *Kognitivně behaviorální terapie psychických poruch*. TRITON Praha/Kroměříž 2007: 398-439.
- Preiss M, Vacir K. Beck Self-Report Depression Scale for Adults – BDI-II. Brno, Czech Republic: Psychodiagnostika; 1999.
- Preter M, Klein DF. Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(3): 603-12.
- Ptacek R, Bob P, Paclt I. Dissociative Experiences Scale – Czech version. *Ceskoslovenska Psychologie* 2006; 5: 262–272.
- Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183–9.
- Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000; 12(Suppl 1): 2-19.
- Richards D. Prevalence and clinical course of depression: A review. *Clinical Psychology Review* 2011; 31: 1117–1125.
- Risbrough VB, Stein MB. Role of Corticotropin Releasing Factor in Anxiety Disorders: A Translational Research Perspective. *Horm Behav.* 2006; 50(4): 550-61.

- Ruprecht-Dörfler P, Berg D, Tucha O, Benz P, Meier-Meitingner M, Alders GL, Lange KW, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2003; 18(2): 416-22.
- Růžička E. Neurodegenerativní onemocnění mozku. In: Bednařík J, Ambler Z, Růžička E et al. *Klinická neurologie - část speciální I*. 1. vydání Praha: Triton 2010: 539-707.
- Sardinha A, da Rocha Freire RC, Zin WA, Nardi AE. Respiratory manifestations of panic disorder: causes, consequences and therapeutic implications. *J Bras Pneumol* 2009; 35(7): 698-708.
- Shear MK, Brown TA, Barlow DH, Money R, Sholomskas DE, Woods SW, Gorman JM, Papp LA. Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11): 1571-5.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 20): 22-33.
- Sheehan DV. The Sheehan Disability Scales. In *The Anxiety Disease and How to Overcome It*. New York: Charles Scribner and Sons 1983, p. 151.
- Shekhar A, Johnson PL, Fitz SD, Nakazato A, Chaki S, Steckler T, Schmidt M. A selective, non-peptide CRF receptor 1 antagonist prevents sodium lactate-induced acute panic-like responses. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14(3): 355-65.
- Shekhar A, Truitt W, Rainnie D, Sajdyk T. Role of stress, corticotrophin releasing factor (CRF) and amygdala plasticity in chronic anxiety. *Stress* 2005; 8(4): 209-19.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 1965; 122: 509–522.
- Schoepp DD, Wright RA, Levine LR, Gaydos B, Potter WZ: LY354740, an mGlu2/3 Receptor Agonist as a Novel Approach to Treat Anxiety/Stress. *Stress* 2003; 6 (3): 189–197.
- Simon NM, Safren AS, Otto MW, Sharma SG, Laska GD, Pollack MH. Longitudinal outcome with pharmacotherapy in a naturalistic study of panic disorder. *Journal of Affective Disorders* 2002; 69 (1–3): 201-208.
- Skapinakis P, Lewis G, Davies S, Brugha T, Prince M, Singleton N. Panic disorder and subthreshold panic in the UK general population: Epidemiology, comorbidity and functional limitation. *European Psychiatry* 2011; 26(6): 354-362.

- Slaap BA, den Boer JA. The prediction of nonresponse to pharmacotherapy in panic disorder: A review. *Depression and Anxiety* 2001; 14: 112–122.
- Sobin C, Mayer L, Endicott J. The motor agitation and retardation scale: a scale for the assessment of motor abnormalities in depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998; 10(1): 85-92.
- Spiegel J, Hellwig D, Möllers MO, Behnke S, Jost W, Fassbender K, Samnick S, Dillmann U, Becker G, Kirsch CM. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129(Pt 5): 1188-93.
- Spiegelhalder K, Hornyak M, Kyle SD, Paul D, Blechert J, Seifritz E, Hennig J, Tebartz van Elst L, Riemann D, Feige B. Cerebral correlates of heart rate variations during a spontaneous panic attack in the fMRI scanner. *Neurocase* 2009; 15(6): 527–534.
- Stanković I, Stefanova E, Žiropadja L, Mijajlović M, Pavlović A, Kostić VS. Transcranial midbrain sonography and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2015; 262(3): 689-95.
- Steele JD, Bastin ME, Wardlaw JM, Ebmeier KP. Possible structural abnormality of the brainstem in unipolar depressive illness: a transcranial ultrasound and diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(11): 1510-5.
- Stern MB. Introductory Remarks on the History and Current Applications of TCS. *International Review of Neurobiology* 2010; 90: 2-5.
- Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM, Gorman JM. The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biol Psychiatry* 1999; 46(9): 1205-18.
- Sullivan GM, Debiec J, Bush DEA, Lyons DM, Ledoux JE. The Neurobiology of Fear and Anxiety: Contributions of Animal Models to Current Understanding. In Charney DS, Nestler EJ. *Neurobiology of Mental Illness*. 3rd ed. New York: Oxford University Press 2009: 603-626.
- Supprian T, Reiche W, Schmitz B, Grunwald I, Backens M, Hofmann E, Georg T, Falkai P, Reith W. MRI of the brainstem in patients with major depression, bipolar affective disorder and normal controls. *Psychiatry Res.* 2004; 131(3): 269-76.

- Svetel M, Mijajlović M, Tomić A, Kresojević N, Pekmezović T, Kostić VS.
Transcranial sonography in Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(3): 234-8.
- Školoudík D, Jelínková M, Blahuta J, Čermák P, Soukup T, Bártoová P, Langová K, Herzig R. Transcranial sonography of the substantia nigra: digital image analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35(12): 2273-8.
- Školoudík D, Walter U. Method and Validity of Transcranial Sonography in Movement Disorders. *International Review of Neurobiology, Volume 90, 2010, Pages 7-34.*
- Tsai CF, Wu RM, Huang YW, Chen LL, Yip PK, Jeng JS. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol.* 2007; 254(4): 501-7.
- Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Zin WA, Versiani M: Carbon dioxide test as an additional clinical measure of treatment response in panic disorder. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(2-B): 358-361. (a)
- Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Zin WA, Versiani M. Respiratory panic disorder subtype and sensitivity to the carbon dioxide challenge test. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(7): 783–788. (b)
- Van Apeldoorn FJ, Van Hout WJ, Timmerman ME, Mersch PP, den Boer JA. Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. *J Affect Disord.* 2013; 150(2): 313-9.
- Vasa RA, Pine DS, Masten CL, Vythilingam M, Collin C, Charney DS, Neumeister A, Mogg K, Bradley BP, Bruck M, Monk CS. Effects of yohimbine and hydrocortisone on panic symptoms, autonomic responses, and attention to threat in healthy adults. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 204(3): 445-55.
- Viták T, Seidl Z, Burgetová A. Část obecná. In: Seidl Z, Burgetová A, Hoffmannová E, Mašek M, Vaněčková M, Viták T. *Radiologie pro studium a praxi.* 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2012: 21-102.
- Walker DL, Miles LA, Davis M. Selective participation of the bed nucleus of the stria terminalis and CRF in sustained anxiety-like versus phasic fear-like responses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(8): 1291-308.
- Walker DL, Toufexis DJ, Davis M. Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *Eur J Pharmacol* 2003; 463(1-3): 199-216.

- Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33:15–25. (c)
- Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol*. 2006; 253(4): 448-54.
- Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007; 130, 1799–1807. (b)
- Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, Grossmann A, Benecke R, Niehaus L. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: A phantom study. *NeuroImage* 2008; 40: 551–558.
- Walter U, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Hoepfner J. Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Res*. 2007 15; 155(1): 67-73. (a)
- Walter U, Školoudík D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 289: 123–127.
- Walter U, Školoudík D. Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications and novel technologies. *Ultraschall Med*. 2014; 35(4): 322-31.
- Walter U. How to measure substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease: detailed guide with video. *J Ultrasound Med*. 2013; 32(10): 1837-43.
- Walter U. Transcranial sonography of the cerebral parenchyma: Update on clinically relevant applications. *Perspectives in Medicine* 2012; 1: 334-343.
- Weise D, Lorenz R, Schliesser M, Schirbel A, Reiners K, Classen J. Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24(11): 1669-75.
- Wollenweber FA, Schomburg R, Probst M, Schneider V, Hiry T, Ochsenfeld A, Mueller M, Dillmann U, Fassbender K, Behnke S. Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner--results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry Res*. 2011; 191(3): 212-6.

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Description and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.

Zwanzger P, Rupprecht R. Selective GABAergic treatment for panic? Investigations in experimental panic induction and panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30(3): 167-75.