

Univerzita Karlova v Praze
3. lékařská fakulta

Doktorský studijní program v oboru neurověd

Doktorská disertační práce

**Disociace:
fenomenologie, patofyziologie
a její vztah k obsedantně-kompulzivní poruše**

MUDr. Michal Raszka

Školitel: Doc. MUDr. Ján Praško, CSc.

Praha 2010

Prohlašuji, že jsem tuto doktorskou disertační práci vypracoval samostatně pod vedením Doc. MUDr. Jána Praška, CSc. a pouze s použitím uvedené literatury.

V Praze, 26.05.2010

.....

MUDr. Michal Raszka

Obsah

Poděkování	6
Seznam použitých zkratk	7
1. Úvod	8
2. Disociace	9
2.1 Historický přehled.....	9
2.2. Současné koncepty disociace	13
2.2.1 Disociace - kompartmentalizace a odpojení (detachment).....	13
2.2.2. Disociace – kontinuum a kategorie.....	14
2.3. Neurobiologie disociace na příkladu depersonalizace.....	16
2.4. Disociace z hlediska elektroencefalografie.....	21
2.5. Diagnostické nástroje k hodnocení disociace.....	22
2.6. Disociativní poruchy v diagnostických manuálech.....	25
2.7. Prevalence disociace a disociativních poruch u psychiatrických pacientů.....	27
3. Disociace u obsedantně-kompulzivní poruchy	31
3.1. Obsedantně-kompulzivní porucha.....	32
3.1.1. Definice, epidemiologie a diagnostika.....	32
3.1.2. Terapie.....	34
3.1.2.1. Farmakoterapie.....	34
3.1.2.2. Psychoterapie.....	35
3.1.2.3. Augmentace a kombinační strategie u rezistentní formy OCD.....	35
3.1.3. Repetitivní transkraniální magnetické stimulační.....	37
3.1.4. Hluboká mozková stimulační.....	38
3.1.5. Neurochirurgický zákrok.....	39
3.1.6. Model dysfunkce fronto-striatálních okruhů u OCD.....	40
3.1.7. Obsedantně-kompulzivní porucha a elektroencefalografie.....	42
3.2. Disociace u obsedantně-kompulzivní poruchy: psychopatologie, osobnost a predikce terapeutického efektu	45
3.2.1. Disociace a psychopatologie u OCD	45

3.2.2. Disociace a predikce terapeutického efektu kognitivně-behaviorální terapie.....	47
3.2.3. Disociace v souvislosti s temperamentem a charakterem u OCD.....	48
3.3. Kognitivní interference a abnormální aktivita předního cingula: styčný bod disociace s OCD.....	49
3.3.1. Definice kognitivní interference.....	49
3.3.2. Neurokognitivní mechanismy řešení interference: funkce předního cingula.....	50
3.3.3. Obsedantně-kompulzivní porucha a kognitivní interference.....	51
3.3.4. Disociace a kognitivní interference.....	54
3.3.5. Neurobiologický model vztahu disociace a OCD.....	55
4. Cíl experimentální práce a pracovní hypotézy.....	57
5. Metodika.....	59
5.1. Uspořádání experimentální části	59
5.2. Studovaná populace.....	60
5.2.1. Průřezová část studie.....	60
5.2.1.1. Průřezová část studie – psychometrie, hodnocení kognitivních funkcí, temperamentu a harakteru.....	60
5.2.1.2. Průřezová část studie - EEG.....	61
5.2.2. Prospektivní část studie.....	61
5.4. Hodnotící instrumenty.....	62
5.4.1. Hodnocení psychopatologie.....	62
5.4.2. Cloningerův dotazník temperamentu a charakteru.....	63
5.4.3. Hodnocení kognitivních funkcí.....	64
5.4.4. Snímání a analýza EEG dat.....	65
5.5. Statistické metody.....	66
5.5.1. Statistika – demografie, psychometriie a predikce terapeutického efektu.....	66
5.5.2. Statistika – kognitivní funkce.....	67
5.5.3. Statistika – EEG analýza.....	67
6. Výsledky.....	69

6.1. Vztah míry disociace, intenzity OCD příznaků a příznaků deprese a úzkosti, srovnání se zdravými kontrolami.....	69
6.2. Vliv terapie na změnu intenzity OCD příznaků a predikce terapeutického efektu mírou disociace.....	73
6.3. Vztah disociace, osobnostních dimenzí a intenzity OCD příznaků	74
6.4. Výkon v kognitivních testech u OCD pacientů a vztah k intenzitě OCD symptomů, disociace a deprese, porovnání se zdravými kontrolami.....	77
6.5. sLORETA analýza u pacientů s OCD.....	79
6.5.1. Vztah disociace a elektrofyziologické aktivity jednotlivých voxelů, srovnání s kontrolami.....	79
6.5.2. Elektrofyziologická aktivita v souvislosti s intenzitou OCD příznaků, disociací a výkonem ve Stroopově testu, korelace s průměrnými proudovými hustotami vybraných oblastí.....	81
7. Shrnutí výsledků.....	85
8. Diskuze.....	86
8.1. Disociace a klinické proměnné u obsedantně-kompulzivní poruchy.....	86
8.2. Predikce terapeutického efektu mírou disociace a závažností OCD symptomů.....	88
8.3. Disociace ve vztahu k temperamentu a charakteru.....	90
8.3.1. Rozdíl v temperamentu a charakteru mezi pacienty s OCD a kontrolami.....	91
8.3.2. Disociace ve vztahu k temperamentu a charakteru u pacientů s OCD.....	95
8.4. Postižení kognitivních funkcí u OCD.....	96
8.5. LORETA analýza u pacientů s OCD.....	98
8.5.1. Vztah aktivity předního cingula a intenzity OCD symptomů.....	98
8.5.2. Disociace v obraze sLORETY u pacientů s OCD.....	101
8.6. Omezení práce.....	105
9. Závěr.....	106
Literatura.....	108
Seznam grafů, obrázků a tabulek.....	136

Poděkování

Rád bych poděkoval svému školiteli Doc. MUDr. Jánů Praškovi, CSc., odborným konzultantům Doc. MUDr. Lucii Bankovské Motlové, PhD., Prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, PhD. a MUDr. Milanu Kopečkovi, PhD. za jejich trpělivou podporu a podnětné rady při řešení této práce.

Dále bych rád poděkoval kolegyni PhDr. Žanetě Kopřivové za dlouhodobou spolupráci, mravenčí práci s elektroencefalografickými záznamy a plodnou diskuzi. Děkuji MUDr. Petru Šóšovi a MUDr. Janu Čermákovi za konzultace a podporu v průběhu zpracovávání dat.

Za podporu při realizaci projektů a zajištění podmínek k jejich uskutečnění patří poděkování řediteli Psychiatrického centra Praha, prof. MUDr. Cyrilu Höschlovi, DrSc., FRCPsych, bývalé primářce MUDr. Dagmar Seifertové a primáři doc. MUDr. Pavlovi Mohrovi.

V neposlední řadě děkuji rodičům za jejich laskavý přístup, který mi v průběhu práce pomohl.

Projekty, které s prací souvisely, byly podpořeny granty IGA MZČR NR4 9323-3 a IGA MZČR NS9752-2 a CNS 2005-2009 MŠMT 1M0002375201.

Seznam použitých zkratk

A-DES	Adolescent Dissociative Experiences Scale
BA	Brodmann Area
BAI	Beck Anxiety Disorder
BDI-II	Beck Depression Inventory, 2. verze
CDS	Cambridge Depersonalisation Scale
CPT-II	Continuous Performance Test, 2. verze
DBS	Deep Brain Stimulation
DDIS	Dissociative Disorders Interview Schedule
DES	Dissociative Experiences Scale
DES-T	Dissociative Experiences Scale – Taxon
DID	Dissociative Identity Disorder
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
DP	depersonalizační porucha
DP/DR syndrom	depersonalizační a derealizační syndrom
DSM-IV	Diagnostický a statistický manuál, 4. revize
EEG	elektroencefalografie
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
KBT	kognitivně behaviorální terapie
IFJ	Inferior Frontal Junction
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MKN-10	Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize
MOCI	Maudsley Obsessional Compulsive Inventory
OCD	obsedantně-kompulzivní porucha
PET	Positron Emission Tomography
PFC	Prefrontal Cortex
qEEG	Quantitative Electroencephalography
rTMS	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
SCID–D	Structured Clinical Interview for DSM IV Dissociative Disorders
SDQ-20	Somatoform Dissociation Questionnaire - 20
SNRI	Serotonin-Norepinephrin Reuptake Inhibitor
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
(s)LORETA	(Standardized) Low Resolution Electromagnetic Tomography
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TCI	Temperament and Character Inventory
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

1. Úvod

Disociace je definována narušením integrace funkcí vědomí, paměti, pocitu identity, a vnímání a kontroly pohybů. Každý člověk má s disociací svoje zkušenosti. Disociace zahrnuje běžné stavy vědomí jako denní snění či automatické vykonávání určitých činností (např. při řízení auta) až patologické formy silného pocitu odcizení (depersonalizace) či extrémní podobu mnohočetné poruchy osobnosti. Pacienti s psychiatrickým onemocněním často prožívají její závažné projevy. O disociaci se uvažuje jako o významném klinickém prediktoru terapeutického výstupu. Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) je časté onemocnění s celoživotní prevalencí cca 2 – 3%. Při tom mnoho pacientů na adekvátní léčbu neodpoví. V této souvislosti se začalo zkoumat, zda závažnost disociace na začátku léčby souvisí s horší odpovědí na terapeutické intervence. Existují pouze dvě studie predikce terapeutického efektu závažností disociace u OCD, které se metodologicky výrazně liší a jejich výsledek není jednoznačný. V literatuře se opakovaně popisuje souvislost disociace s úzkostí, depresí a také s obsedantně-kompulzivními příznaky. Na základě předchozích studií však není stále jasný charakter těchto souvislostí. Zatím nebyl podrobně zkoumán vztah disociace a OCD z neuropsychologického a neurobiologického hlediska.

Cílem této práce bylo prozkoumat disociativní příznaky u OCD z mnoha úhlů pohledu. Jedná se o souvislosti z hlediska psychopatologie, predikce terapeutického efektu kognitivně-behaviorální terapie (KBT), neuropsychologie (s důrazem na inhibiční procesy), struktury osobnosti a neurobiologie. Práce nabízí model neurobiologického korelátu prolnutí disociace a OCD, který byl experimentální částí ověřován. V úvodu práce bude uveden přehled historie, současné koncepty a neurobiologické nálezy u disociace. Další část se bude věnovat hypotetickému vztahu disociace a OCD. Nálezy v elektroencefalografii (EEG) u disociace a OCD jsou uvedeny odděleně od přehledu ostatních neurobiologických studií, jelikož podstatná část práce se zakládá na vlastní analýze EEG záznamů. Následovat bude experimentální část a diskuze výsledků.

2. Disociace

2.1 Historický přehled

Slovo disociace vzniklo přidáním předpony „dis“ ke slovu asociace a znamená rozpojení či odpojení. Nejčastěji je definována jako proces, kdy dochází k narušení integrace funkcí vědomí, paměti, identity, a vnímání a kontroly pohybů. Vyskytuje se v širokém spektru projevů od každodenních nepatologických zážitků, např. denní snění, automatické vykonávání určitých činností, až po patologické formy jako jsou intenzivní prožitky depersonalizace, derealizace či v podobě disociativní poruchy osobnosti (Spiegel a Cardena 1991).

Kořeny konceptu disociace najdeme ve fenoménu „hysterie“. Dalším pojmem souvisejícím s disociací je „konverze“.

Termín "hysterie" vychází z řeckého slova "hystero", které označuje dělohu. Hippokrates přejal a zpopularizoval. egyptskou představu, že děloha putuje po těle a způsobuje různé příznaky. Následný nástup středověkých křesťanských démonologických představ přisuzoval hysterické symptomy posedlostí ďáblem (Fink 1994).

Pokroky v pochopení lidského těla a jeho nervové soustavy zapříčinily zamítnutí gynekologického a démonologického vysvětlení. **Thomas Sydenham** (1624-1689) byl první, který uvažoval o hysterii jako o onemocnění, při kterém fyzické symptomy jsou způsobeny emočními vlivy. **Paul Briquet** (1796-1881) se v 2. polovině 19. století ujal rozsáhlé studie hysterie, kde tento termín použil pro kombinaci klinických symptomů postihujících různé tělesné systémy, pro které neexistuje žádné známé vysvětlení. Hysterie pro něj byla „neurózou mozku“, při které mají u predisponujících jedinců nepříznivé vnější události vliv na „afektivní část mozku“. Pojem „Briquetův syndrom“ je byl používán jako ekvivalent hysterie (Mai a Merskey 1981).

Významnou osobností, která určila směr dalšího vývoje konceptu hysterie byl francouzský neurolog **Jean-Martin Charcot** (1825–1893). Při reorganizaci nemocnice zpozoroval, že hysteričtí pacienti, kteří byli umístěni spolu s epileptiky začali trpět častějšími epileptiformními záchvaty. Fenomén nazval epilepto-hysterií čili „**hysteria major**“. Podrobnější vyšetření těchto pacientů zjistila,

že pacienti navíc trpí různými poruchami taktilního čítí, sensoriky a motoriky – „stigmata“ v rámci „**hysteria minor**“. Charcot obdobně jako Briquet věřil, že podstatou hysterických projevů jsou „*dynamické*“ léze centrálního nervového systému, i když tyto léze nelze soudobou technikou detekovat. Léze měly vznikat u konstitučně vulnerabilních jedinců následkem stresujících zážitků, čímž v etiologii hysterie připouštěl roli emočního prožívání. Navíc u pacientů trpících hysterií pozoroval zvýšenou hypnabilitu a byl schopen hypnózou příznaky vyvolat. Mezi Charcotovy žáky patřili Sigmund Freud a Pierre Janet, kteří každý po svém ovlivněni myšlenkami svého učitele, dále rozvíjeli koncept hysterie (Nijenhuis 2004).

Zde se dostáváme k teorii **disociace**, kterou rozpracovává Charcotův žák, **Pierre Janet** ve své práci *L'automatisme psychologique* (Janet 1890) na základě psychologických jevů pozorovaných při hysterii, hypnóze, u stavů sugescí a somnambulizmu. Vycházel z díla Moreaux de Tours, který v roce 1845 pro podobnou představu použil slovo „*désagregation psychologique*“ (psychologický rozklad) (van der Hart a Boon 1989). Práce vysvětluje hysterické symptomy jako amnézie, poruchy čítí a hybnosti teorií totálních nebo parciálních **mentálních automatizmů** - stavů, kdy určitá činnost je vykonávána bez vědomí jedince. Dle Janeta toto jednání vzniká v důsledku působení podvědomých **fixních idejí**. Fixní ideje definoval jako částečně či zcela autonomní, od vědomí oddělené psychické komplexy, které vznikají procesem disociace při traumatické zkušenosti. Síla fixních idejí a jejich vliv závisí na míře jejich izolace. Pro Janeta byl důležitým znakem odlišujícím hysterické pacienty od ostatních jejich snížené uvědomování procesů. Disociace je podle Janeta výsledkem dědičné slabosti základní mentální energie, která znemožňuje zdravému jedinci integrovat různé psychické funkce do stabilní a vědomé psychologické struktury. Pokud dojde k úbytku mentální energie potřebné k udržení integrity self, a to ať již spontánně nebo v důsledku psychologického traumatu, dojde k disociaci - tedy ztrátě kontroly nad psychologickými funkcemi. Janet nahlížel na disociaci jako na jev výhradně patologický.

Sigmund Freud spolu s **Josefem Breuerem** ve své práci o hysterii (Breuer a Freud 1916) zveřejnili psychodynamický koncept, kde podkladem onemocnění byla „**konverze**“, psychologický mechanismus při kterém vytěsněné/potlačené

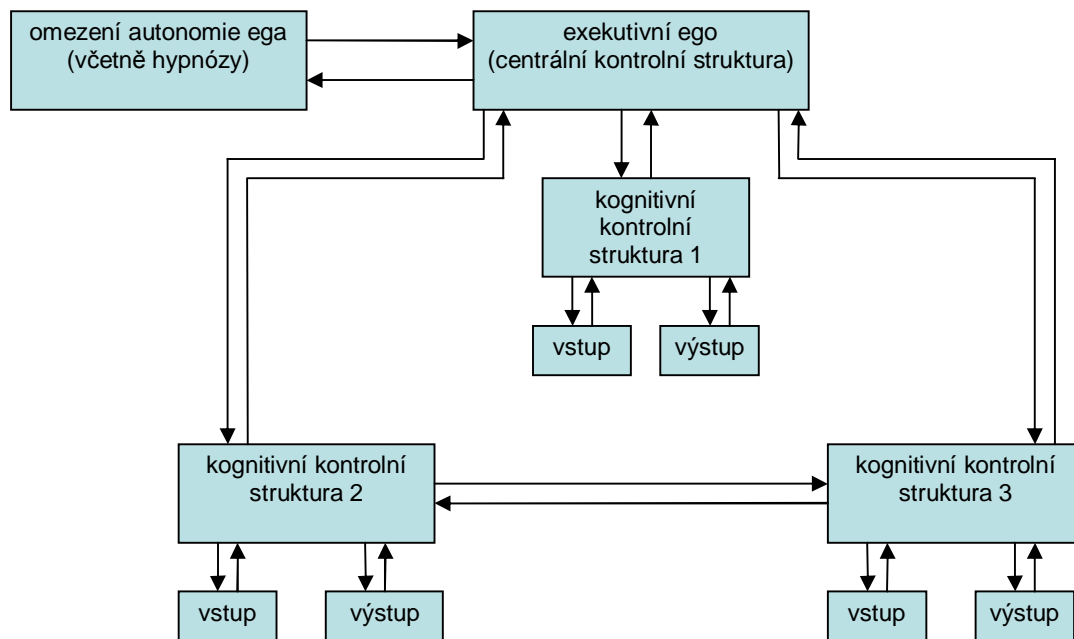
intrapsychické obsahy (např. zakázané, nepřipustné traumatizující vzpomínky nebo nepřipustná přání) jsou nevědomě „konvertovány“, tedy přeměněny v somatické příznaky, které mají symbolický ráz. Tvrdili, že terapie založená na verbalizaci vzpomínek a přání a prožití souvisejících emocí vede k uzdravení. Rozmach psychodynamického pohledu ve 20.století vedl k zavedení pojmu konverze do mezinárodní klasifikace. Objevuje se zde termín „konverzní porucha“, která zahrnuje různé organicky nevysvětlitelné taktilní, sensorické a motorické příznaky.

Na rozdíl od Janeta, který používal termín disociace, Freud zdůrazňoval pojmy potlačení a konverzi jako ochranný mechanismus. Oba dva se však shodovali, že hysterie je proces, který se týká vědomí, podvědomí a ochranných mechanismů, které vedou k nevědomému zpracovávání nepříjemných, traumatizujících a úzkost vzbuzujících skutečností. Nicméně Janet a jeho teorie disociace upadla na určitou dobu v zapomnění, kdežto Freud se dostal do povědomí v psychiatrickém světě. Janetovy myšlenky ožily před 30 lety při vytvoření DSM III (1980), kde byl zařazen pojem „disociativní poruchy“ nahrazující slovo „hysterie“.

Vývoj konceptu disociace vrcholí v **Hilgardově neodisociativní teorii** (Hilgard 1977). Teorie je založena na premise, že vědomí není jednotné. Namísto toho navrhuje představu „mnohočetných kognitivních struktur (multiple cognitive processing structures)“. Dalším pilířem je fenomén „*skrytého pozorovatele (hidden observer)*“. Na základě zkušeností s hypnózou Hilgard zjistil, že existuje část vědomí, která si je vždy, i v hlubokém hypnotickém stavu, vědomá všech svých procesů, které probíhají. Tuto část vědomí nazval skrytým pozorovatelem (hidden observer). Pro upřesnění, je to pojem zvolený pro informační zdroj osobnosti schopný vysoké úrovně kognitivních funkcí, avšak zhypnotizovaným jedincem neuvědomovaný. Během experimentů s hypnózou je možno s touto oblastí vědomí komunikovat. Pokud se jedná o kognitivní struktury, neodisociativní teorie pracuje s třemi předpoklady. Prvním je existence tzv. podřízených kognitivních systémů, které mají jistou míru jednoty, trvání a autonomních funkcí. Tyto systémy obvykle interagují četnými zpětnými vazbami, za jistých okolností se však mohou stát izolovanými. Dalším předpokladem je hierarchická kontrola těchto struktur. Třetí podmínkou je

existence specifické nadřazené monitorující a kontrolní struktury, kterou Hilgard nazývá „*exekutivní ego (executive ego)*“. Exekutivní ego je tedy na vrcholu hierarchického uspořádání kognitivních struktur a jeho „náplní práce“ je plánování, monitorování a řízení funkcí celé osobnosti tak, aby jednal a myslela vhodným (adaptivním) způsobem. Při disociativním procesu dochází k částečnému nebo úplnému přerušení vazeb jedné nebo více struktur v rámci celého systému. Např. v průběhu hypnózy jsou určité hierarchické jednotky dočasně disociovány od vědomé exekutivní kontroly a namísto toho jsou přímo aktivovány sugescemi hypnotizéra. Schéma modelu neodisociativní teorie je na obrázku 1.

Obr. 1. Hierarchické uspořádání podřízených kognitivních kontrolních struktur (upraveno dle Hilgarda (1973)).



Dnešní pokroky v neurovědách, zejména možnosti detekce mozkové aktivity pomocí funkčních zobrazovacích metod spolu s vytvořením nástrojů k měření závažnosti disociace přinesly v této oblasti nové poznatky. Cílem tohoto přehledu je uvedení současných konceptů disociace, souhrn nálezů z oblasti zobrazovacích metod z posledních dvou desetiletí s poukazem na navržené neurobiologické modely disociativních stavů a přehled nástrojů k měření disociace.

2.2. Současné koncepty disociace

Výrazným nedostatkem výzkumu disociace je široký význam pojmu a nejasná definice. Disociace v sobě obsahuje mnoho podmnožin stavů, které mají různou fenomenologii a také odlišnou etiologii. Cardeña (1994) ve svém přehledové práci popisuje, že pojem disociace se používá ve třech různých kontextech: 1) jako nedostatečná integrace jednotlivých mentálních modulů či systémů, 2) jako změněný stav vědomí, 3) jako obranný mechanismus. Třetí kategorie se týká spíše hypotézy o funkci disociace, kdežto první 2 kategorie se kvalitativně mezi sebou liší z hlediska fenomenologie. Tato myšlenka byla rozvinuta v koncept rozdělení disociace na **kompartmentalizaci** a **detachment** (Holmes *et al.* 2005). Jiný úhel pohledu zpochybnil představu disociace jako pouze kontinuálního fenoménu a výzkumy potvrdily kvalitativní odlišení **patologické** a **nepatologické disociace** (Waller a Ross 1997).

2.2.1. Disociace - kompartmentalizace a odpojení (detachment)

Kompartmentalizace je charakterizována částečným nebo celkovým narušením schopnosti kontrolovat procesy nebo děje, které obvykle podléhají kontrole. Příkladem může být neschopnost vybavit si běžně dostupné informace. Významnou charakteristikou kompartmentalizace je to, že procesy probíhají „normálně“, přestože jsou odděleny od vědomé kontroly. I nadále tak ovlivňují oblasti emoce, kognicí a chování. Kompartmentalizací jsou vysvětlovány konverzní příznaky u somatizačních poruch, disociativní amnézie, disociativní fuga a disociativní porucha identity.

Detachment je definován jako změněný stav vědomí spojený s pocitem odpojení, odcizení od vnímání sama sebe nebo vnějšího světa. Jedná se zejména o prožitky depersonalizace, derealizace a mimotělní zkušenosti.

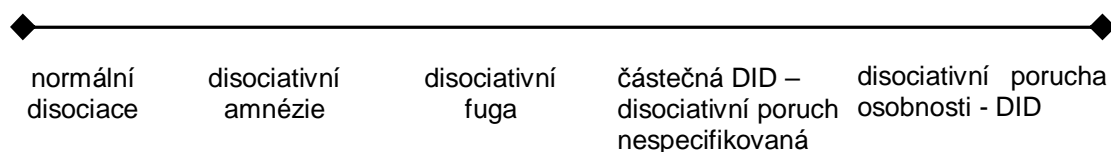
Typickým zástupcem depersonalizace typu detachmentu je depersonalizační porucha, zatímco konverzní porucha (dle DSM IV) je považována za typický příklad kompartmentalizace. U posttraumatické stresové poruchy jsou zastoupeny charakteristiky obou typů (Spitzer *et al.* 2006a). Holmes *et al.* (2005) ve svém článku opírají o nepřítomnost depersonalizace u pacientů se somatizačním

onemocněním, které je považováno za projev kompartmentalizace. Naopak, pacienti s depersonalizační poruchou neudávají disociativní amnézii a jiné symptomy kompartmentalizace. Navíc faktorová analýza DES odlišuje depersonalizaci/derealizaci (fenomén detachmentu) a disociativní amnézii (kompartmentalizace). Autoři předpokládají odlišný neurobiologický základ a vyvozují odlišné terapeutické přístupy k jednotlivým typům disociace. U kompartmentalizace je vhodné využít k reaktivaci a reintegraci kompartmentalizovaných obsahů hypnózy či přímých a nepřímých sugescí (Holmes *et al.* 2005) anebo propracování silných emocí souvisejících s traumatickými událostmi v rámci KBT nebo terapie zaměřené na schémata (psaní terapeutických dopisů, hraní rolí, práce v imaginaci) (Praško *et al.* 2009). U disociace typu detachmentu se osvědčily kognitivně behaviorální techniky se zaměřením na potenciální spouštěče, na to, jak „odpojení“ (detachmentu) předcházet, případně jak jej ukončit (Hunter *et al.* 2005).

2.2.2. Disociace – kontinuum a kategorie

Janet (Janet P 1890) pojímal disociaci je diskontinuální fenomén, který lze pozorovat pouze u psychicky nemocných lidí, především trpících hysterií a u zdravých jedinců se nevyskytující). Naproti tomu William James v „The Principles of Psychology“ a Morton Prince v „The Dissociation of a Personality“ prosazují koncept disociativního kontinua (Spitzer *et al.*, 2006), které se rozprostírá od nezávažných projevů (automatické vykonávání naučených pohybů nebo jsme tak pohlceni příběhem natolik, že nevnímáme okolí, hypnotický stav) až po extrémní patologické formy (disociativní porucha osobnosti)(Ross 1997).

Obr. 2. Spektrum disociativních poruch (Ross 1997)



Většina autorů v oblasti disociace převzala disociativní kontinuum jako výchozí paradigma svých prací. Nicméně analytická studie dotazníků hodnotící míru disociativních prožitků s použitím taxometrických metod prokázala rozdíl mezi nepatologickou, kontinuální formou disociace a patologickou disociací, která má charakter diskontinuální (Waller *et al.* 1996). Taxometrické metody umožňují odlišení charakteristik typových (taxonomických, kategoriálních) od dimenzionálních. Patologická disociace má zcela odlišný charakter od disociace, kterou mohou prožívat zdraví jedinci a vyskytuje se zejména u pacientů s disociativní poruchou. Nepatologická disociace se vztahuje k absorpci a imaginativnímu pohlcení a je projevem disociativního rysu (trait), což je vlastnost jedince ekvivalentní jiným vlastnostem a ve větší či menší míře u každého vyjádřená. Za patologickou disociací se pokládají změny v prožívání osobní identity, pocity depersonalizace/derealizace, pocity rozpojení vědomí, disociativní amnézie a sluchové halucinace. Lze ji měřit osmi položkami dotazníku DES, které Waller *et al.* (Waller *et al.* 1996) uvedli jako samostatný nástroj pro hodnocení patologické disociace, tzv. DES-Taxon (DES-T).

Následovaly výzkumy s použitím tohoto nového dotazníku. Prevalence patologické disociace dle DES-T u severoamerické populace se odhaduje na 2 až 3,3 % (Seedat *et al.* 2003; Waller a Ross 1997). Roční či celoživotní prevalenci udávají evropské studie u neklinické populace 0,3-1,8 % (Spitzer *et al.* 2006b) a mezi studenty byla zjištěna 2,9 % prevalence (Modestin a Erni 2004). Poslední dvě studie navíc sledovaly situaci u psychiatrických pacientů, kde se údaje o prevalenci pohybují od 5,4 % k 12,7 %.

V posledních letech probíhá debata o tom, jaký má vztah patologická disociace k diagnóze disociativních poruch. K diskuzi na toto téma přispěla práce Modestina *et al.* (Modestin a Erni 2004), která nepotvrdila signifikantní vztah mezi zařazením jedince jako patologicky disociujícího pomocí DES-T a klinickou diagnózou disociativních poruch. Autoři argumentují, že patologická disociace, zjištěná pomocí DES-T vyjadřuje pouze vyšší frekvenci disociativních prožitků, ale nemůže být základem pro určení probíhající disociativní poruchy.

2.3. Neurobiologie disociace na příkladu depersonalizace

Depersonalizace a derealizace reprezentují disociativní stavy, které patří do skupiny *detachment* (odpojení, odcizení). Depersonalizační porucha má homogenní projevy a její diagnostika ve srovnání s ostatními disociativními poruchami není obtížná. Prevalence depersonalizační poruchy se odhaduje na 1-2% (Hunter *et al.* 2004). Z neurobiologického hlediska byla podrobně prozkoumána pomocí různých neurozobrazovacích technik. Přehled nálezů studií indukovaných symptomů depersonalizace pomocí nitrožilního podání THC (Δ^9 -tetrahydrocannabinol) a pacientů s depersonalizační poruchou s použitím zobrazovacích metod se nachází v tabulce 4.

Tab. 1. Výsledky zobrazení mozkové aktivity při prožitku depersonalizace.

práce	počet jedinců	metoda	stimulace	hyperaktivita	hypoaktivita
Hollander et al., 1992	1 pacient s DP	SPECT		zadní frontální oblast	levý nucleus caudatus
Mathew et al., 1997	32 zdravých jedinců	PET	i.v. THC, 11 mělo placebo, 11 nízkou dávku THC a 10 vysokou dávku THC	frontální kůra bilaterálně, inzula, přední cingulum, subkortikální oblasti s převahou vpravo	
Mathew et al., 1999	59 zdravých jedinců	PET	i.v. THC, 21 mělo placebo, 19 nízkou dávku THC a 19 vysokou dávku THC	pravá frontální kůra, přední cingulum	amygdala, hipokampus, basálních ganglia, thalamus
Simeon et al., 2000	8 jedinců s DP, 24 zdravých kontrol	PET		parietálně v BA 7B, (somatosenzorická asociační oblast) a BA 39 (multimodální asociační oblast), levá okcipitální oblast v BA 19 (zraková asociační oblast),	temporálně v BA 22 (sluchová asociační oblast), a BA 21
Kopeček et al., 2004	1 pacient DP, 22 zdravých kontrol	PET		pravý horní temporální gyrus/dolní parietální gyrus - BA 40, pravý horní parietální gyrus - BA 7, levý fusiformní gyrus okcipitálního laloku - BA 19	

Phillips et al., 2001	6 pacientů s DP, 10 pacientů s OCD, 6 zdravých kontrol	fMRI	promítání averzivních a neutrálních obrázků	averzivní podněty u DP a OCD vyvolaly výraznější aktivaci pravé prefrontální kůry, u OCD se jednalo o střední prefrontální kortex - BA 44, u DP o ventrální oblast frontální kůry - BA 47, u DP ve srovnání s OCD a normami byla vyšší aktivita inzuly v reakci na neutrální podněty	V průběhu averzivní stimulace u DP ve srovnání s ostatními 1) nebyla aktivována inzula, 2) byla nižší aktivita v oblastech odpovědných za zrakovou a prostorovou percepci (horní a střední temporální gyrus a dolní parietální lalok), 3) nebyla aktivována amygdala
Lemche et al., 2007	9 pacientů s DP, 12 zdravých kontrol	fMRI	promítání různých výrazů obličeje		snížení metabolické aktivity v hypotalamu a amygdale při výrazně veselých a smutných výrazech tváře na rozdíl od zdravých kontrol, u kterých docházelo ke zvýšení aktivity v daných oblastech
Raszka et al., 2007	1 pacient DP, 20 zdravých kontrol	PET		parietálně BA 39 vpravo (multimodální asociační oblast), entorhinální kůra vpravo (BA 34, BA 28) okcipitálně BA 19 vpravo (asociační zraková kůra),	dorzolaterální prefrontální kůra BA 9, 46, 47

Vysvětlivky: SPECT – single photon emission tomography, PET – positron emission tomography, DP – depersonalizační porucha

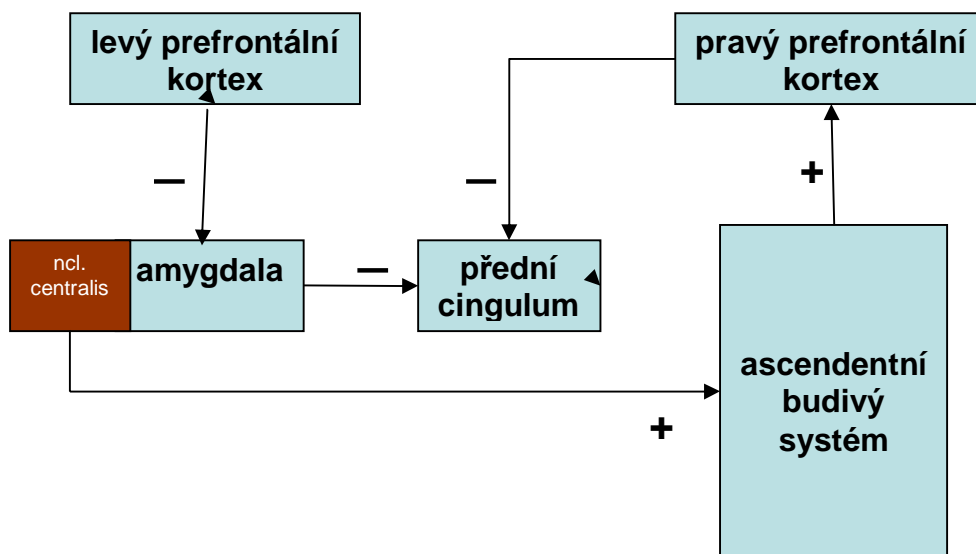
Na základě neurobiologických souvislostí Sierra a Berrios (Sierra a Berrios 1998) navrhli **kortiko-limbický diskonekční model depersonalizace**. Snažili se odpovědět na otázku, jak z neurofyzilogického hlediska lze prožívat odcizení, "myšlenkovou prázdnotu" (pocit chybění myšlenek, představ a vzpomínek) a zároveň hypervigilitu. V literatuře našli poklady pro následující předpoklady:

- depersonalizace je evolučně starý, výhodný neuronální mechanismus odpovědi, který slouží ke zpracovávání extrémně ohrožujících situací
- amygdala je centrální strukturou pro přiřazování emočního významu podnětům
- centromediální jádro amygdaly ovlivňuje autonomní systém
- funkce předního cingula souvisí s bdělou pozorností
- mediální prefrontální kůra se podílí na monitoraci a modulaci emocí a na jejich vědomém prožívání

- aktivita levé prefrontální kůry vede k selektivní inhibici části amygdaly související s emočními procesy
- aktivita prefrontální kůry inhibuje přední cingulum.

Model předpokládá simultánní bilaterální kortiko-limbickou diskonekci, která je založena na současné aktivitě inhibiční a excitační komponenty. Inhibiční okruh je spuštěn hyperaktivitou levé mediální prefrontální kůry vedoucí k inhibici části amygdaly, která ústí v „hypoemocionalitu“. Excitační okruh je mediován neinhibovanou částí amygdaly (nucleus centralis), která způsobuje zvýšení vigility ovlivněním ascendentního retikulárního aktivačního systému. Navíc dochází k aktivaci pravé prefrontální kůry aktivačním systémem. Pravá prefrontální kůra inhibuje přední cingulum a následkem těchto mechanismů jsou hypervigilita, poruchy soustředění a pocit "myšlenkové prázdnoty".

Obr. 3. Neurobiologický model depersonalizace dle Sierry a Berriose (1998).



Depersonalizace je výsledkem kombinace dvou mechanismů: (1) levá prefrontální kůra inhibuje amygdalu a důsledkem je snížení emoční odpovědi a útlum autonomní odpovědi, (2) neinhibovaná část amygdaly (hnědá plocha amygdaly) vede přes ovlivnění cholinerního a mono-aminergního ascendentního budivého systému k aktivaci pravé prefrontální kůry, která inhibuje aktivitu předního cingula a vede ke tvorbě hypervigilního stavu.

Teorii Sierry a Berriose (1998) upravili a rozšířili Mula *et al.* (2007), kteří se nespokojili s tím, že nevysvětluje kognitivní změny a změny vnímání tělesného schématu a reagují na nové poznatky ve výzkumu depersonalizace. V modelu

uvažují o významu dalších funkčních spojů mezi amygdalou, senzoricou kůrou, inzulou a striato-talamo-kortikálním okruhem.

Práce Philpse *et al.* (Phillips ML *et al.* 2001) popisuje současnou výraznější aktivitu pravé prefrontální oblasti a deaktivaci amygdaly, která do diskonekčního modelu zapadá. Studie Lemche *et al.* (Lemche E *et al.* 2007) udává hypoaktivitu v hypotalamu a amygdale při stimulaci emočně nabitými výrazy tváře. Navíc byla popsána negativní korelace mezi změnou kožní vodivosti (snížení) a změnou aktivity (zvýšení) oboustranně prefrontálně dorzálně. Souhlasí to s představou snížené emoční odpovědi následkem inhibice amygdaly aktivitou prefrontální kůry. Nálezy však nepotvrzují abnormitu předního cingula. Studie s použitím PET u jedinců s depersonalizační poruchou (Kopeček M *et al.* 2004; Phillips ML *et al.* 2001; Raszka *et al.* 2009; Simeon D *et al.* 2000) mají mezi sebou podobné výsledky, které diskonekční model nepodporují. Je možné, že odlišnost od výsledků studií s použitím fMRI je způsobena tím, že nebyly použity aktivační metody.

PET studie pacientů s depersonalizací souhlasí s abnormální metabolickou aktivitou v multimodální asociační kůře temporoparietálně a dále v oblastech asociační zrkové kůry. Důležitou souvislostí ve studii Simeony *et al.* (Simeon *et al.* 2000) je nález pozitivní korelace mezi metabolismem parietálně v BA 7B (somatosenzorická asociační oblast) a celkovým DES skórem a skórem subškály DES pro depersonalizaci. Mezi zajímavosti této problematiky patří kazuistika pacientky, které byl opakovaně vyvolán mimotělní zážitek, který patří mezi prožitky depersonalizace, elektrickou stimulací pravého angulárního gyru (Blanke *et al.* 2002). Tyto nálezy podporují představu narušené integrace vjemů v multimodální asociační kůře v parieto-temporo-okcipitální junkci a v přilehlých oblastech jako korelát depersonalizace. Derealizaci, která se projevuje pocitem odcizení od okolí, lze přisoudit dysfunkci entorhinální kůry. V entorhinální kůře končí poslední neurony somatosenzorické, sluchové a zrkové kůry a existují reciproční zapojení do primárních asociačních, somatosenzotrických, sluchových a zrkových polí. Navíc parietální multimodální korová oblast vysílá axony do dolní části temporálního laloku, která je aferentně propojená s entorhinální kůrou. Entorhinální kůra tak hraje roli konečné přepojovací stanice mezi senzoricými a somatosenzorickými systémy neokortexu a alokortikální kůrou (Canto *et al.*

2008). Abnormální zpracovávání vstupu informací do limbického systému může souviset s narušenou emoční odezvou. Mediální temporální lalok se účastní procesu rekognice. Rekognice zahrnuje dva podprocesy: pocit familiárnosti vzpomínané skutečnosti a vybavení (Eichenbaum *et al.* 2007). Přední a mediální část parahipokampálního gyru je dáván do souvislosti s pocitem familiárnosti, pro vybavení je pak klíčový hipokampus. Studie podporují názor, že tyto děje se navzájem ovlivňují, ale mohou probíhat odděleně a může docházet k jejich izolovanému narušení (Aggleton *et al.* 2005; Eichenbaum *et al.* 2007; Yonelinas *et al.* 2005). Derealizace („je mě to neznámé, cizí“) je opakem pocitu familiárnosti a mohl by souviset s dysfunkcí parahipokampu (Raszka *et al.* 2009).

Nálezy podporují představu funkční poruchy integrace somatosenzorických, zrakových a sluchových modalit v multimodální asociační kůře v parieto-temporo-okcipitální junkci a v přilehlých oblastech. Navíc pocit odcizení může souviset s naušením zpracováváním informací v entorhinální kůře.

Vytvoření komplexního modelu depersonalizace je zatím otázkou budoucnosti. Stále není vyřešená otázka, zda depersonalizační syndrom má svoji samostatnou existenci a zda jeho mechanismy jsou stejné s těmi, které se vyskytují u přechodných či indukovaných stavů depersonalizace. Vhled nám přinesou nové výzkumné metody, např. zobrazení difuzních tenzorů (diffusion tensor imaging - DTI), měření poměru magnetizačního transferu (magnetization transfer ratio - MTR), které umožňují hodnocení morfologie svazků vláken neuronů mozku. Můžeme se tak zaměřit na otázku, zda existuje morfologický korelát funkční dezintegrace v podobě strukturálních poruch bílých vláken a zda souvisí s depersonalizací. Dále hodnocení mozkové aktivity během klidu (tzv. default mode) pomocí fMRI u pacientů s depersonalizací by mohlo poukázat na abnormální funkční vztahy jednotlivých mozkových struktur. Následující poznatky nelze generalizovat na všechny disociativní stavy, nicméně mohou nám posloužit k vytvoření si určité představy, jak fenomén disociace může fungovat.

2.4. Disociace z hlediska elektroencefalografie

Pouze několik studií se zaměřilo na vztah disociativních prožitků a EEG záznamu. Sledovaly zastoupení jednotlivých pásem záznamu z celého povrchu lebky a dále kognitivní evokovaný potenciál P300.

Pacienti s hraniční poruchou osobnosti měli vyšší theta aktivitu ve srovnání se zdravými jedinci a ta pozitivně korelovala s frekvencí disociativních zážitků (Russ *et al.* 1999). Kazuistika pacienta s indukovanou depersonalizací vlivem alkoholu použila kvantitativní analýzu 3 EEG záznamů (Raimo *et al.* 1999). První záznam byl snímán v průběhu 5.dne 12tidenní epizody depersonalizace. Další 2 měření byla provedena 3 dny po skončení epizody a poté s odstupem 2 týdnů. V prvním záznamu byla zjištěna zvýšená relativní delta a theta aktivita a snížená relativní aktivita v beta pásmu. Zastoupení frekvenčních pásem delta, theta a alfa bylo vyšší v pravé hemisféře. Interhemisferická koherence byla snižena frontálně i v zadních oblastech ve zmíněných frekvencích. Následující záznamy poukazovaly na normalizaci elektrofyziologické aktivity.

Studie na zdravých jedincích popsala, že snížená aktivita v pásmu alfa snímána z celého povrchu lebky inverzně korelovala se skórem DES a, kdežto zastoupení delta a theta aktivity s DES korelovalo pozitivně (Giesbrecht *et al.* 2006a).

Papageorgiou *et al.* (2002) zjistili, že amplituda evokovaného potenciálu P300 u jedinců s přechodnými stavy depersonalizace je ve srovnání se zdravými jedinci nižší v centrálních zadních oblastech mozku. Výsledek interpretují v souvislosti s narušením kognitivních procesů a také s potenciální redukcí šedé hmoty mozkové. Následující studie zjistila sníženou amplitudu P300 u záznamu během disociativního stavu vědomí u pacientů s disociativní poruchou ve srovnání se zdravými (Kirino 2006). V situaci, kdy pacienti disociaci neprožívali, EEG nález se normalizoval. Kvantitativní analýza EEG neprokázala žádný rozdíl mezi pacienty a zdravými kontrolami.

Studie se shodují v souvislosti mezi vyšší aktivitou pomalých pásem a vyšší mírou disociace a také ve snížení amplitudy P300. Je pravděpodobné, že abnormalita P300 není stálý rys, ale je závislá na aktuálním prožívání disociace. Její narušení může souviset s dysfunkcí temporálních laloků. Kirino

(2006) vysvětlují, že snížení amplitudy P300 může zobrazovat negativní zpětnou vazbu pocházející z mediálního temporálního kortexu, která snižuje informační tok, mění funkce pozornosti a zvyšuje procesy pracovní paměti. To vše jako obranný mechanismus proti nadměrné funkci dlouhodobé paměti při vzpomínání na traumatické události.

Pro disociativní stavy je tedy typické zvýšené zastoupení pomalých frekvencí, narušení spolupráce mezi jednotlivými hemisférami a odlišnosti v amplitudě P300.

2.5. Diagnostické nástroje k hodnocení disociace

K hodnocení disociativních příznaků se používají nástroje v podobě subjektivních dotazníků a a objektivních semistrukturovaných rozhovorů. Většina hodnotících škál je v anglické verzi volně dostupná na adrese:

<http://www.neurotransmitter.net/dissociationscales.html>.

Tab. 2. Přehled používaných dotazníků a strukturovaných klinických interview k hodnocení disociativních projevů.

subjektivní hostnotící stupnice	zkratka	autoři
Dissociative Experiences Scale ^a	DES	Bernstein a Putnam 1986
Dissociative Experiences Scale II	DES-II	Carlson a Putnam 1993
Adolescent Dissociative Experiences Scale ^b	A-DES	Armstrong <i>et al.</i> 1997
The Somatoform Dissociation Questionnaire 20	SDQ-20	Nijenhuis <i>et al.</i> 1996
The Somatoform Dissociation Questionnaire 5	SDQ-5	Nijenhuis <i>et al.</i> 1997
Child Dissociative Checklist, Verze 3	CDC	Putnam <i>et al.</i> 1993
Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire	PDEQ	Marmar <i>et al.</i> 1994
Cambridge Depersonalization Scale	CDS	Sierra a Berrios 2000
Multiscale Dissociation Inventory	MDI	Briere 2002
Multidimensional Inventory of Dissociation 6.0	MID	Dell 2006
State Scale of Dissociation	SSD	Kruger a Mace 2002
strukturovaná interview	zkratka	autoři
Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders	SCID-D-R	Steinberg 1994
The Dissociative Disorders Interview Schedule- DSM-IV Version	DDIS	Ross 1989

Dotazníky, které mají zvýrazněný název, mají valorizovanou českou verzi.

^a DES validizován Ptáčkem *et al.* (2007)

^b A-DES validizován Soukupem *et al.* (v tisku).

▪ Subjektivní škály

První dotazníky k měření míry disociace vznikly v osmdesátých letech. Jejich přehled je uveden v tabulce 1. K měření disociace u dospělých se nejčastěji používá **Dissociative Experiences Scale** (DES; Bernstein a Putnam 1986). Je přeložen do více než 20 jazyků a používá se po celém světě. DES je krátký sebesposuzovací dotazník, který sleduje projevy depersonalizace a derealizace, amnézie a poruch pozornosti, absorpce a imaginativního pohlcení a amnézie spojené s distorzí reality. Koncepce disociace této škály vychází z teorie disociativního kontinua. Dotazník se skládá z 28 položek, u kterých vyšetřovaný označí na 100 mm úsečce procento (0%-100%) času, nakolik se daná zkušenost v jeho životě vyskytuje. Údaje z jednotlivých položek se zaokrouhlují na 5mm a aritmetický průměr těchto hodnot odpovídá tzv. DES skóru. Za kritérium svědčící pro disociativní onemocnění je obecně uznáván DES skóre ≥ 30 . Faktorové analýzy dotazníku DES nezávisle popisují tři základní faktory – amnézii, imaginativní pohlcení a depersonalizaci/derealizaci (Carlson *et al.* 1991; Ross *et al.* 1991). Existují pochybnosti ohledně těchto tří faktorů a opakovaně byl vyjádřen názor, že DES je nutno brát jako jeden konstrukt (Carlson a Putnam 1993; Spitzer *et al.* 2007). Charakteristickým rysem této škály je její abnormální rozložení, které lze upravit logaritmickou transformací. Tato úprava se doporučuje při statistické analýze, nicméně mnoho prací tuto transformaci v metodologii neudává. Vyplnění dotazníku trvá přibližně 10 minut. Český překlad je publikován jako Škála disociativních zkušeností (Ptacek *et al.* 2006; Ptáček *et al.* 2007). Dotazník byl úspěšně validizován a z hlediska vnitřní konzistence, validity, reliability a faktorové struktury odpovídá anglické verzi. Je to jediný v Čechách validizovaný dotazník hodnotící disociativní stavy u dospělých, a proto byl použit v experimentální části práce.

Subjektivní dotazník k hodnocení závažnosti prožívané depersonalizace a derealizace je **Cambridge Depersonalization Scale** (Sierra a Berrios 2000). Skládá se z 29 otázek, u kterých jedinec zaznamenává na Likertových škálách četnost a intenzitu jednotlivých prožitků depersonalizace. Tato škála je validizována v Německu, Španělsku a Japonsku. Všechny verze mají podobné

psychometrické vlastnosti. Validizace české verze aktuálně probíhá s použitím dat nasbíraných u pacientů Psychiatrického centra Praha a navazuje na překlad použitý v české diplomové práci o depersonalizační poruše (Chalupníček 2005). Předběžné výsledky souhlasí s vlastnostmi originální verze a práce s validizací tohoto nástroje bude v brzké době podána do recenzního řízení.

▪ **Strukturovaná interview**

Strukturovaný klinický rozhovor je způsob detailního zjištění disociativních symptomů. Ve výzkumu a klinické praxi se používají 2 interview. **Structured Clinical Interview for DSM IV Dissociative Disorders** (SCID–D; Steinberg 1994) je semistrukturovaný objektivní dotazník, který se používá k diagnostice disociativních poruch a přidružených diagnóz s disociací uvedených v americkém manuálu (disociativní amnézie, disociativní fuga, depersonalizace, disociativní porucha identity, disociativní porucha nespecifikovaná, trans a akutní reakce na stres). Měří minulé a aktuální epizody klinické manifestace disociace v pěti oblastech – amnézie, depersonalizace, derealizace, zmatení identity a alterace identity. Skládá se z 272 položek, které se hodnotí čtyřstupňovou Likertovou škálou. U zdravých dobrovolníků trvá rozhovor kolem 45 minut, u pacientů s disociativní poruchou může trvat déle než 2 hodiny. Interview je považováno za zlatý standard vědeckých prací. Nevýhodou klinického použití je délka interview a nároky, které jsou kladeny jak na tazatele, tak na vyšetřovaného. Jiným běžně používaným strukturovaným interview je **Dissociative Disorders Interview Schedule** (DDIS; Ross 1989). Má 131 položek, jeho administrace trvá 30–45 minut a kromě všech disociativních poruch zjišťuje i nejčastější komorbidní poruchy – depresi, somatizační poruchu, hraniční poruchu osobnosti, abúzus alkoholu a drog. Dále slouží k zjišťování schneiderovských primárních příznaků schizofrenie, sexuálního či fyzického násilí v dětství, mimosmyslových prožitků, náměsícnictví, stavů transu, poruch spánku a přítomnost imaginárních společníků v dětství. České verze těchto interview zatím neexistují. Jejich validizace bude důležitým krokem pro diagnostiku a výzkumnou činnost v této oblasti v České republice.

2.6. Disociativní poruchy v diagnostických manuálech

Jako klinický fenomén byly disociativní poruchy zavedeny až v 10. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí (2006) a ve 3. revidované a 4. verzi Diagnostického a statistického manuálu (APA 1994). Dříve byl pro tento fenomén používán pojem hysterie. Ke změně došlo ze dvou důvodů. (1) Koncept hysterie nebyl nikdy dostatečně jednotný. Nabízí se zde otázka, zda pojem disociace je vskutku posunem k lepšímu. (2) Odborné slovo „hysterický“ postihl stejný osud jako jiná v psychiatrii užívaná slova a zavedením do běžné řeči získalo hanlivý, diskriminující a stigmatizující nádech.

Přehled kdysi „hysterických“ poruch a srovnání manuálů MKN-10 (překlad Psychiatrické centrum Praha, 1996) a DSM-IV (APA 1994) poskytuje tabulka 2. To, že nebyla vytvořena jednotná koncepce disociace se odráží v rozdílech mezi jednotlivými diagnostickými systémy a v rozdílné definici disociativních poruch. V MKN-10 je disociace definovaná jako *„částečná nebo úplná ztráta normální integrace mezi vzpomínkami na minulost, vědomím vlastní identity, aktuálními pocity a kontrolou tělesných pohybů“* (překlad Psychiatrické centrum Praha, 1996). DSM-IV ji charakterizuje *„narušením obvykle integrovaných funkcí vědomí, paměti, identity nebo vnímání prostředí“* (APA 1994). Obě klasifikace se shodují v tom, že disociace souvisí s pamětí, vědomím a s pocitem vlastní identity. Rozdíl spočívá v tom, že MKN-10 zahrnuje do systému sensorický a motorický systém, který vede ke kategorii symptomů zavržených termínem „konverze“. DSM-IV omezuje disociaci na úroveň psychických funkcí. Konverzní poruchy zařazuje do podskupiny somatoformních poruch. Podle tohoto materiálu je hlavním projevem konverzních poruch *„přítomnost příznaků nebo výpadku funkcí, které postihují volní motorické nebo sensorické funkce a které připomínají tělesné onemocnění“* (překlad, Psychiatrické centrum Praha, 1996), což se kryje s hlavní charakteristikou somatoformních poruch a mělo by upozorňovat na nezbytnost velmi pečlivého lékařského somatického vyšetření (Wewetzer a Warnke 1999). Vzniká tak diagnostický oříšek prezentovaný níže. Několik studií se zaměřilo na vyhodnocení klinického využití obou klasifikačních systémů. V jedné rozsáhlé severoamerické studii se vzorkem 11292 psychiatrických pacientů, 57 % těch, kteří trpěli disociativní poruchou podle MKN- 10 byli klasifikováni

jako „atypičtí“, jelikož jejich symptomatika nekorespondovala se žádnou z poruch popisovaných v DSM III (Mezzich *et al.* 1989). Jiná studie udává, že 60 % jedincům ze skupiny psychiatrických pacientů s klinicky závažnou úrovní disociace byla přisouzena podle DSM-IV „jednoznačná“ diagnóza: disociativní porucha nespecifikovaná (Saxe *et al.* 1993). Stejná diagnóza se v Indii objevuje až u 90% ambulantních pacientů s diagnostikovanou disociativní poruchou (Van *et al.* 2005). Tato výrazná diskrepance mezi klasifikačními systémy a realitou diagnostiky jen poukazuje na nedostatečné pochopení jevu disociace a jeho charakteristik. Na druhou stranu toto nepochopení a jeho prezentace v diagnostických manuálech zpětně udržuje nejasnosti při životě. Tento problém je poslední dobou intenzivně diskutován a práce (Spitzer *et al.* 2006a) a nastiňuje řešení v již zmíněném konceptu patologické a nepatologické disociace.

Tab.3. Disociativní poruchy v MKN-10 a v DSM-IV.

MKN-10	DSM-IV
<i>F44 disociativní poruchy</i>	<i>disociativní poruchy</i>
F44.0 disociativní amnézie	300.12 disociativní amnézie
F44.1 disociativní fuga	300.13 disociativní fuga
F44.2 disociativní stupor	
F44.3 trans a stavy posedlosti	
F44.4 disociativní porucha motoriky	300.11 konverzní porucha (patří mezi somatoformní poruchy)
F44.5 disociativní křeče	
F44.6 dis. Porucha citlivosti a senzorické poruchy	
F44.7 smíšené disociativní (konverzní) poruchy	
F44.8 jiné disociativní (konverzní) poruchy	
F44.80 Ganserův syndrom	
F44.81 mnohočetná porucha osobnosti	300.14 disociativní porucha identity
F44.88 jiné specifikované (konverzní) poruchy	
F44.9 dis. (konverzní) poruchy, nespecifikované	300.15 disociativní porucha, nespecifikovaná
<i>F45 somatoformní poruchy</i>	<i>somatoformní poruchy</i>
F45.0 somatizační porucha	300.81 somatizační porucha
F45.1 nediferencovaná somatizační porucha	300.70 nediferencovaná somatizační porucha
F45.3 somatoformní vegetativní dysfunkce	
F45.4 přetrvávající somatoformní bolestivá Porucha	307.80 bolestivá porucha
<i>F48 jiné neurotické poruchy</i>	
F48.1 depersonalizační a derealizační syndrom	depersonalizační porucha (patří mezi disociativní poruchy)

<i>F60 specifické poruchy osobnosti</i>	<i>poruchy osobnosti (osa II)</i>
F60.4 histriónská porucha osobnosti	301.50 histriónská porucha osobnosti

2.7. Prevalence disociace a disociativních poruch u psychiatrických pacientů

Disociativní poruchy byly považovány za vzácně se vyskytující psychiatrická onemocnění. Několik epidemiologických studií za posledních 15 let prokázalo, že přítomnost disociativních příznaků bývá podhodnocena. Po vytvoření nástrojů k měření disociace a k určení disociativních poruch, jejich prevalence ve statistických údajích stoupla a u psychiatrické populace se pohybuje zhruba kolem 15 %. U hospitalizovaných pacientů Ross *et al.* (1991) popisují DES skóre > 20 až u 30 % pacientů, Saxe *et al.* (1993) udává DES skóre > 25 u 15 %, další práce zjistila DES skóre > 30 u 14,5 % pacientů a diagnóza disociativní poruchy byla v této studii přiřazena 10,2 % pacientům (Tutkun *et al.* 1998).

Horen *et al.* (1995) našel DES ≥ 25 u 29 % hospitalizovaných na psychiatrii, kdežto diagnóza disociativní poruchy se pohybovala kolem 17 %. Další studie výskytu disociativních poruch u klinické populace hospitalizovaných uvádí 8% prevalenci (Friedl a Draijer 2000). Turecká studie provedená u ambulantních pacientů popisuje přítomnost splnění kritérií pro disociativní poruchu u 12 % pacientů. Pro srovnání uvádějí, že pouze 1 % subjektů souboru bylo v době zařazení do studie vedeno s diagnózou disociativní poruchy. V americké studii byla disociativní porucha diagnostikována překvapivě až u 29,5 % ambulantní pacientů s psychiatrickým onemocněním (Foote *et al.* 2006). Na základě klinických zkušeností ve srovnání s těmito daty usuzují, že disociativní poruchy jsou diagnostikovány velice zřídka, i když nejsou raritou. Může to být způsobené neobvyklými projevy, které se těžko popisují a nutností disociativní příznaky cíleně sledovat, obdobně jako úzkostné či depresivní příznaky. V tabulce 3. je přehled studií prevalence disociativních poruch u psychiatrických hospitalizovaných pacientů.

Tab. 4. Prevalence disociace a disociativních poruch u psychiatrických pacientů (upraveno podle Foote et al., 2006 a Sar et al., 2006).

Studie	místo	počet subjektů	počet pacientů vyplňujících DES	Počet lidí podstupujících strukturované interview	Pacienti s disociativní poruchou (%)	Pacienti s DID (%)
Hospitalizovaní pacienti						
Ross <i>et al.</i> 1991	Kanada	299	299	80	21	3-5
Saxe <i>et al.</i> 1993	Massachusetts	110	110	20	13	4
Horen <i>et al.</i> 1995	Kanada	48	48	11	17	6
Latz <i>et al.</i> 1995	Severní Karolina	176	176	176	15	4
Modestin <i>et al.</i> 1996	Švýcarsko	207	-	-	5	0.4
Lussier <i>et al.</i> 1997	Connecticut	70	-	70	9	7
Tutkun <i>et al.</i> 1998	Turecko	166	116	40	10.2	5.4
Friedl a Draijer 2000	Holandsko	122	122	56	8	2
Gast <i>et al.</i> 2001	Německo	115	115	15	4.3	0.9
Ambulantní pacienti						
Sar <i>et al.</i> 2000	Turecko	150	150	46	12	2
Foote <i>et al.</i> 2006	New York	82	82	82	29	6

Vysvětlivky: DID – disociativní porucha osobnosti

Pro přehled a možnost srovnání, podle Muldera et al. (Mulder *et al.* 1998) 6,3 % jedinců ze vzorku 1028 lidí všeobecné populace trpí vysokou mírou disociativních příznaků. Jiné studie se shodují na 5 % (Putnam *et al.* 1996; Ross *et al.* 1991). Přítomnost příznaků nemusí ještě znamenat chorobu.

Některé z výše zmiňovaných výzkumů analyzovaly **komorbiditu** a další klinická fakta v souvislosti s disociativními poruchami. Jedinci s disociativní poruchou častěji než ostatní psychiatrická populace naplňují kritéria pro hraniční poruchu osobnosti, somatizační poruchu, nejméně jednu epizodu těžké deprese v anamnéze a dystymii. K tomu jsou u nich ve větší míře zaznamenány suicidální pokusy, sebepoškování a emoční či sexuální zneužívání v dětství (Foote *et al.* 2006; Sar *et al.* 2004; Tutkun *et al.* 1998)

Z hlediska této práce jsou důležité údaje o výskytu disociace u pacientů s úzkostnou poruchou a depresivní poruchou. Výsledky poukazují na silný vztah disociace s úzkostí a depresí, který může ovlivnit výsledky studií a interpretaci výsledků.

Mírou disociace u pacientů s panickou poruchou se zabýval Gulsun *et al.* (2007). U 35 pacientů s panickou poruchou (s nebo bez agorafobie) byla

průměrná míra disociace dle škály DES 30,3 bodů. Klinicky významné bylo sledování odpovědi na léčbu paroxetinem u pacientů s vyšší mírou disociace (nad 30 bodů) a pacientů s nižší mírou disociace (pod 30 bodů). U pacientů s nižší mírou disociace byl efekt léčby a pokles anxiety signifikantně významnější. Studie Balla *et al.* (1997) přináší značně odlišné výsledky od studie předchozí a to zejména v míře disociace. Průměrný DES skóre u pacientů s panickou poruchou byl $2,36 \pm 4,85$ a žádný z pacientů s panickou poruchou neměl DES > 20 bodů, které autoři zvolili jako cut-off skóre pro vysokou míru disociace. Korelace mezi mírou disociativních symptomů a symptomů úzkosti a deprese nebyla průkazná ve vztahu k aktuální míře úzkosti, ale pozitivně korelovala se sociální úzkostí.

U celkového vzorku pacientů s úzkostnými poruchami byla prokázána významná korelace mezi mírou komorbidní deprese a příznaky disociativními (Ball *et al.* 1997). Autoři upozorňují na možnost přímého vlivu deprese v odpovědích na některé položky dotazníku DES (např. zahledění se před sebe nebo neuvědomování si toho, co bylo řečeno). Pokud by se tato hypotéza potvrdila, bylo by nutné ji brát v úvahu při interpretaci DES skóre u depresivních pacientů. Navzdory vysoké prevalenci derealizace při panických atakách byla celková míra jiných disociativních příznaků nízká, na rozdíl od pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou. Jako vysvětlení nabízí autoři hypotézu, že se disociační příznaky objevují více v návaznosti na trauma nežli ve vztahu k úzkosti.

Tuzemská studie zkoumala vztah disociace a úzkosti u pacientů s panickou poruchou a u zdravé populace (Pastucha *et al.* 2009). I přes vyšší průměrné skóre v dotazníku DES u pacientů s panickou poruchou než u kontrolní populace nebyl tento rozdíl statisticky významný. Míra disociace měřená škálou DES však pozitivně korelovala s mírou úzkosti, nikoli však s mírou deprese.

Vztah disociace a deprese systematicky zkoumali Bob *et al.* (Bob *et al.* 2005; Bob *et al.* 2007; Bob *et al.* 2008). Opakovaně potvrdili vyšší frekvenci disociativních stavů u pacientů s depresivní poruchou ve srovnání se zdravými jedinci. Disociace pozitivně korelovala s mírou deprese. Navíc se věnovali vztahu disociace a hladin hormonů. Závažnost disociace měřenou DES pozitivně korelovala s hladinou prolaktinu (Bob *et al.* 2007). Tato práce navíc zjistila pozitivní korelaci mezi DES a skórem dotazníku měřícího symptomy související

s traumatizací v dětství a v dospělosti. Somatoformní disociace hodnocená s pomocí SDQ-20 negativně korelovala s hladinou kortizolu (Bob *et al.* 2008). Autoři poukazují na vztah mezi traumatizací, disociací a pasivní formou zvládnání stresu, která dle literatury souvisí s vyšší hladinou prolaktinu a nižší hladinou kortizolu. Pozitivní korelace disociace a depresivních příznaků u normální populace se opakovaně potvrdila (Maaranen *et al.* 2008; Mulder *et al.* 1998)). Tyto studie prokazují vysokou komorbiditu depresivní poruchy a disociativních poruch a to na vzorku populací původně bez diagnostikovaných psychických onemocnění.

Závažnější disociace se vyskytuje u mnoha pacientů s psychiatrickou diagnózou ve srovnání se zdravými jedinci. Opakovaně byl zjištěn vztah disociace, depresivních a úzkostných příznaků. Vyšší míra disociace u OCD, její pozitivní korelace s úzkostí, a také představa disociace jako obranného mechanismu vedla k výzkumu disociace u OCD. Přehled výsledků studií a další souvislosti mezi disociací a OCD budou podrobně analyzovány v následující části.

3. Disociace u obsedantně-kompulzivní poruchy

Několik studií se věnovalo disociaci u OCD. Opakovaně se potvrdilo, že pacienti s OCD ve srovnání se zdravými jedinci prožívají disociativní stavy častěji. Souvislost je důležitá zejména z hlediska terapie. O disociaci se uvažuje jako o negativním prediktoru efektu kognitivně-behaviorální terapie. Studie však zatím neodpověděly na otázku zda disociace specificky souvisí s OCD symptomy a výzkum predikce terapeutického efektu byl proveden pouze u 2 studií na relativně malém vzorku pacientů. Výzkum se zatím nezaměřil na neurobiologické mechanismy disociativních příznaků u OCD.

Následující část se podrobně věnuje nálezům, které souvisejí se vztahem disociace a OCD. V úvodu této části bude vysvětlena OCD z klinického a neurobiologického hlediska. Budou zdůrazněny některé terapeutické metody jako repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), hluboká mozková stimulace (deep brain stimulation, DBS) a neurochirurgické přístupy. Tyto metody se zakládají na přímém ovlivnění oblastí mozku, u kterých se potvrdila patologická aktivita u OCD. Následovat bude přehled výsledků výzkumu, který se věnoval disociaci u OCD z hlediska psychopatologie, struktury osobnosti a predikce terapeutického efektu. Dále budou uvedena data, která poukazují na společné neuropsychologické a neurobiologické mechanismy disociace a OCD.

Pokud by experimentální část práce potvrdila, že vyšší míra disociace souvisí s horší odpovědí na terapii, dalším krokem ve výzkumu by bylo určení oblastí zahrnutých v patofyziologii disociace, které by se dalo ovlivnit neinvazivní terapeutickou metodou rTMS. Neurobiologický korelát disociace u OCD může posloužit jako výchozí bod rozsáhlejšího výzkumu na pacientech s onemocněním ze spektra úzkostných poruch a na pacientech s disociativní poruchou.

3.1. Obsedantně-kompulzivní porucha

3.1.1. Definice, epidemiologie a diagnostika

Obsedantně kompulzivní porucha (OCD) je charakterizována nutkavými myšlenkami (obsesemi), které se proti vůli vtírají na mysl a způsobují svému nositeli výraznou nepohodu a tíseň, kterou se pak snaží zmírnit různými způsoby nutkavého chování (kompulzemi). Nemoc je zařazena mezi úzkostné poruchy. S prevalencí 1,9 – 3,2 % patří OCD mezi nejčastější psychické poruchy – hned za fobie, abúzus a depresi, u dětí a dospívajících se uvažuje o výskytu ještě vyšším (Karno M *et al.* 1988; Weissman MM *et al.* 1994). U nás v průměru trvá 7-15 let od počátku příznaků OCD do doby, kdy se trpící rozhodlá léčit nebo je diagnostikován (Praško *et al.* 2008). To většinou znamená, že přichází, až když příznaky již značně blokují jeho normální život, svazují ho jak v zaměstnání, tak v rodině.

Základními příznaky poruchy jsou obsese, kompulze, úzkost a vyhýbavé chování. Všechny se mohou vyskytovat v různých formách. Obsese jsou opakovaně vtírající se myšlenky, slova, hesla, domněnky, pochybnosti, obavy, přesvědčení, ale i představy, obrazy a impulzy. Jsou egodystonní, nevítané a jejich nositel je rozeznává jako své vlastní. Způsobují velkou tíseň, která souvisí se jí neutralizovat nebo vykompenzovat. Většinou to probíhá opakováním nutkavého jednání (kompulze), které přinášejí dočasnou úlevu (Kosová a Praško 2006).

Tab. 5. Diagnostická kritéria pro obsedantně kompulzivní poruchu dle MKN-10.

A. Po dobu alespoň 2 týdnů jsou po většinu dnů přítomny buď obsese, nebo nutkavé jednání (nebo obojí).
B. Obsese (myšlenky, nápady nebo představy) a nutkavé jednání mají společné následující rysy, které všechny musí být přítomny: (1) Pacient musí uznávat, že vznikají v jeho vlastní mysli a nejsou vyvolávány jinými osobami nebo vnějšími vlivy. (2) Jsou nepříjemné a opakují se a musí být přítomna alespoň jedna obsese nebo kompulze, která je považována za přehnanou nebo nesmyslnou. (3) Pacient se snaží jim odolávat (avšak rezistence na dlouhotrvající obsese nebo kompulze může být minimální). Musí být alespoň jedna obsese nebo kompulze, které se

pacient neúspěšně brání.

(4) Prožívání obsedantní myšlenky nebo provedení kompulzivního činu není samo o sobě příjemné. (Toto by se mělo odlišit od dočasné úlevy od napětí a úzkosti.)

C. Obsese nebo kompulze vyvolávají tíseň nebo narušují sociální nebo individuální činnosti pacienta, obvykle ztrátou času.

D. Nejčastěji používaná vylučovací doložka. Obsese nebo kompulze nejsou výsledkem jiných duševních poruch, jako jsou např. schizofrenie nebo příbuzné poruchy (F20-F29), nebo poruchy nálady (afektivní poruchy) (F30-F39).

Diagnóza se může dále specifikovat následujícím čtvrtým znakem:

F42.0 Převážně obsedantní myšlenky a ruminace

F42.1 Převážně nutkavé jednání (obsedantní rituály)

F42.2 Smíšené obsedantní myšlenky a jednání

F42.8 Jiné obsedantně-kompulzivní poruchy

F42.9 Obsedantně-kompulzivní porucha nespecifikovaná

Podle diagnostických kritérií by měly obsedantní či kompulzivní symptomy splňovat následující charakteristiky:

- pacient je musí uznávat jako své vlastní myšlenky a nutkání;
- musí být přítomna alespoň jedna myšlenka nebo čin, kterému se pacient bezúspěšně brání, i když mohou být přítomné i jiné, kterým již odolává
- myšlenka či provedení činu nesmí být samo o sobě příjemné (pouhá úleva od napětí a úzkosti není v tomto smyslu považována za potěšení);
- myšlenky, představy nebo nutkání se musí opakovat.

Pro stanovení definitivní diagnózy je nutné, aby symptomy byly přítomny po většinu dnů nepřetržitě po dobu alespoň dvou po sobě následujících týdnů a aby vyvolávaly tíseň a narušovaly normální činnost (tabulka 5). Podle případné převahy základních symptomových skupin můžeme onemocnění rozdělit na poruchu s převážně obsedantními myšlenkami nebo ruminacemi, poruchu s převážně nutkavými akty a smíšené obsedantní myšlenky a chování (nejčastější forma, tvoří asi 75 % všech OCD).

Porucha může začít postupně i náhle, asi u 50 % pacientů předchází stresující životní zkušenost. OCD je chronické, omezující a často invalidizující

onemocnění. Příznaky se v průběhu času mohou měnit, jak svým obsahem, tak svou intenzitou. V počátečních stádiích nemoci jsou trpící často schopni udržet svoje obsese a kompulze pod částečnou kontrolou. Dlouhodobý průběh, často celoživotní, bývá u některých lidí zhoršen atakami výraznějších příznaků, které se střídají s obdobími, kdy nemoc z velké části ustoupí. Méně než 1/3 nemocných zažije pouze jednu několikaměsíční epizodu OCD, která plně odezní a již se nikdy nevrátí (Praško a Prašková 2007).

3.1.2. Terapie

V terapii OCD se nejčastěji používá kombinace farmakoterapie a psychoterapie. Kromě těchto základních modalit se u rezistentních forem také osvědčil neurochirurgický přístup. Současný výzkum se zabývá možnostmi použití hluboké mozkové stimulace (deep brain stimulation, DBS) a repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS).

3.1.2.1. Farmakoterapie

V roce 1967 byla poprvé zjištěna dobrá účinnost klomipraminu (Fernandez a Lopez-Ibor 1967). Po této první práci následovala série placebem kontrolovaných studií v osmdesátých a devadesátých letech, které tento dobrý efekt potvrdily (Clomipramine Collaborative Study Group 1991). Tricyklická antidepresiva, která mají zejména noradrenergní účinek, jako je nortriptylin a desipramin, se neukázala být v této indikaci účinná (Leonard *et al.*, 1989).

V posledních dvaceti letech byla potvrzena účinnost fluvoxaminu, fluoxetinu, sertralinu, paroxetinu a citalopramu (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) (Greist *et al.* 1995; Greist 1998; Greist a Jefferson 1998; Stein *et al.* 1995; Tollefson *et al.* 1994) a nověji byla zjištěna účinnost i u venlafaxinu (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) (Albert *et al.* 2002a; Hollander *et al.* 2003). Zdá se však, že u všech těchto preparátů jsou u většiny OCD pacientů potřebné supramaximální dávky (Davidson a Connor 2004), např. až 400 mg sertralinu na den. Navíc efekt zpravidla můžeme očekávat nejdříve za 3 měsíce. Antidepresiva bývají účinná asi u 40 - 60 % nemocných ve smyslu významného snížení psychopatologie. Plná remise je však spíše vzácností (Kaplan a Hollander 2003).

3.1.2.2. Psychoterapie

Účinnou metodou léčby OCD je kognitivně-behaviorální terapie. U ostatních forem psychoterapie nebyl prokázán dostatečný efekt.

Studie, zkoumající účinnost kognitivně-behaviorální terapie u OCD, ukazují, že její úspěšnost je přibližně u 75% pacientů, kteří terapii ukončí, a že dosažené zlepšení přetrvává několik let po ukončení terapie (Foa a Steketee 1979). Účinnost KBT u OCD je srovnatelná s farmakoterapií i někteří autoři zdůrazňují dlouhodobější efekt a menší počet relapsů po ukončení KBT (Marks 1997). Bylo prokázáno, že expozice v kombinaci se zabráněním rituálů je neúčinnější metodou v terapii kompulzí (Foa a Steketee 1979; Marks 1997; Marks *et al.* 1980). Expozice je technika KBT, kdy se je pacient vystaven situaci, která vyvolává obsese a úzkost. Pacient je veden k tomu, aby se v této situaci zdržel kompulzí (zábrana rituálů). Účinnost expozice s 24 hodin trvajícím zabráněním vede k nebývale vysoké úspěšnosti u 85 % pacientů (Foa a Steketee 1979). Ovšem Greist (1990) ve svém review poznamenává, že velký problém v kognitivně-behaviorální terapii je, že řada pacientů tuto léčbu odmítá a čtvrtina ji sabotuje, i když do ní vstoupí tím, že se přímo nebo nepřímo expozicím vyhýbá. I u těch, kteří spolupracují, je pokles v příznacích v průměru kolem 50%. Kvantitativní metaanalýza Abrahamowitz (1997) ukázala, že individuální i rodinné KBT intervence u lehké a středně těžké OCD jsou srovnatelně účinné s farmakoterapií a navíc, na rozdíl od farmakoterapie, i po ukončení léčby jsou dlouhodobě efektivní. Tato účinnost je vyšší než u všech jiných zkoumaných psychoterapií.

3.1.2.3. Augmentace a kombinační strategie u rezistentní formy OCD

Přibližně u 40 – 60 % pacientů nedochází při farmakoterapii k dostatečné redukci příznaků (Goodman *et al.* 1993). Mezi nejčastější prediktory, popisované v souvislosti se zhoršenou terapeutickou odpovědí, patří vyšší frekvence a intenzita příznaků, přítomnost „očistných“ a „hromadících“ rituálů, pozitivní rodinná anamnéza, komorbidní deprese, výskyt psychické poruchy na ose II

(hlavně poruchy osobnosti), vznik v mladším věku, delší trvání a chronicita, vyšší počet hospitalizací a přítomnost tikové poruchy (Pigott a Seay 1999). O rezistentní OCD hovoříme tehdy, pokud nedojde k významnému zlepšení symptomatologie po adekvátní léčbě farmaky a KBT. Adekvátní léčba by měla představovat minimálně období 10–12 týdnů podávání maximální tolerované dávky klomipraminu nebo SSRI, popřípadě minimálně 20–30 hodin expozic se zábranou rituálu v KBT. Takto dlouhé intervaly jsou pro ověření účinnosti léku nutné, protože přibližně 20 % pacientů reaguje na antidepresivum až po 8 týdnech podávání a stejný počet dokonce až na druhý zkoušený SSRI (Albert *et al.* 2002b). Někteří autoři se přiklánějí ještě k delšímu čekání a tvrdí, že v prvních 10–12 týdnech se dostavuje iniciální odezva a maximální odpovědi se dočkáme třeba i po půl roce a déle.

Ukázaly se být užitečné následující augmentační či kombinační strategie (Davidson a Connor 2004):

- Kombinace fluvoxaminu s klomipraminem (Szegedi *et al.* 1996) a intravenózní podávání klomipraminu (Koran *et al.* 1997) se ukázaly být účinné u pacientů s malou odpovědí na klomipramin. Při této kombinaci je potřebné monitorovat plazmatické hladiny a elektrokardiogram, je rovněž zvýšené riziko záchvatů křečí.
- Ve dvojitě slepé studii byl clonazepam přidáván ke klomipraminu s různou úspěšností. Přidání klonazepamu k sertralinu však nepřineslo žádný efekt (Crockett *et al.* 2004)
- Pacienti s OCD a komorbidní tikovou poruchou reagují lépe po přidání haloperidolu k fluvoxaminu, než na přidání placebo (McDougle *et al.* 1994). Rovněž přidání olanzapinu, risperidonu a quetiapinu pomohlo u parciálních respondérů na SSRI (Atmaca *et al.* 2002; Bogetto *et al.* 2000; Koran *et al.* 2000; McDougle *et al.* 2000; Mohr *et al.* 2002; Saxena *et al.* 1996)
- Greist a Jefferson (1998) publikovali čtyři studie, ve kterých srovnávali a kombinovali SSRI a behaviorální terapii. Tři z těchto studií ukázaly na pozitivní účinek této kombinace. Relapsy po ukončení behaviorální terapie jsou významně méně časté, než po ukončení léčby léky.

3.1.3 Repetitivní transkraniální magnetické stimulační

Hledání, jak prolomit resistenci k léčbě vedlo k experimentálnímu použití repetitivní transkraniální stimulační (rTMS) u pacientů s OCD. Metoda rTMS je založena na aplikaci pulzního magnetického pole (délka trvání 100–300 μ s, intenzita 1–2,5 T) generovaného cívkou přiloženou na povrch hlavy. Magnetické pole volně přechází přes měkké tkáně hlavy, lebku a v mozku indukuje vznik elektrického potenciálu. Konečným efektem je tedy indukce elektrického potenciálu, která vede k depolarizaci neuronů (Post a Keck 2001). Bylo prokázáno, že elektrické pole způsobuje změny v metabolismu, uvolnění neurotransmiterů, indukce genetické exprese (Berman *et al.* 2000; Rumi *et al.* 2005; Speer *et al.* 2003). Mechanismus účinku není zatím jednoznačně definován. Od dob zavedení mezinárodních pravidel k aplikaci se rTMS považuje za bezpečnou metodu léčby (Wassermann 1998). Klinický efekt byl prokázán zejména u depresivní poruchy (Bareš *et al.* 2009).

Předpokládalo se, že rTMS by mohla být použita k ovlivnění patologicky fungujících frontostriálních okruhů u pacientů s OCD. Výsledky ovlivnění OCD příznaků pomocí rTMS vedly k odlišným výsledkům (tabulka 6.)

Tab. 6. Přehled studií s použitím rTMS v léčbě OCD.

Reference	Počet pacientů	Lokalizace	Frekvence	Výsledky
Greenberg <i>et al.</i> 1997	12	DLPFC vpravo	20 Hz	U všech zlepšení na 8 hodin po jednorázové stimulaci.
Alonso <i>et al.</i> 2001	10 aktivní stimulační, 8 sham	DLPFC vpravo	1 Hz	Bez zlepšení.
Sachdev <i>et al.</i> 2001	12	PFC bilaterálně	10 Hz	U 4 pacientů zlepšení na měsíc bez stranového rozdílu.
Praško <i>et al.</i> 2006	18 aktivní stimulační, 12 sham	DLPFC vlevo	1 Hz	Bez rozdílu mezi aktivní stimulační a shamem
Mantovani <i>et al.</i> 2006	5 bez shamů	suplementární. motorická kůra	1 Hz	U 3 pacientů snížení intenzity OCD o více než 40 % v Y-BOCS po dobu 3 měsíců.
Sachdev <i>et al.</i> 2007	10 aktivní stimulační, 8 sham	DLPFC vlevo	10 Hz	Bez rozdílu mezi aktivní stimulační a shamem.

Vysvětlivky: DLPFC – dorzolaterální prefrontální kůra, PFC prefrontální kůra

Recentní metanalýza shrnuje výsledky 3 studií tvrzením, že OCD není vhodnou indikací pro rTMS (Slotema *et al.* 2010). Nevýhodou rTMS je nepřesnost zacílení, pokud není použita stereotaktická neuronavigace. Ideálním způsobem aplikace je cílené individuální ovlivnění abnormální aktivity předem určené s pomocí pozitronové emisní tomografie (PET), případně funkční magnetické rezonance (fMRI). Kasuistika pacientky s OCD a chronickými sluchovými halucinacemi tímto způsobem nevedla k poklesu OCD symptomů, na sluchové halucinace to však mělo výrazný vliv (Bareš *et al.* 2005).

Pokud by se prokázala hypotéza, že disociace je negativním prediktorem odpovědi na terapii u OCD, tak její ovlivnění pomocí rTMS by mohlo mít klinický efekt. Gyrus angularis (BA 39) a parietální multimodální somatosenzorická kůra (BA 7) jsou dostupná místa mozkové kůry pro aplikaci rTMS a ve zobrazovacích metodách se u disociativních stavů opakovaně nachází.

3.1.4. Hluboká mozková stimulace

Alternativou terapie je lokální intracerebrální elektrostimulace oblastí souvisejících s patofyziologií OCD zavedením elektrody. Jedná se o metodu hluboké mozkové stimulace. Následující tabulka shrnuje výsledky hluboké mozkové stimulace u pacientů s OCD (tabulka 7).

Tab. 7. Přehled prací o použití hluboké mozkové stimulace u OCD.

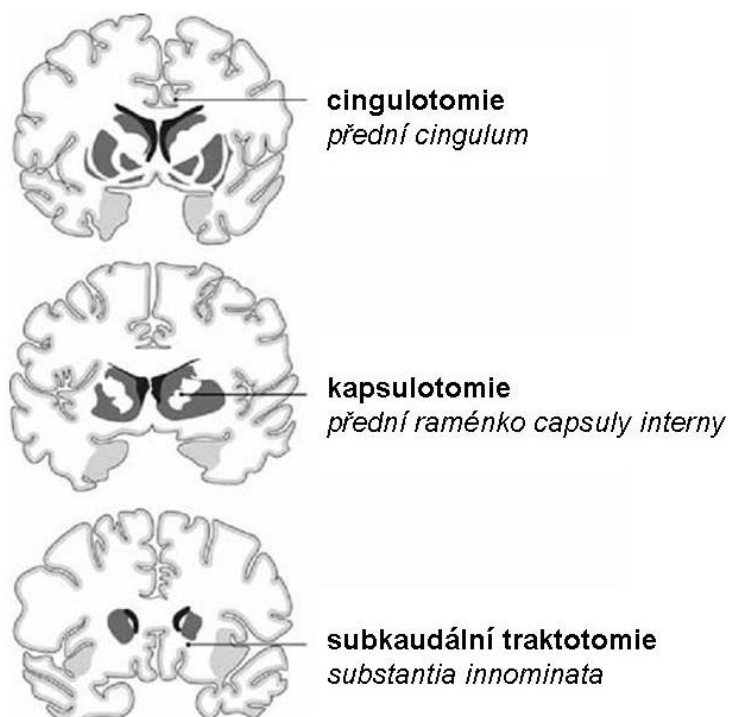
reference	cíl	počet pacientů	respondentů	sledování (měsíce)
Nuttin <i>et al.</i> 2003	capsula anterior	6	66%	21
Abelson <i>et al.</i> 2005	capsula anterior	4	25%	4 - 23
Aouizerate <i>et al.</i> 2004	caudatum a nucleus accumbens	1	+	15
Sturm <i>et al.</i> 2000	nucleus accumbens vpravo	4	75%	24-30
Anderson a Ahmed 2003	capsula anterior	1	+	3
Fontaine <i>et al.</i> 2004	nucleus subthalamicus	1	+	6
Gabriels <i>et al.</i> 2003	capsula anterior	3	66%	15-33
Greenberg <i>et al.</i> 2006	capsula anterior / striatum ventrale	8	50%	36

Výsledky studií poukazují na silný terapeutický efekt hluboké mozkové stimulace u OCD. Zatím se určuje cílová struktura mozkové stimulace. Hluboká mozková stimulace je perspektivní metodou léčby refrakterní formy OCD.

3.1.5. Neurochirurgický zákrok

Pacienti, kteří nereagují na léčbu farmaky a kognitivně behaviorální terapii a jejichž chronické symptomy výrazně zasahují do běžného fungování, mohou podstoupit neurochirurgický zákrok. S rozvojem nových technik (stereotaktická kryochirurgie, termokoagulace a multifokální leukokoagulace) s počítačovou lokalizací se výrazně snížilo riziko nežádoucích komplikací a výskyt například pooperační epilepsie, kognitivního deficitu či osobnostních změn je vzácný. Metoda přináší významné zlepšení u 45 – 65 % pacientů s refrakterní OCD (Bear *et al.* 2010). Rozsáhlá prospektivní studie na 44 pacientech s průměrnou dobou následného sledování 32 měsíců zjistila, že přibližně 30% pacientů dosáhlo dlouhodobého zlepšení definovaného snížením intenzity obsesí a kompulzí o 35% a více. Dlouhodobé vedlejší účinky se projevily u 2 pacientů (4,5%) ve formě epilepsie a hydrocefalu. Metoda nabízí perspektivu 10% pacientům s refrakterní formou OCD (Frye *et al.* 2000) Neurochirurgické intervence jsou založeny vytvoření lokálních lézí k přerušení okruhů důležitých v patofyziologii OCD (např. narušení traktů mezi orbitofrontální kůrou a předním cígulem). K vytvoření léze v oblastech, které teoreticky souvisí s patofyziologickým fronto-striato-thalamickým okruhem, se používá gamma-nůž stereotaktickou metodou. Byl zkoumán efekt přední kapsulotomie, cingulotomie, subkaudální traktotomie a limbické leukotomie (obrázek 4). Léze přední části gyrus cinguli přerušuje trakt mezi gyrus cinguli a frontálními laloky. Bilaterální bazální léze v předních raménkách kapsuly interny blízko nucleus caudatus vede k přerušení fronto-thalamických spojů.

Obr. 4. Oblasti neurochirurgických zásahů u pacientů s OCD



3.1.6. Model dysfunkce fronto-striálních okruhů u OCD

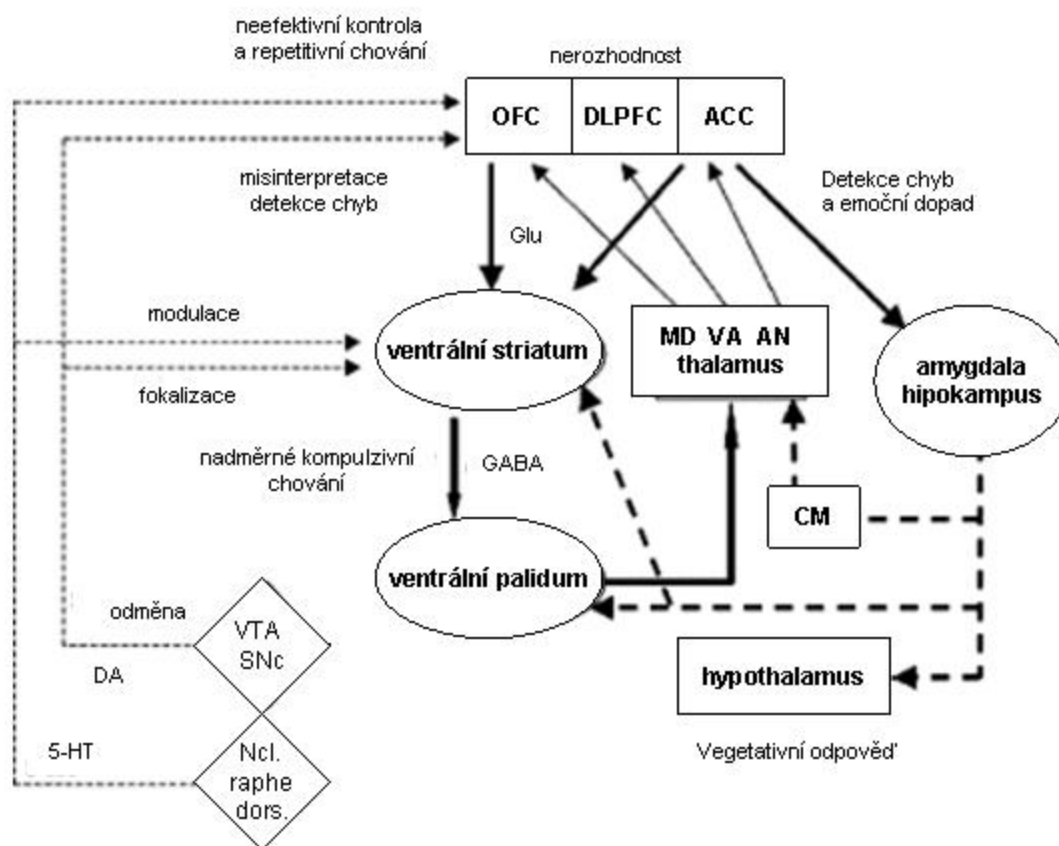
Současný model OCD předpokládá dysfunkci fronto-striato-thallických okruhů (Aouizerate *et al.* 2004b; Menzies *et al.* 2008a). Aouizerate *et al.* (2004b) spojili předchozí patofyziologické modely v jedno schéma (obrázek 5.), které Menzies *et al.* (2008b) kriticky komentují a navrhují jeho rozšíření o další oblasti. Model je pouze hypotetickým přiblížením souvislostí mezi funkcí jednotlivých kortikálních a subkortikálních oblastí, jejich vzájemnému propojení a fenomenologii OCD. Dává do souvislosti nálezy studií morfometrických s použitím magnetické rezonance, funkčních klidových a provokačních s použitím fMRI, PET, EEG a neuropsychologických testů.

Strukturální a funkční abnormality jsou nalézány zejména v orbitofrontální kůře (OFC), předním cingulu (ACC), kaudatu a thalamu. Naše morfometrická studie prokázala snížený objem šedé hmoty mediofrontálně, temporo-parieto-

okcipitálně vpravo, precentrálně vpravo, temporálně vlevo, cerebelárně vlevo a bilaterálně v oblasti mostu a mezencefala. Zjistili jsme vztah mezi závažnějšími OCD symptomy a větším objemem OFC vlevo na jednu stranu, a menším objemem v oblasti gyrus supramarginalis (Kopřivová *et al.* 2009). Výsledky neuropsychologických studií zmiňují narušení pozornosti, monitorace, schopnosti kognitivní a motorické inhibice, kognitivní flexibility, rozhodování a implicitní paměti (Menzies *et al.* 2008a). Model se opírá o dysfunkci funkčně odlišných fronto-striato-thalamických smyček: (1) dorzolaterálního prefrontálního okruhu, (2) orbitofrontálního okruhu, (3) mediálního frontálního okruhu (přehled Koukolík 2010). Největší důraz se klade na orbitofronto-subkortikální okruh. Nicméně funkčně-zobrazovací neurosychologické studie naznačují také sníženou reaktivitu dorzolaterálního prefrontálního kůry (Remijne *et al.*, 2006; van den Heuvel *et al.*, 2005) a novější studie poukazují na významnou účast parietálních oblastí (Kitamura *et al.*, 2006; Szeszko *et al.*, 2005).

Tento model zatím není dostatečným vysvětlením OCD a navíc některé výsledky si odporují. Tyto diskrepance vznikají na základě nedostatečně sjednocené metodologie a četnou komorbiditou u OCD. Navíc je zřejmé, že OCD je heterogenní skupina s odlišnou aktivitou fronto-striato-thalamických funkčních spojů v závislosti na typu obsesí a kompulzí (Mataix-Cols *et al.* 2004a). Součástí modelu je ACC nebo OFC, jež jsou multimodálními integrativními oblastmi bohatě spojenými se sousedními strukturami limbického systému a zkoumání jejich funkčních souvislostí je velice obtížné.

Obr. 5. Patofyziologický model OCD – narušení fronto-striatálních okruhů (převzato z Auizerate *et al.* 2004).



Poznámky: OFC – orbitofrontální kůra, DLPFC – dorzolaterální prefrontální kůra, ACC – přední cingulum, CM – corpus mammilare, VA – ventální jádra thalamu, MD – mediodorzální jádra thalamu, AN – přední jádra thalamu, VTA – area tegmentalis ventralis, SNc – substantia nigra, pars compacta, 5-HT - serotonin, Glu – glutamát, GABA – kyselina gamma-amimomáselná

3.1.7. Obsedantně-kompulzivní porucha a elektroencefalografie

Studie s použitím elektroencefalografie u pacientů s OCD používají 2 základní přístupy: 1) pozorování evokovaných potenciálů, 2) kvantitativní analýza EEG záznamu. Studie srovnávají pacienty s OCD se zdravými jedinci a zkoumají vztah intenzity symptomů s EEG aktivitou.

Práce zaměřené na sledování evokovaných potenciálů se zaměřily na **amplitudy negativní vlny ERN (error-related negativity)**, evokovaného potenciálu s frontocentrální distribucí, který dosahuje maxima cca 100 ms po chybné odpovědi (Falkenstein *et al.*, 1991; Gehring *et al.*, 1995). Yeung (2004) poznamenal, že ERN odráží 3 následující behaviorální souvislosti: zřejmou chybu v odpovědi při konfliktním zadání, 2) zpětnou vazbu o přesnosti odpovědi,

3) zpožděnou odpověď na konfliktní zadání. Většina prací se shoduje, že pacienti s OCD mají výraznější ERN než zdravé kontroly (Gehring *et al.* 2000; Hajcak *et al.* 2008; Johannes *et al.* 2001; Nieuwenhuis *et al.* 2005; Ruchsov *et al.* 2007). Vyšší ERN byla také popsána u středoškoláků (Hajcak *et al.*, 2002) a dětí (Santesso *et al.*, 2006) s obsedantně-kompulzivními rysy. (Gehring *et al.*, 2000). Několik studií poukázalo na vztah mezi amplitudou ERN a závažností obsedantně-kompulzivních symptomů (Fitzgerald *et al.* 2005; Ursu *et al.* 2003). Naopak recentní studie nepotvrdila vztah mezi velikostí ERN a skórem Y-BOCS a autoři považují zvýšení ERN u pacientů s OCD trvalejší rys, spíše než za ukazatel aktuálního stavu (Hajcak *et al.* 2008). Zdroj ERN je nejčastěji lokalizován do dACC nebo do jeho blízkosti (Ridderinkhof *et al.*, 2004; Van Veen *et al.*, 2002), což potvrzují studie, která současně sledovala ERN a fMRI BOLD signál (Debener *et al.*, 2005) i zcela současná práce s použitím magnetoencefalografie (Keil *et al.* 2010). Další studie poukazují na souvislost ERN a aktivitou zejména dorzální části ACC (dACC), která je součástí systému monitorování vlastní činnosti a detekce chyb (Gehring *et al.*, 2000; Ursu *et al.*, 2003). Vycházejí z toho, že jedním z typických příznaků obsedantně-kompulzivní poruchy je *pocit, že je něco v nepořádku* („not just right feeling“) a předpokládají hyperaktivitu systému monitorování vlastní činnosti a detekce chyb u OCD. Jiné studie ukazují, že ERN neodráží pouze detekci chyb, ale i monitorování vlastní činnosti (Botvinick *et al.* 2001; Carter *et al.*, 1998). Aktivitu systému monitorujícího vlastní činnost u OCD potvrzují také studie prováděné pomocí funkční magnetické rezonance (fMRI), které navíc zmiňují význam jak dorzální, tak rostrální části předního cingula, rACC (Fitzgerald *et al.* 2005; Ursu *et al.* 2003), eventuálně i dalších korových a podkorových struktur (Maltby *et al.*, 2005).

Dalším přístupem ve průzkumu neurofyziologických korelátů OCD **kvantitativní EEG (qEEG)**. Zakládá se na vizuální selekci bezartefaktových úseků vícekanálového EEG, které jsou pak analyzovány pomocí rychlé Fourierovy transformace. Výsledkem zpracování je odhad zastoupení různých frekvencí (tzv. power spectral density) napříč celým frekvenčním spektrem (tzv. výkonové spektrum = power spectrum). Výsledek z každé elektrody pak může být vyjádřen jako absolutní nebo relativní výkon v každém pásmu (procento

celkového výkonu v každém kanálu), koherence (míra synchronizace mezi dvěma kanály) nebo symetrie (poměr výkonu v každém pásmu mezi symetrickými páry elektrod z levé a pravé hemisféry). S pomocí softwaru LORETA (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography) lze vizualizovat distribuci aktuální neuronální elektrické aktivity (Brunovský 2004)

Studie založené na zkoumání **zastoupení různých frekvencí** popisují u pacientů u OCD abnormality ve frontálních a frontotemporálních oblastech (Jenike a Brotman 1984; Karadag F *et al.* 2005; Kuskowski *et al.* 1993; Locatelli *et al.* 1996; Prichep *et al.* 1993). Nálezy zahrnují snížení absolutní aktivity v pásmech delta a beta a související zvýšení relativní aktivity v pásmu alfa (Kuskowski *et al.* 1993), nebo zvýšení relativní aktivity v pásmu delta, ale snížení v pásmu alfa (Locatelli *et al.* 1996). Průkopnická práce Prichepové *et al.* (1993) popsala souvislost EEG charakteristik ve vztahu k odpovědi na terapii SSRI antidepresivy. Pacienti, kteří odpověděli na terapii vykazovali zvýšenou relativní aktivitu v pásmu alfa a rezistentní pacienti měli zvýšenou aktivitu theta ve frontálních a temporálních oblastech. Tento nálezy byl následně potvrzen a doplněn informací, že u pacientům, kteří na terapii odpověděli, dojde k normalizaci zastoupení alfa aktivity (Hansen *et al.* 2003). Jiná studie zjistila pozitivní korelaci mezi absolutním spektrem pásem delta, theta, alfa 2 a beta se závažností obsesí, kdežto negativní korelaci s mírou kompulzí (Pogarell *et al.* 2006).

Studie s použitím přístupu **LORETA** se liší ve svých nálezech aberantní elektrické aktivity u pacientů s OCD (Bolwig *et al.* 2007; Fontenelle *et al.* 2007; Sherlin a Congedo 2005; Velikova *et al.* 2010). Srovnání pacientů s OCD zdravých v jedné studii zjistilo zvýšenou aktivitu v beta pásmu v oblasti ACC (Sherlin a Congedo 2005). Fontenelle *et al.* popsali sníženou aktivitu v beta pásmu v rACC a v gyrus frontalis medialis u pacientů, kteří odpověděli na antidepresivní medikaci ve srovnání s těmi, co neodpověděli (Fontenelle *et al.* 2006). Zvýšenou alfa aktivitu v thalamu, corpus striatum, orbitofrontální a temporoparietální oblasti byl zjištěna u SSRI respondentů (Bolwig *et al.* 2007). Recentní studie udává zvýšenou aktivitu v delta pásmu v inzule a v beta pásmu v oblastech suplementární motorické, dorzolaterální prefrontální, frontopolární kůry, v předním cingulu a v oblasti frontálního okohybného pole (Velikova *et al.* 2010).

EEG koherence je hodnocení fázového posunu mezi dvěma EEG signály. Považuje se za indikátor funkčních kortiko-kortikálních spojů (Thatcher *et al.* 1986) a zobrazuje kompetici funkční segregace a integrace mezi jednotlivými oblastmi mozku (Nunez *et al.* 1999). Výzkum EEG koherence u OCD zjistil zvýšenou fronto-okcipitální theta koherenci v pravé hemisféře a sníženou interhemisferickou alfa koherenci ve frontálních, centrálních a temporálních oblastech (Desarkar *et al.* 2007; Velikova *et al.* 2010).

EEG poskytuje informaci o mozkové aktivitě zejména v kortikálních oblastech. Výzkum evokovaných potenciálů u pacientů s OCD zjistil vyšší ERN, jejíž zdroj je lokalizován do dACC. Tato abnormalita se dává do souvislosti s nadměrnou detekcí chyby a pocitem, že něco není v pořádku („not just right feeling“). Nálezy kvantitativního zpracování EEG zahrnují abnormální zastoupení v pásmu v pomalých a rychlých frekvencích, tak odlišnosti funkční segregace a integrace měřeno pomocí koherence.

Neurobiologické nálezy u OCD opakovaně zjišťují hyperaktivitu ACC. Narušená aktivita ACC může být styčným bodem OCD a disociace. V následujícím textu se nejdříve zaměříme na vztah disociací u OCD z hlediska psychopatologie, struktury osobnosti a predikce. Následně budou uvedeny neurobiologické a neuropsychologické souvislosti, které vyústí v model vztahu disociace a OCD.

3.2. Disociace u obsedantně-kompulzivní poruchy: psychopatologie, osobnost a predikce terapeutického efektu

3.2.1 Disociace a psychopatologie u OCD

Od devadesátých let 20. století probíhají studie, které opakovaně naznačují vztah mezi obsedantně-kompulzivní poruchou (OCD) a disociativními symptomy. Goff *et al.* (Goff *et al.* 1992) zkoumal disociaci u 100 pacientů s diagnózou OCD. Pacienti častěji prožívali disociativní příznaky ve srovnání s normální populací a s pacienty trpícími jinými úzkostnými poruchami. Skupina pacientů s DES skóre > 20 (DES – Dissociative Experiences Scale, Bernstein a Putnam 1986) měla

závažnější obsedantně-kompulzivní příznaky měřené pomocí MOCI (Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (Hodgson J a Rachman S 1977) a v dotazníku míry deprese BDI Beck depression inventory (Beck AT *et al.* 1996) dosahovali výrazně vyšších hodnot. Autoři poukázali na trend, že pacienti s vysokou mírou disociace hodnocenou pomocí dotazníku DES trpěli zejména kompulzemi kontrolování ve srovnání s pacienty s nízkým DES skóre.

Následující studie se věnovaly zkoumání vztahu mezi disociativními příznaky a subtypy OCD. Vyššího skóre v DES dosahovali pacienti, u kterých převažovaly příznaky „kontrolování“ (Goff *et al.* 1992; Grabe *et al.* 1999; Rufer *et al.* 2006a), „symetrie a přerovnávání“ (Grabe *et al.* 1999) a „intruzivních obsesí“ oproti pacientům s jinými obsesemi a kompulzemi (Grabe *et al.* 1999; Watson *et al.* 2004b).

Další studie, která se zabývala analýzou disociace u pacientů s OCD (n=110), zjistila DES skóre ≥ 30 u 15,8 % jedinců. U této skupiny byl popsán dřívější nástup onemocnění, častější výskyt tiků, Tourettova syndromu, bulimie a hraniční poruchy osobnosti ve srovnání se skupinou, u které disociativní symptomy nebyly tak časté. Dále studie udává pozitivní korelaci DES skóre s mírou emočního, fyzického a sexuálního zneužívání a fyzického zanedbávání. 8.

Rufer *et al.* (2006) popsal, že (1) nutkavé kontrolování pozitivně koreluje s disociací a (2) pouze vyšší skóre v části dotazníku hodnotícího disociativní amnézii souviselo s vyšší mírou kompulzivního kontrolování. Nabízí se tak spojitost mezi disociativní amnézií, nutkavým kontrolováním a problémy souvisejícími s pamětí, které jsou u pacientů s OCD s převahou kompulzí týkajících se kontrolování (tzv. „kontroléři“) zdokumentovány (MacDonald *et al.* 1997; Moritz S *et al.* 2006). Otázkou je, zda tyto potíže souvisejí s nedůvěrou v paměť nebo se specifickou poruchou pozornosti, která může být podkladem jak disociace, tak obsedantně-kompulzivní poruchy.

Pacienti s OCD často trpí komorbidní depresivní poruchou a také prožívají silnou úzkost. (Steketee *et al.* 1999). Tyto komponenty onemocnění mohou souviset s výskytem disociativních příznaků. Několik studií popsalo častý současný výskyt disociace a depresivních příznaků (Greenes *et al.* 1993; Lipsanen *et al.* 2004; Maaranen *et al.* 2005). Typická je vysoká prevalence depersonalizace a derealizace jako manifestace disociace u pacientů s panickou poruchou,

a sociální fobii a posttraumatickou poruchou (Hunter *et al.* 2004). Tyto nálezy poukazují na možnou souvislost mezi disociací, depresivními a úzkostnými příznaky u OCD. Watson a spol. sledovali tento vztah na studentech a psychiatrických pacientech (Watson *et al.* 2004a). Zjistili, že DES na jedné straně a intenzita obsedantních myšlenek a kompulzí kontrolování na druhé straně souvisely mezi sebou nezávisle na míře úzkosti. Úzkost samotná také s disociací korelovala. Jiná a jediná studie sledovala vztah mezi disociací, úzkostí, depresí a OCD příznaky u pacientů s OCD (Fontenelle *et al.* 2007). Udává predikci intenzity OCD symptomů na základě DES i po kontrole pro vliv depresivních příznaků měřených BDI a úzkostných symptomů zjištěných pomocí BAI.

O disociaci se uvažuje jako o významném klinickém prediktoru terapeutického výstupu. Na základě předchozích studií však není stále jasné, jak disociace souvisí s úzkostí, depresí a specifickými OCD příznaky. Dvě studie poukázaly na nezávislý vztah disociace s OCD (Fontenelle *et al.* 2007; Watson *et al.* 2004a) a pouze jedna studie zahrnuly hodnocení deprese a úzkosti u OCD (Fontenelle *et al.* 2007). Jiné studie neprokázaly úzkou souvislost mezi disociativními příznaky a závažností OCD (Goff *et al.* 1992; Rufer *et al.* 2006b). Experimentální část práce se bude sledovat otázkou, jak mezi sebou disociace, úzkost, deprese a OCD příznaky interagují.

3.2.2. Disociace a predikce terapeutického efektu kognitivně-behaviorální terapie

Studium disociace z hlediska terapie u OCD začalo kazuistikou, která na disociaci pohlížela jako na obranný mechanismus, který může zabránit efektu KBT u pacienta s OCD (Bartlett *et al.*, 1990). Rufer *et al.* (2006) se zabýval vlivem disociace na efekt kognitivně-behaviorální terapie (KBT) u pacientů s OCD (n=52). Vyšší hodnoty v DES měli pacienti, kteří byli vyloučeni pro nespolupráci a ti, kteří na léčbu KBT neodpověděli. Intenzita disociativních příznaků vyjádřená subškálou DES – „imaginativní pohlcení“ predikovala těžší OCD příznaky po léčbě KBT. Při tom toto skóre nesouviselo s těžšími příznaky před léčbou. Disociace souvisela s horší efekt psychodynamické psychoterapie na

různorodém spektru psychiatrických pacientů (Spitzer *et al.* 2007). Je pravděpodobné, že disociace může mít negativní vliv na psychotherapeutický proces u pacientů s OCD. Pokud by se předpoklad potvrdil, znamenalo by to sledování disociativních příznaků a cílený terapeutický přístup.

3.2.3. Disociace v souvislosti s temperamentem a charakterem u OCD

Podle Cloningera je osobnost komplexní systém, který se skládá z rozdílných biopsychologických dimenzí (Cloninger *et al.* 1993). Temperament a charakter jsou dimenze měřitelné a umožňují posoudit odlišnosti mezi lidmi. Každá osobnost má čtyři hereditární dimenze osobnosti, které Cloninger označuje jako temperamentové. Tyto dimenze jsou pozorovatelné od raného dětství, zahrnují prekonceptní a nevědomé učení a označují se jako *vyhledávání nového* (novelty seeking), *vyhýbání se nebezpečí* (harm avoidance), *závislost na odměně* (reward dependence) a *výdrž* (persistence). Osobnost se také skládá ze tří charakterových dimenzí, ovlivňovaných temperamentem jen částečně. Charakter se vytváří v průběhu ontogeneze, je ovlivňován učním a reprezentuje naše sebevnímání. Charakterové dimenze jsou nazvány *sebeřízení* (self-directedness), *spolupráce* (cooperativeness) a *sebepřesah* (self-transcendence). Cloningerův dotazník byl v České republice validizován Koženým a Tišanskou (Kožený a Tišanská 1998). I když se předpokládalo, že osobnostní vlastnosti se formují hlavně v průběhu prvních let života a změna v dospělosti je minimální, několik studií se zaměřilo na změnu v jednotlivých dimenzích temperamentu a charakteru vlivem terapie (Brody *et al.* 2000; Lyoo *et al.* 2003; Richter *et al.* 2000). Shodují se ve výsledku, kdy došlo ke statisticky významnému snížení skóru v dimenzi vyhýbání se nebezpečí. Kontroverzní výsledky ve změně v ostatních dimenzích může souviset s výběrem populace a způsobem terapie.

Studie temperamentu a charakteru u pacientů s OCD se shodují ve zvýšeném skóru ve *vyhýbání se nebezpečí* a nižším v dimenzích *vyhledávání nového*, *sebeřízení* a *spolupráci* ve srovnání se zdravými kontrolami (Alonso *et al.* 2008a; Bejerot *et al.* 1998; Cruz-Fuentes *et al.* 2004; Kim *et al.* 2009b; Lyoo *et al.* 2003). Jedná studie zjistila vliv, že vysoká hodnota v dimenzi *vyhýbání se nebezpečí*

a nízké *sebeřízení* predikuje vyšší intenzitu OCD symptomů měřenou škálou Y-BOCS (Lyoo *et al.* 2003). Jiná studie popsala predikci vyššího skóru Y-BOCS také na základě nižších výsledků v dimenzích *sebeřízení* a *spolupráce* (Kim *et al.* 2009a).

Dvě studie se zabývaly vztahem disociace k temperamentu a charakteru. V jedné studii autoři srovnali pouze temperamentové dimenze mezi pacienty depersonalizací a zdravými jedinci (Simeon *et al.* 2002). Pacienti dosahovali vyšších hodnot v dimenzi *vyhýbání se nebezpečí*. Druhá studie zjistila, že nízký skór v *sebeřízení* a vysoký v *sebepřesahu* predikovaly vyšší frekvenci disociativních příznaků u psychiatrických pacientů (Grabe *et al.* 1999b). Vystává otázka, jak souvisí temperament a charakter s disociací u pacientů s OCD. Tyto údaje by pomohly blíže definovat vysoký počet rezistentních pacientů s OCD, jelikož jak o *sebeřízení* tak o disociaci se uvažuje v kontextu negativních prediktorů terapeutických intervencí (Anderson *et al.* 2002; Bulik *et al.* 1998; Preiss 2000; Rufer *et al.* 2006c; Spitzer *et al.* 2007).

3.3. Kognitivní interference a abnormální aktivita předního cingula: styčný bod disociace a obsedantně-kompulzivní poruchy

3.3.1. Definice kognitivní interference

Jedním z hlavních účelů exekutivního kontrolního systému je řešit kognitivní interferenci nebo konflikt a tímto umožňovat adekvátní výkon během cílené činnosti (Milham *et al.* 2003). **Kognitivní interference** lze definovat jako soutěž mezi relevantními a irelevantními informacemi ve vztahu k úkolu. Jinými slovy jde o „přehlížení“ nepodstatných informací a vybírání těch podstatných. **Kognitivní konflikt** je specifický příklad kognitivní interference, kdy irelevantní informace vedou k nekongruentní a nekompatibilní mentální reprezentaci. K tomu ještě můžeme rozlišit konflikt „sémantický“ a „odpovědi“, kdy dochází irelevantní informace je nekongruentní na úrovni sémantické nebo navíc na úrovni motorické odpovědi (Melcher a Gruber 2009; van Veen a Carter 2005). Tyto procesy úzce

souvisejí se **selektivní pozornosti** a **inhibičními procesy** (Treisman a Geffen 1967). V širším kontextu je kognitivní interference výsledkem souhry mezi zpracováváním informačního toku směrem shora-dolů (řízeným koncepčně) a směrem zdola-nahoru (řízeným sensoricky) v průběhu cíleného chování. Aby bylo minimalizováno rušení nepodstatnými informacemi, měla by regulace shora-dolů vybírat relevantní informace vzhledem k cíli, kdežto irelevantní informace by měly být inhibovány (kognitivní inhibice). Na druhou stranu by nebylo adaptivní, pokud by cílená selekce vedla k úplnému umlčení nepodstatných informací, jelikož každým okamžikem se může hodnota informace změnit. Proto by regulace zdola-nahoru měla umožňovat rozpoznávat nebezpečí nebo možnosti, které se nacházejí mimo namířenou pozornost. Výběr informací by tedy měl optimálně oscilovat na hranici mezi selekcí podnětů s cílem souvisejících a monitorací potenciálně signifikantních podnětů, které aktuálně důležité nejsou (Melcher a Gruber 2006).

3.3.2. Neurokognitivní mechanismy řešení interference: funkce předního cingula a dolní frontální junkce

Selektivní pozornost obecně a řešení kognitivní interference nebo konfliktu je zprostředkováno posílením aktivity v oblastech mozku specializovaných na zpracovávání sensorických informací, které souvisejí s cílem zaměřené pozornosti (Cohen *et al.* 1990; Desimone a Duncan 1995; Egner a Hirsch 2005; Weissman *et al.* 2005; Wojciulik *et al.* 1998) Převládá představa, že prefrontální oblasti „upozorňují“ zadní oblasti, které kvalitativně odpovídají sensorickým vstupům určitého úkolu. LaBerge (2005) rozlišil „kontrolu“ pozornosti ve frontálních oblastech a „vyjádření“ pozornosti v zadních, zejména parietálních, oblastech. Předpoklad, že selekce pozornosti a inhibice je zprostředkována aktivitou **frontoparietálních neuronálních sítí**, je dostatečně podpořen (Corbetta a Shulman 2002; Hopfinger *et al.* 2000; LaBerge 2005). V těchto souvislostech byla navíc kontrola rozdělena na funkci regulační a vyhodnocovací. S regulací přímo souvisí proces zpracovávání informací shora-dolů. Na vyhodnocování se nahlíží jako na monitoraci zpracovávání informací pro aktuální požadavky

kontroly, která umožňuje v kontextu přiměřené úpravy. Jedná se o „**teorii monitorace konfliktu**“ (Botvinick *et al.* 1999; Carter *et al.* 1998). Tato teorie tvrdí, že vyhodnocovací a kontrolní funkce jsou reprezentovány **okruhem mezi dorzolaterální prefrontální kůrou a předním cingulem**. Konkrétněji, aktivita předního cingula je substrátem monitorovací funkce, která rozpoznává přítomnost konfliktu a upozorňuje na něj DLPFC, aby došlo k adaptaci intenzity kontroly, která se odrazí v míře regulace chování.

Přední cingulum bylo funkčně rozděleno na kaudální „kognitivní“ a rostrální „emoční“ část (Bush *et al.* 2000; Devinsky *et al.* 1995). Kognitivní část je aktivovaná v průběhu kognitivně náročných úkolů, kdežto emoční oblast souvisí s řešením emočních úloh. Meta-analýzy neurozobrazovacích studií předního cingula toto funkční rozdělení silně podporují. Na druhou stranu existují práce, které poukazují na to, že rozdělení není striktní a jednotlivé části se mohou částečně účastnit i druhé funkce (Dreher a Grafman 2003). Studie s použitím měření hladin N-acetylaspartátu udávají snížení jejich hladin v pravé kognitivní části předního cingula u zdravých jedinců s prodloženou dobou interference ve srovnání se zdravými s nízkou dobou interference (Grachev *et al.* 2001) a u pacientů s OCD ve srovnání se zdravými kontrolami (Yucel *et al.* 2007).

3.3.3. Obsedantně-kompulzivní porucha a kognitivní interference

Narušená kontrola vtíravých myšlenek u pacientů s OCD vedla k úvaze, že by mohlo být přítomno narušení procesu **kognitivní inhibice**, která slouží k řešení interference (Enright *et al.* 1995; Martinot *et al.* 1990). Harnishfeger (Harnishfeger 1995) navíc definoval **inhibici behaviorální**, která představuje kontrolu nad motorickou aktivitou. Její narušení se dává do souvislosti s motorickými kompulzemi (Chamberlain *et al.* 2005). Rozdělení na motorickou a kognitivní inhibici připomíná již zmíněné rozlišení konfliktu na sémantický a konflikt na úrovni motorické odpovědi (van Veen and Carter 2005, Melcher a Gruber 2006).

Klasickým testem hodnotícím proces pozornosti a kognitivní inhibice je Stroopův test a jeho modifikace. Nástrojem k měření behaviorální inhibice lze

považovat Go/NoGo úlohy. Principem obou testů je reagovat na předem dohodnutý „relevantní“ podnět inhibicí odpovědi na podnět nedůležitý. Několik autorů popsalo u pacientů s OCD při použití původního Stroopova testu více chyb a delší dobu interference ve srovnání s kontrolami (Bannon *et al.* 2002; Hartston a Swerdlow 1999; Martinot *et al.* 1990). Jiné práce v interferenci a počtu chyb odlišnosti nenalezly (Hollander *et al.* 1993; Schmidtke *et al.* 1998). Modifikace Stroopova testu dle paradigmatu negativního (Tipper a Cranston 1985; Tipper a Driver 1988). Předkládala v úloze přebytečný podnět, který se v následující úloze stal podnětem cílovým, ale v jiné modalitě (např. slovo *červený* napsané modrou barvou předcházelo slovu *modrý* vytisklé červenou barvou, subjekt má jmenovat barvy tisku). U zdravých jedinců tato úloha vede ke zpomalení reakce v následující odpovědi. Je to pravděpodobně následek zpracovávání informace, při které hraje roli kognitivní inhibice (Tipper a Cranston 1985; Tipper a Driver 1988). Výsledky tohoto testu u OCD nejsou jednoznačné. Několik prací poruchu kognitivní inhibice u OCD potvrdilo tím, že u pacientů k latenci odpovědi nedošlo (Enright *et al.* 1995; Enright a Beech 1990; Enright a Beech 1993). Výsledky jiné práce nesvědčily pro kognitivní desinhibici u pacientů trpících OCD (Fox 1993). Jiná práce zkoumající selektivní pozornost několika různými testy u OCD vedla k potvrzení jejího narušení (Clayton *et al.* 1999).

V souvislosti s behaviorální inhibicí také panuje rozporuplnost. Dvě studie našly odlišné výsledky u OCD ve srovnání s kontrolami ve smyslu rychlejší odpovědi na Go i NoGo stimuly a horší inhibice odpovědi na NoGo (Bannon *et al.* 2002; Herrmann *et al.* 2003). Ostatní práce nenalezly odlišnost v počtu správných a chybných odpovědí a reakčního času (Bannon *et al.* 2002; Millierey *et al.* 2000; Nordahl *et al.* 1989; Rapoport *et al.* 1981).

Několik studií sledovalo souvislost výkonu v interferenčních testech s výsledky měření pomocí elektroencefalografie (EEG) a funkční magnetické rezonance (fMRI). Gehring *et al.* (2000) nezjistil odlišnost ve výsledku kognitivní interference mezi pacienty s OCD a zdravými jedinci, ale popsal prodlouženou elektrofyziologickou ERN, která pozitivně korelovala s tíží OCD symptomů. Maximum této odpovědi se nacházelo na elektrodě Cz, u které se

opakovaně prokazuje přední cingulum jako generátor. Přehled studií s použitím fMRI se je uveden v tabulce 8.

Tab. 8. Přehled studií s použitím fMRI při konfliktní úloze u OCD.

Reference	počet subjektů	použité paradigma testu	základní výsledky
Ursu <i>et al.</i> 2003	11 OCD 13 kontrol	AX (continuous performance)	Skupiny se nelišily v počtu chyb. Prodloužený reakční čas u pacientů. Zvýšená aktivita předního cingula v souvislosti s konfliktem a chybou u pacientů, nekoreluje s mírou úzkosti.
Fitzgerald <i>et al.</i> 2005	8 OCD 7 kontrol	flanker úloha	Skupiny se nelišily v behaviorálních měřeních. Zvýšená aktivita rostrálního předního cingula během chybných úkonů, která pozitivně korelovala se závažností OCD příznaků.
Maltby <i>et al.</i> 2005	14 OCD 14 kontrol	Go/NoGo úloha	Skupiny se nelišily v behaviorálních měřeních. Zvýšená aktivita rostrálního a kaudálního předního cingula během chybných a dobře provedených vysoce konfliktních pokusů.
Viard <i>et al.</i> 2005	12 OCD se začátkem v dětství 15 kontrol	Number-priming interfevenční úloha	Nesignifikantně prodloužený reakční čas u pacient. Bez rozdílu aktivity v souvislosti s interferencí. Pacienti vykazovali zvýšenou aktivitu předního cingula a levé parietální kůry v souvislosti s neopakujícími se kongruentními úlohami.
Nakao <i>et al.</i> 2005	24 OCD 14 kontrol	Stroopova úloha	Skupiny se nelišily v behaviorálních měřeních. Snížená aktivita předního cingula a basálních ganglií v souvislosti s konfliktními úlohami.
Yucel <i>et al.</i> 2007	19 OCD 19 kontrol	Multi-source interfevenční úloha	Skupiny se nelišily v behaviorálních měřeních. Výrazně zvýšená aktivita dorzálního předního cingula a suplementární motorické oblasti (SMA) u obou skupin v souvislosti s interferencí. OCP pacienti vykazovali hyperaktivaci SMA a hypoaktivaci rostrální části předního cingula. Pomocí MR-spektroskopie bylo zjištěno snížené množství N-acetylaspartátu v dorzálním předním cingulu, které negativně korelovalo s jeho aktivitou během interfevence. Bez korelace mezi aktivací a symptomy OCD.

Tyto studie většinou nenalézají rozdíl ve výkonu v kognitivních testech, ale opakovaně zobrazují odlišnou aktivitu předního cingula u pacientů s OCD ve srovnání se zdravými jedinci. Zvýšená aktivita číste ACC u dvou studií korelovala se závažnějšími OCD příznaky (Maltby *et al.* 2005; Yucel *et al.* 2007).

3.3.4. Disociace a kognitivní interference

Mezi charakteristikami disociace a procesy kognitivní interference můžeme nalézt zcela základní a koncepční souvislosti. Selektivita a schopnost inhibice může být u jedinců s disociativními příznaky narušena. Poukazuje na to disociativní amnézie, ale také narušené vnímání myšlenek a těla u depersonalizace (odcizení) či narušené vnímání okolí u derealizace. Tyto symptomy mohou souviset s narušením označení informací za relevantní, tedy se selektivní pozorností a inhibičními procesy.

DePrince a Freyd (DePrince a Freyd 1999) tyto souvislosti zkoumali prostřednictvím vztahu mezi celkovým skórem sebeuposuzovacího dotazníku DES a upraveným Stroopovým testem na část zkoumající selektivní pozornost a část, při které bylo zapotřebí rozdělené pozornosti (divided attention). Ve své práci zjistili, že jedincům s DES skóre > 20 trvala interference při měření kapacity selektivní pozornosti déle než jedinci s DES < 10 (déle jim trval klasický Stroopův test). Naopak, potřebovali kratší dobu pro interferenci v části, kde byla použita schopnost pozornost rozdělit (pojmenovávat barvu slova a při tom si slovo zapamatovat). Navíc udávají pozitivní korelaci mezi dobou interference Stroopova testu a mírou disociace.

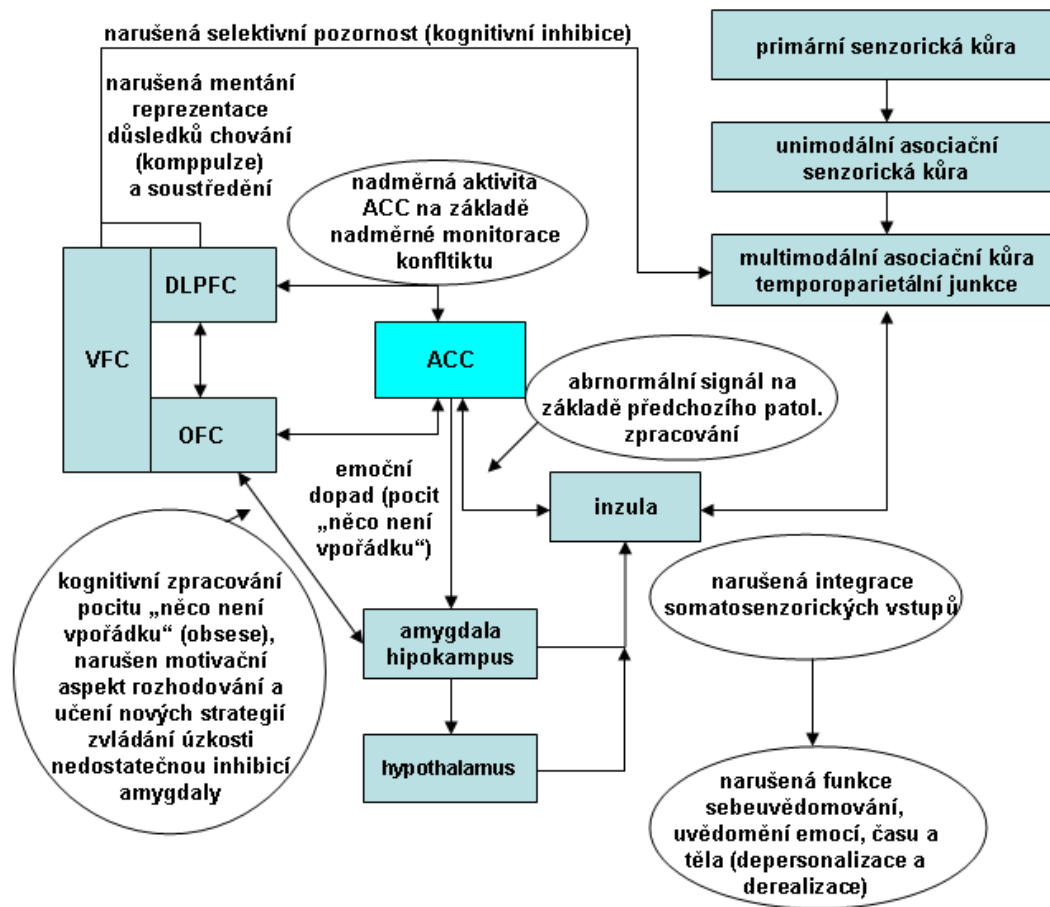
Ptáček (2006) ve své dizertační práci uvádí negativní korelaci mezi DES skóre a rychlostí zpracování, dodržování pravidel a kvalitu výkonu při rozlišování podobných zrakových podnětů.

Schopnost kognitivní inhibice v kontextu emočně nabitých situací (video sekvence, emočně zabarvená slova) byla snížena u jedinců s vyšší mírou disociace (Giesbrecht *et al.* 2006b; Waller *et al.* 1995). Vztah mezi disociací a pozorností byl také nepřímo zkoumán pomocí vyhodnocení souvislosti mezi četností kognitivních omylů při výkonu běžných denních aktivit a disociací. Kognitivní chyby jsou každodenní výpadky pozornosti, paměti a percepce. Harnishfeger (Harnishfeger 1995) tvrdil, že vysoký počet kognitivních omylů souvisí s narušením inhibičních mechanismů. Pozitivní korelace mezi mírou disociace a frekvencí chybných úkonů byla popsána (Merckelbach *et al.* 1999). Souhrnem výsledky poukazují na souvislost mezi narušenou kognitivní inhibicí a disociací.

3.3.5. Neurobiologický model vztahu disociace a OCD

Na základě uvedených nálezů lze uvažovat o neurobiologickém modelu vztahu disociace a OCD (obrázek 6). Model je založen na dysfunkci ve zpracování informací v temporoparietálních oblastech vpravo a ve frontálních oblastech s ústřední rolí ACC. Disociativní příznaky vznikají v důsledku narušené integrace somatosenzorických vstupů v oblastech multimodální asociační kůry temporoparietálně (gyrus angularis BA 39, parietální oblast BA 7BA 39 a inzula BA 13). Výsledkem je neobvyklý signál konfliktního charakteru, který je zpracováván předním cingulem (ACC). To souvisí s nadměrnou aktivitou ACC, které zpracovává abnormální signál jako konflikt a chybu, a s tímto nastavením ovlivňuje funkci přilehlých oblastí limbického systému (amygdala, striatum, thalamus) a frontálních oblastí (OFC, DLPFC). OFC je funkčně spojena s amygdalou a moduluje emoční odpověď a úzce souvisí s motivační stránkou rozhodování (Dillon a Pizzagalli 2007). Navíc je narušena funkce frontoparietálních sítí, která souvisí s funkcí selektivní pozornosti (kognitivní inhibice). Takto se disociace může projevit v afektivní oblasti jako nadměrná úzkost či pocit, že „něco není v pořádku“ („not just right feeling“), a v oblasti kognitivní jako dezinhibice související s obsedantně-kompulzivními příznaky a kognitivními omyly. ACC se dělí na rostrální (emoční) a dorsální (kognitivní) část, které se budou pojit k odlišným strukturám. Význam těchto oblastí zatím není zcela upřesněn, ale pravděpodobně budou v modelu zapojeny do odlišných sítí.

Obr. 6. Neurobiologický model vztahu disociace a OCD.



Vysvětlivky: ACC – přední cingulum, OFC – orbitofrontální kůra, DLPFC – dorzolaterální prefrontální kůra, VFC – ventrální frontální kůra. Multimodální asociační kůra a inzula se nachází v pravé hemisféře.

4. Cíl experimentální práce a pracovní hypotézy

Přibližně 40-60 % pacientů s OCD nedosáhne remise po standardní farmakoterapii a psychoterapii (Simpson *et al.* 2006). Vyšší míra disociace může souviset s horší odpovědí na psychoterapii (Rufer *et al.* 2006b). U pacientů s OCD byla popsána vyšší frekvence disociativních stavů (Goff *et al.* 1992; Grabe HJ *et al.* 1999; Rufier *et al.* 2006a). Vztah disociace a OCD však zatím nebyl dostatečně prozkoumán a není zřejmé, jak je ovlivněn depresivními a úzkostnými příznaky. Úzkostné a depresivní symptomy u OCD jsou silně vyjádřeny. Disociace je u psychiatrických pacientů relativně častým fenoménem (Mulder *et al.* 1998). Na rozdíl od úzkosti a depresi však o disociaci z hlediska neurobiologie, neuropsychologie a psychopatologie není dostatek poznatků. Souvislost mezi disociací a OCD lze spatřovat v narušené kognitivní inhibici, která souvisí s funkcí předního cingula. Navržený model zobrazený na konci teoretické části práce tuto souvislost blíže specifikuje (obrázek 6). Práce s pomocí neuropsychologických testů zaměřených na inhibiční procesy zapojených při zpracovávání konfliktní situace a zobrazení elektrofyziologické aktivity mozku s pomocí kvantitativního zpracování elektroencefalografického záznamu tento model ověřovala .

Cílem série experimentů a analýz, které jsou součástí této části práce bylo (1) změřit výskyt disociativních příznaků u pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou, (2) prozkoumat vztah disociace k závažnosti psychopatologie, efektu terapeutické intervence, temperamentu a charakteru a narušení procesů pozornosti, a (3) zjistit elektrofyziologický korelát disociativních příznaků a specifických příznaků OCD.

Ověřovali jsme následující hypotézy:

- (1) Frekvence disociativních příznaků je vyšší ve srovnání se zdravou populací a souvisí se závažností obsesí a kompulzí.
- (2) Míra disociace negativně predikuje terapeutický efekt kognitivně-behaviorální terapie u pacientů s OCD.
- (3) Pacienti s OCD dosahují vyšší skóre v dimenzi *vyhýbání se nebezpečí*, a nižší skóre v dimenzích *vyhledávání nového*, *sebeřízení* a *spolupráci* Cloningerova dotazníku temperamentu charakteru ve srovnání se zdravými kontrolami.
- (4) *Sebepřesah* pozitivně a *sebeřízení* negativně predikuje frekvenci disociativních příznaků u pacientů s OCD.
- (5) Pacienti s OCD mají ve srovnání se zdravou populací narušenou schopnost inhibice odpovědi, která se projeví pomalejším výkonem a častějšími chybami v interferenční části Stroopova testu a rychlejší reakcí na stimuly a větším počtem chybných úkonů v Go/NoGo úloze.
- (6) Vyšší míra disociace a závažnější OCD příznaky souvisí s delší dobou reakce v interferenční části Stroopova testu jako následek narušení inhibičních mechanismů.
- (7) Elektrofyzilogická aktivita v oblastech předního cingula souvisí se závažností OCD symptomů a výsledkem interference Stroopova testu.
- (8) Elektrofyzilogická aktivita v oblasti předního cingula, gyrus angularis vpravo (BA 39), a parietální asociační kůře (BA 7) souvisí s mírou disociace.

5. Metodika

5.1. Uspořádání experimentální části

Studie se skládá z průřezové a prospektivní části. Průřezová část byla uskutečněna v průběhu jednoho dne, kdy pacienti byli vyšetřeni psychiatricky, vyplnili psychometrické škály, podstoupili kognitivní testy a elektroencefalografické vyšetření (EEG). Této části se účastnili jak ambulantní pacienti, tak pacienti, kteří byli hospitalizováni či docházeli do denního stacionáře Psychiatrického centra Praha. Do prospektivní části se zaměřením na predikci terapeutické odpovědi byli zařazeni pacienti hospitalizováni nebo docházející do denního stacionáře. Na začátku 6-8 týdenní terapie byla provedena stejná vyšetření jako v průřezové části, s tím rozdílem, že při ukončení terapie vyplňovali pacienti dotazníky a byla jim také objektivně vyšetřena míra obsesí a kompulzí. Do hodnocení tempertamernu a charakteru bylo zařazeno subjektů, protože 6 pacientů a 1 zdravý dobrovolník nevyplnili TCI. EEG záznam je citlivý k užívané medikaci. Vzhledem k tomu, že EEG záznam je značně ovlivněn medikací, bylo nutné do analýzy EEG zařadit pouze pacienty užívající SSRI, SNRI a ty, kteří byli bez medikace. Takto byl počet jedinců v části práce věnující se korelaci klinických dat s EEG značně omezen. Zdraví dobrovolníci sloužící jako kontrolní skupina podstoupili stejnou proceduru (vyjma kognitivních testů a EEG), jako pacient v průřezové části. Kontrolní skupiny pro srovnání EEG dat a výkon v kognitivních testech byly vybrány z databáze Psychiatrického Centra Praha. Znázornění jednotlivých částí studie se nachází v tabulce 10. Všichni pacienti a zdraví dobrovolníci před nastoupením do studie podepsali informovaný souhlas a studii schválila lokální etická komise.

Tab. 9. Design experimentálních částí práce.

design experimentu (hledisko)	hodnotící instrumenty	OCD pacienti (n)	zdravé kontroly (n)	poznámka
průřezová část (psychometrie)	DES, BAI, BDI, Y-BOCS	49	45	
průřezová část (hodnocení temperamentu a charakteru)		43	44	6 pacientů a 1 zdravý dobrovolník nevyplnili dotazník TCI.
průřezová část (hodnocení kognitivních funkcí)	Stroopův test, CPT	49	49	Zdravé kontroly byly párově vybrány vzhledem k věku a pohlaví z databáze Psychiatrického centra Praha.
průřezová část (EEG)	sLORETA	32	50	Z původního počtu 49 pacientů bylo vyřazeno 17 pacientů, kteří užívali jinou medikaci než SSRI či SNRI. Zdravé kontroly pochází z databáze Psychiatrického centra Praha.
prospektivní část	DES, BAI, BDI, Y-BOCS (na začátku a na konci terapie)	44	-	Pacienti byli vybráni z průřezové části. Vyloučeno bylo 5 pacientů, kteří docházeli pouze ambulantně. Zdraví jedinci nebyli prospektivně sledováni.

5.2. Studovaná populace

5.2.1. Průřezová část studie

5.2.1.1. Průřezová část studie – psychometrie, hodnocení kognitivních funkcí, temperamentu a charakteru

Sledovanou populaci průřezové části studie tvořilo 49 pacientů (27 žen, 55,1%), kteří se léčili pro OCD v ambulanci nebo na psychoterapeutickém oddělení Psychiatrického centra Praha. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku od 18 do 60 let (průměrný věk 33.9 ± 12.0). Diagnóza byla stanovena pomocí semistrukturovaného diagnostického interview M.I.N.I. (Mini-International Neuropsychiatric Interview (Guy W 1976)). Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří měli jiné komorbidní psychiatrické poruchy na ose I mimo sociální fobie, generalizované úzkostné poruchy a panické poruchy v posledních 6 měsících

a onemocnění, která mohla ovlivnit výkon v neuropsychologických testech a četnost disociativních příznaků - úraz hlavy s bezvědomím, encefalitida, epilepsie, abúsus alkoholu a jiných psychoaktivních látek, a barvoslepost. Pacienti užívali následující léky: antidepresivum typu SSRI (n=22), SNRI (n=5), klomipramin (n=2), mirtazapin (n=1), kombinaci jednoho antidepresiva a antipsychotika (n=11), nízká dávka antipsychotika pouze (n = 2), pouze benzodiazepinová anxiolytika (n=1). Tři pacienti užívali současně benzodiazepinová a 2 nebenzodiazepinová anxiolytika. Pět pacientů bylo bez medikace. Vyšetření každého pacienta probíhalo v průběhu jednoho dne.

Do studie byl zahrnuto 45 zdravých jedinců (30 žen, 66,7%), kteří netrpěli žádným psychiatrickým onemocněním v proběhu života. Jedinci byli ve věku 19 až 65 let. Jejich zdravotní stav byl ověřen semistrukturovaným diagnostickým interview M.I.N.I. a také subjektivním dotazníkem, který se vyptává na relevantní údaje související s psychiatrickým onemocněním a léčbou. Pro srovnání výsledků testů kognitivních funkcí, bylo párově vybráno 49 zdravých jedinců z již zhotovené databáze Psychiatrického centra Praha.

5.2.1.1. Průřezová část studie - EEG

Do analýzy bylo z původního souboru 49 pacientů s OCD vybráno 32 subjektů (17 žen, 53,1%) ve věku od 21 do 52 let (průměrný věk $30,2 \pm 5,4$ let). Pacienti užívali následující léky: antidepresivum typu SSRI (n=22), SNRI (n=5). Pět pacientů bylo bez medikace. Pacienti neužívali benzodiazepiny ani jinou konkomitantní medikaci, která by ovlivňovala EEG záznam. 27 pacientů bylo vyřazeno z důvodů užívání psychofarmak (benzodiazepiny, antipsychotika, jiný typ antidepresiv než SSRI a SNRI), která výrazně ovlivňuje EEG záznam. Kontrolní skupina zdravých 50 zdravých jedinců pocházela z databáze Psychiatrického centra Praha.

5.2.2. Prospektivní část studie - predikce terapeutického efektu dle míry disociace

Do této části studie bylo zařazeno 44 pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou (25 žen, 56,8%) ve věku od 21 do 57 let (průměrný věk $32,5 \pm 7,7$).

Pacienti užívali následující léky: antidepresivum typu SSRI (n=22), SNRI (n=5), mirtazapin (n=1), kombinaci jednoho antidepresiva a antipsychotika (n=6), nízká dávka antipsychotika pouze (n = 2), pouze benzodiazepinová anxiolytika (n=1). Pět pacientů bylo bez medikace. Vyšetření každého pacienta probíhalo v průběhu jednoho dne.

Pacienti byli léčeni běžnými dávkami antidepresiv, které u některých byly augmentovány nízkou dávkou antipsychotika. Někteří pacienti užívali k tomu benzodiazepiny jako přídatnou medikaci. Benzodiazepiny užívali již před přijetím dlouhodobě. Dávky léků byly během terapie upravovány minimálně (výjimečně mírné navýšení dávky na horní hranici dávkování, snižování nebo postupné vysazení benzodiazepinů). Všichni pacienti zahrnutí do prospektivní části se účastnili strukturovaného otevřeného skupinového KBT programu, do kterého docházeli 6-8 týdnů. Tento program obsahoval kroky skládající se z psychoedukace, vytvoření seznamu obsesí a kompulzí, kognitivní restrukturalizace obsesí, expoziční léčby se zábranou kompulzí podle hierarchie obtížnosti, práci s podmíněnými předpoklady a jádrovými schémata a řešení problémů. Kromě tohoto každý pacient měl možnost podstoupit životopisnou skupinu, zaměřenou na zmapování kognitivních schémat a problémů v životě. Tuto možnost většina pacientů využila. Program byl doplněn nácvikem komunikačních dovedností, ergoterapií a sportem. Pacienti se účastnili programu v období od ledna 2007 do prosince 2008.

5.4. Hodnotící instrumenty

5.4.1. Hodnocení psychopatologie

Disociativní příznaky byly hodnoceny pomocí dotazníku **Dissociative Experiences Scale** (DES; Bernstein a Putnam 1986). DES je subjektivní 28 položkový analogový dotazník s rozpětím hodnot od 0 do 100. Česká verze dotazníku byla validizována a její ukazatele reliability, validity a faktorové struktury odpovídaly původní anglické verzi (Ptáček *et al.* 2007). Česká škála DES prokázala vnitřní konzistenci (Cronbachova alfa) 0,92 a test-retest reliabilita po 6-8 týdnech byla dostatečná ($r = 0,84$; $p < 0,001$). Metaanalýza 16 studií zjistila Cronbachovo alfa 0,95 (van Ijzendoorn a Schuengel, 1996).

K subjektivnímu zhodnocení úzkosti byla použita **Beckova sebeposuzovací stupnice úzkosti** (BAI – Beck Anxiety Inventory, (Beck *et al.* 1988), která hodnotí 21 příznaků na stupnici 0-3. Skóry dotazníku BAI mají střední až vysokou konvergentní validitu s dotazníky a škálami úzkosti ($> 0,5$) (Steer, 2008), vnitřní konzistence (Cronbachova alfa) dotazníku BAI je 0,93 (Magán *et al.*, 2008).

Míra depresivních příznaků byla hodnocena pomocí **Beckovy sebeposuzovací stupnice deprese** (BDI-II – Beck Depression Inventory, (Beck *et al.* 1996)), která vyhodnocuje 21 dotazů v rozsahu 0–3 body. Korelace Beckova inventáře deprese s ostatními standardizovanými škálami deprese se pohybuje kolem 0,70, vnitřní konzistence (Cronbachova alfa) se pohybuje od 0,73- 0,95 (Domino G., Domino M.L., 2006, str. 191).

Tíže obsesí a kompulzí byla měřena pomocí objektivní škály míry obsesí a kompulzí **Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale** (Y-BOCS, (Goodman WK *et al.* 1989b; Goodman WK *et al.* 1989a), která má 10 dotazů. Pět položek hodnotí tíži obsesí, 5 kompulze a součet těchto položek nám poskytuje informaci o celkové míře postižení. Každá položka má rozsah 0-4 body. Jde o nejvíce používanou škálu pro hodnocení závažnosti OCD jak ve farmakologických tak v psychoterapeutických studiích.

5.4.2. Cloningerův dotazník temperamentu a charakteru

Cloningerův dotazník temperamentu a charakteru (TCI, Temperament and Character Inventory (Cloninger *et al.* 1994) měří rozdílné biopsychologické dimenze osobnosti Cloningerova modelu osobnosti. Česká verze obsahuje 238 otázek, které měří 4 dimenze temperamentu: *vyhledávání nového* (novelty seeking), *vyhýbání se nebezpečí* (Harm avoidance), závislost na odměně (reward dependence), *výdrž* (persistence), a 3 dimenze charakteru: *sebeřízení* (self-directedness), *spolupráce* (cooperativeness) a *sebepřesah* (self-transcendence). Cloningerův dotazník byl v České republice validizován a psychometrická integrita je srovnatelná s charakteristikami získanými na americkém souboru (Kožený a Tišasnká 1998).

5.4.3. Hodnocení kognitivních funkcí

Studie se zaměřila na zhodnocení schopnosti kognitivní a behaviorální inhibice, pozornosti a verbální paměti pomocí Stroopova testu (Golden 2002), testu setrvalého výkonu (CPT-II - Continuous Performance Test II, Conners *et al.* 2000).

Stroopův test se skládá ze tří částí. V první části má za úkol vyšetřovaný číst co nejrychleji černě vytištěný text na bílém podkladu s názvy barev “modrá”, “červená”, “zelená” po dobu 45 s. V druhé části vyjmenovává proband barvy (modrá, červená, zelená), kterými jsou vytištěny předložené barevné křížky na bílém podkladu. Ve třetí části je vyšetřované osobě předložen bílý list se seznamem slov označujících barvy, které jsou napsány barevným písmem. Význam slov nekoresponduje s barvou písmen (např. slovo “červená” je napsáno modrou barvou). Vyšetřovaný má nahlas číst slova (1. část testu) nebo jmenovat barvy slov/křížků (2. a 3. část) tak rychle, jak jen může. Případnou chybu musí hned opravit. Hodnotí se počet zvládnutých úkonů ve vymezeném časovém úseku 45 s. Test je zaměřen na zhodnocení psychomotorického tempa, pozornosti a schopnosti kognitivní inhibice. K statistickému zpracování jsme použili normy uvedené v manuálu, které jsou vztaženy k věku (Golden 2002).

CPT-II je forma Go/NoGo testu upravená pro testování pomocí počítače. Na obrazovce se postupně objevují písmena. Úkolem vyšetřovaného je stisknout levé tlačítko myši při každém výskytu písmena (Go – jdi, požadovaná odpověď) s výjimkou písmena X (NoGo – nejdi, vynreaguj), kdy se subjekt zdržuje odpovědi. K našemu výzkumu jsme vybrali následující výstupní proměnné: chyby opomenutí (omission errors), chyby přidání (commission errors) a rychlost úhozu (hit reaction time). Chyba opomenutí je nepřítomnost požadované odpovědi na podnět Go, chyba přidání je reakce na nesprávný podnět (stisknutí tlačítka při NoGo úloze - písmeno X). Reakční čas se vypočítává ze správných odpovědí. Test měří úroveň pozornosti a schopnost behaviorální inhibice.

5.4.4. Snímání a analýza EEG dat

EEG bylo snímáno v klidovém stavu při zavřených očích z 19 standardních lokalit na skalpu definovaných mezinárodním systémem 10-20 pomocí digitálního diferenčního zesilovače BrainScope (Unimedis, Česká republika) s referenční elektrodou AFz. Hodnota impedance všech elektrod byla $< 5 \text{ k}\Omega$. Nahrávací systém pořizuje data s 16-ti bitovou hloubkou a s rozlišením 7,63 nV/bit (tj. 130 bit/ μV) s dynamickým rozsahem $\pm 250 \mu\text{V}$. Vzorkovací frekvence nahrávání byla 250 Hz a pořízený signál byl filtrován za pomoci digitálního filtru v rozmezí 0,15 - 70 Hz. Během nahrávání EEG záznamů byla kontrolována úroveň bdělosti a jakmile se v EEG objevily známky ospalosti či povrchního spánku, byli subjekti probuzeni akustickým stimulem. Záznam zbavený artefaktů byl analyzován v software sLORETA (Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography, Pascual-Marqui, 2002a). Pokud záznam obsahoval kontinuální svalové artefakty nebo příliš mnoho očních artefaktů, byly odstraněny jako nezávislé komponenty pomocí softwaru ICoN (NovaTechEEG, Arizona, USA). sLORETA stanovuje distribuci aktuální neuronální elektrické aktivity mozku (proudové hustoty) v trojrozměrném prostoru, který je omezen pouze na oblast kortikální šedé hmoty a hippocampu (subkortikální struktury, jako jsou bazální ganglia a jádra mozkového kmene, totiž představují uzavřené dipóly, jejichž elektrické potenciály nedosahují povrchu hlavy a tudíž je nelze snímat povrchovými EEG elektrodami). Prostorové objemové jednotky (voxely) ve kterých je distribuce proudových hustot počítána jsou definované za použití Talairachového atlasu a korespondujícího digitálního pravděpodobnostního atlasu mozku (Brain Imaging Center, Montreal Neurologic Institute; Talairach a Tournoux, 1988). Při splnění podmínek determinujících sounáležitost voxelu k šedé hmotě mozkové kůry a hippocampu stanovuje LORETA proudové hustoty v celkem 6239 voxelích s prostorovým rozlišením 5mm^3 (Pasqual-Marqui *et al.* 1999; 2002b). Proudová hustota byla spočítána pro 9 frekvenčních pásem (delta 2 - 6 Hz, theta 6,5 - 8 Hz, alfa1 8,5 - 10 Hz, alfa2 10,5 - 12 Hz, beta1 12,5 - 18 Hz, beta2 18,5 - 21 Hz, beta3 21,5 - 30 Hz, gama 30,5 - 40 Hz a celkové pásmo 2 - 40 Hz). Následně byla vypočtena absolutní proudová hustota pro 5 oblastí zvolených na základě *a priori* hypotéz ACC, dACC, rACC (rostrální část ACC), gyrus angularis vpravo (BA 39), a parietální asociační kůře (BA 7). Získané

hodnoty byly poté u každého jedince normalizovány vzhledem k celkovému výkonu v daném pásmu a vzhledem k výkonu v celém frekvenčním spektru (2 – 40 Hz) každé zvolené oblasti, čímž byly získány hodnoty normalizované absolutní proudové hustoty.

5.5. Statistické metody

5.5.1. Statistika – demografie, psychometriie a predikce terapeutického efektu

Rozložení dat bylo hodnoceno podle Shapiro-Wilk's W testu. Pro získání normálního rozložení DES byla provedena logaritmická transformace. Rozdíl mezi pacienty s OCD a zdravými kontrolami byl vypočítán s použitím t-testu pro nezávislé skupiny, Mann-Whitney U testu a chi-kvadrát testu. Bonferroniho korekce byla použita v případech mnohočetného srovnávání. Síla vztahu mezi proměnnými s normálním rozložením byla hodnocena pomocí Pearsonovy korelační analýzy. V případě abnormálního rozložení byla použita neparametrická Spearmanova korelace.

Mnohočetná regresní analýza s transformovanými skóry DES jako nezávislé veličiny s BDI, BAI a Y-BOCS skóry jako závislými proměnnými, s korekcí pro pohlaví a věk, byla použita pro identifikaci základních symptomových proměnných, které ovlivňují míru disociace. Regresní analýza s Y-BOCS skórem jako závislou veličinou a DES, BDI, BAI jako nezávislé veličiny, taktéž s kontrolou pro věk a pohlaví, byla použita k určení vlivu proměnných na vyjádření specifických OCD symptomů.

Ke zjištění vlivu temperamentu a charakteru na disociaci byla provedena korelační analýza a následně regresní analýza s DES jako závislou proměnnou a T skóry jednotlivých dimenzí temperamentu a charakteru jako nezávislých proměnných.

Predikce terapeutického efektu byla vyhodnocena pomocí regresní analýzy, kdy relativní a absolutní změna Y-BOSC byla závislou proměnnou a DES, BAI a BDI nezávislou proměnnou.

5.5.2. Statistika – kognitivní funkce

Výsledky Stroopova testu byly převedeny na T skóry (50 ± 10) vztažené k věku na základě návodu uvedeného v manuálu (Golden 2002). CPT test má v sobě implementovaný přepočítání na T skóry. Srovnání T skóru kognitivních testů bylo provedeno pomocí dvouvýběrového t-testu. Pacienti byli srovnáni se zdravými kontrolami vybranými podle věku do páru z databáze Psychiatrického centra Praha.

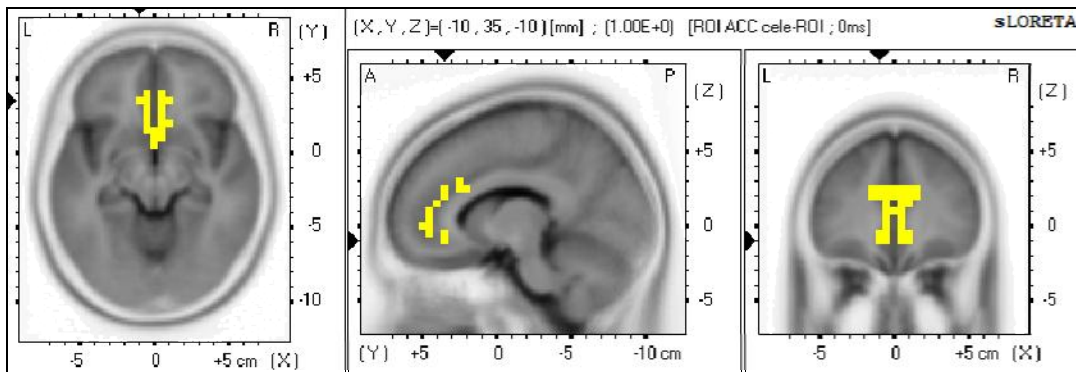
5.5.3. Statistika – EEG analýza

Srovnání pacientů se zdravými kontrolami bylo provedeno párovým t-testem voxel-by-voxel v programu sLORETA. Explorativní korelace mezi Y-BOCS, DES, BAI a BDI byly provedeny taktéž v programu s LORETA. Analýza vztahu průměrné proudové hustoty ve vybraných oblastech zájmu byla provedena odlišnou metodou. Data EEG oblastí ACC, rACC, dACC, gyrus angularis vpravo (BA 39), parietální asociační kůry (BA 7) byla normalizována pomocí softwaru sLORETA a jejich vztah k DES, Y-BOCS, BAI a BDI byl hodnocen pomocí Pearsonovy a Spearmanovy korelace v závislosti na rozložení dat.

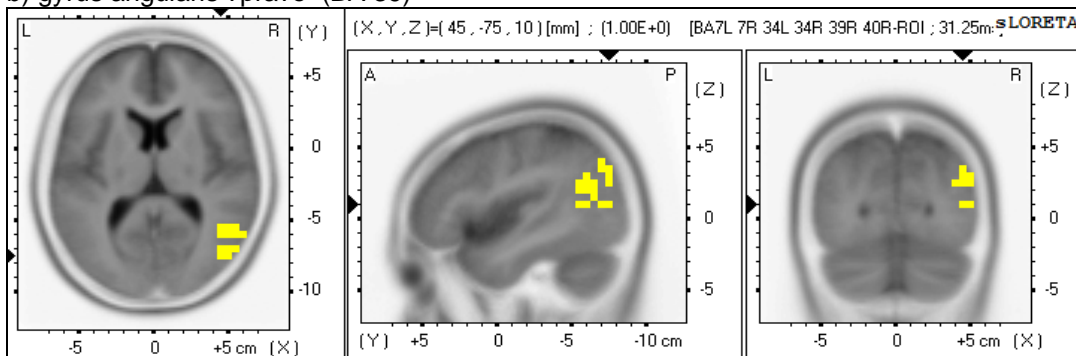
Obr.7. Analyzované oblasti (ROIs)

Vybrané oblasti byly definovány za použití programu sLORETA

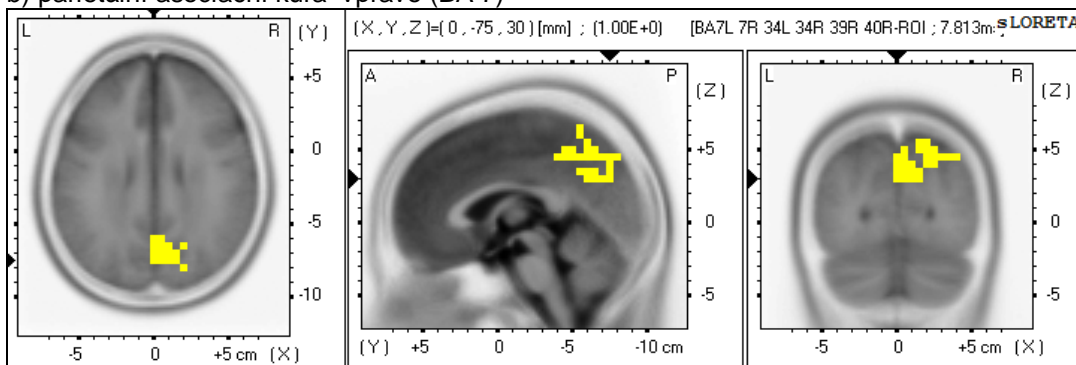
a) přední cingulum



b) gyrus angularis vpravo (BA 39)



b) parietální asociační kůra vpravo (BA 7)



Statistická analýza byla provedena v programu STATISTICA 7.0. Hladina významnosti byla u všech analýz stanovena na $p < 0,05$. V případě mnohočetného srovnávání byl práh významnosti korigován Bonferroniho metodou.

6. Výsledky

6.1. Vztah míry disociace, intenzity OCD příznaků a příznaků deprese a úzkosti, srovnání se zdravými kontrolami

Data pocházejí z průřezové části studie. V první části budou vypsány rozdíly v sociodemografických proměnných, frekvenci disociativních příznaků a v intenzitě úzkosti a deprese mezi pacienty s OCD a zdravými kontrolami. Posléze se zaměříme na výsledky vztahu mezi disociací a klinickými proměnnými u pacientů s OCD.

Porovnání sociodemografických údajů a klinických proměnných mezi pacienty s OCD a zdravými jedinci je uvedeno v tabulce 10. Pacienti a kontroly se nelišili ve věku a v poměru pohlaví. Pacienti častěji prožívali disociativní stavy a trpěli intenzivnějšími projevy úzkosti a deprese. DES skóre > 25 dosáhlo 15,6 % pacientů a ani jeden ze zdravých dobrovolníků.

Tab. 10. Porovnání sociodemografických údajů a klinických proměnných mezi pacienty s OCD a zdravými jedinci

	pacienti s OCD n=49	kontroly n=45	statistická významnost
věk, roky	32.0 ± 9.7	33.9 ± 12.1	nesignifikantní ²
muž / žena	22 / 27	15 / 30	nesignifikantní ¹
věk na začátku onemocnění	17.3 ± 8.9	-	-
délka trvání onemocnění	14.7 ± 9.2	-	-
DES (průměr)	12.8 ± 13.5	3.5 ± 2.8	p < 0.001, t = 4.50 ²
DES (rozmezí)	0 – 48.9	0.4 – 11.8	-
BAI	16.2 ± 10.7	5.4 ± 4.3	p < 0.001, t = 6.31 ²
BDI-II	13.8 ± 9.3	3.4 ± 3.7	p < 0.001, t = 7.00 ²
Y-BOCS skóre			
celkový	22.3 ± 6.6	-	-
obsesse	11.0 ± 3.4	-	-
kompulse	11.4 ± 3.6	-	-

Výsledky jsou vyznačeny jako průměr ± smerodatná odchylka.

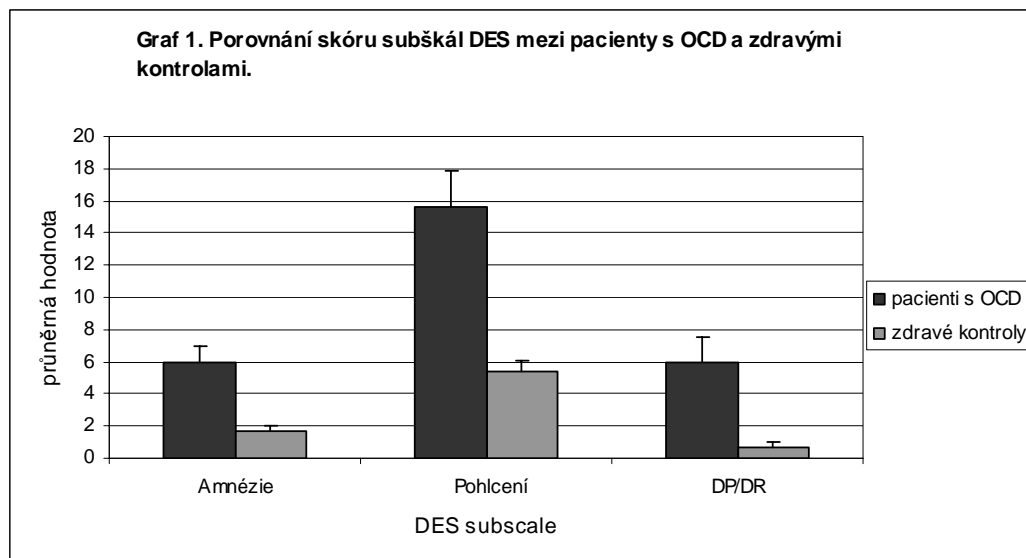
DES – Dissociative Experiences Scale, BAI – Beck Anxiety Inventory, BDI-II – Beck Depressive Inventory-II, Y-BOCS -Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

¹ – Pearsonův chi-kvadrát test

² – Nepárový t-test

Rozdíly mezi jednotlivými subškálami DES (disociativní amnézie, imaginativní pohlcení, depersonalizace/derealizace) mezi pacienty s OCD

a zdravou skupinou je znázorněna na grafu 1. Hodnoty DES subškál u pacientů s OCD byl následující: disociativní amnézie 6.0 ± 7.5 , imaginativní pohlcení 15.6 ± 15.8 , depersonalizace/derealizace 6.0 ± 10.7 . Rozdíl byl signifikantní i po Bonferroniho korekci pro 3 srovnávání.



Vysvětlivky: amnézie – disociativní amnézie, pohlcení – imaginativní pohlcení, DP/DR – depersonalizace a derealizace. Výsledky jsou znázorněny jako průměr \pm směrodatná chyba.

Meziskupinové srovnání pomocí Mannova-Whitneyova U testu:

Po Bonferroniho korekci pro 3 srovnání ($p < 0,017$) skóry všech 3 subškál DES byly signifikantně vyšší u ve skupině pacientů s OCD ve srovnání se zdravými kontrolami.

Disociativní amnézie – upravené $z = 3,07$, $p = 0,0022$

Imaginativní pohlcení – upravené $z = 4,47$; $p < 0,001$

Depersonalizace a derealizace – upravené $z = 3.50$, $p = 0,0018$

Srovnali jsme hodnoty BAI, BDI, DES a Y-BOCS mužů a žen zvlášť pro skupinu pacientů s OCD a pro zdravé. Patientky s OCD dosahovaly vyšších hodnot v BAI ($t = 2,34$; $p = 0,02$) a DES (logaritmicky transformované) ($t = 2,12$, $p = 0,049$) ve srovnání s nemocnými muži. Z hlediska subškál DES se patientky výrazně lišily v míře *imaginativního pohlcení* (upravené $z = 2,09$, $p = 0,04$). Tyto výsledky nebyly signifikantní po korekci pro mnohočetná srovnávání. Ve skupině zdravých jedinců jsme nepozorovali rozdíl mezi pohlavím.

Pearsonova korelace mezi proměnnými u pacientů s OCD se nachází v tabulce 11. DES skór nekoreloval se závažností OCD symptomů, ale pozitivně koreloval s BAI a BDI skóry. Celkový skór Y-BOCS a také skór obsesí i kompulzí pozitivně koreloval s BDI, BAI.

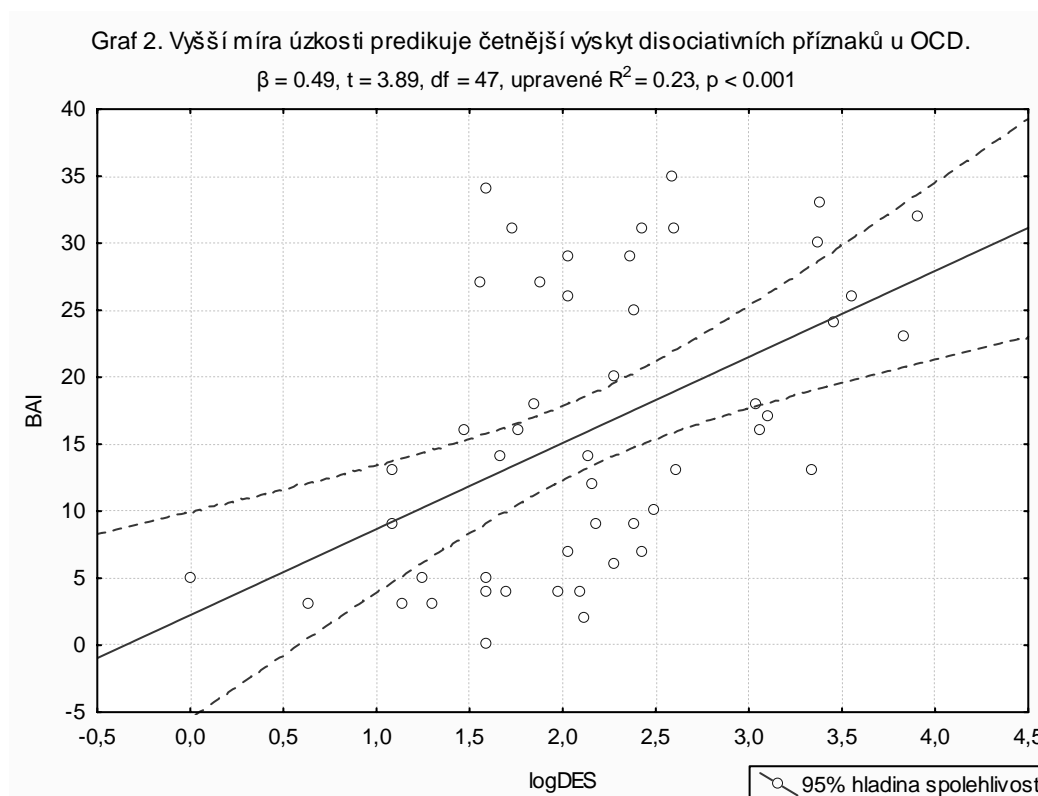
Tab. 11. Pearsonova korelace mezi proměnnými Y-BOCS, DES, BAI, BDI.

	BAI	BDI	DES
BAI	X	0.61***	0.49***
BDI-II	0.61**	x	0.46***
Y-BOCS skór			
celkový	0.43**	0.44**	0.28
obsese	0.50***	0.51***	0.28
kompulze	0.32*	0.33*	0.25

BAI – Beck Anxiety Inventory, BDI-II – Beck Depressive Inventory-II, DES – Dissociative Experiences Scale, Y-BOCS -Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

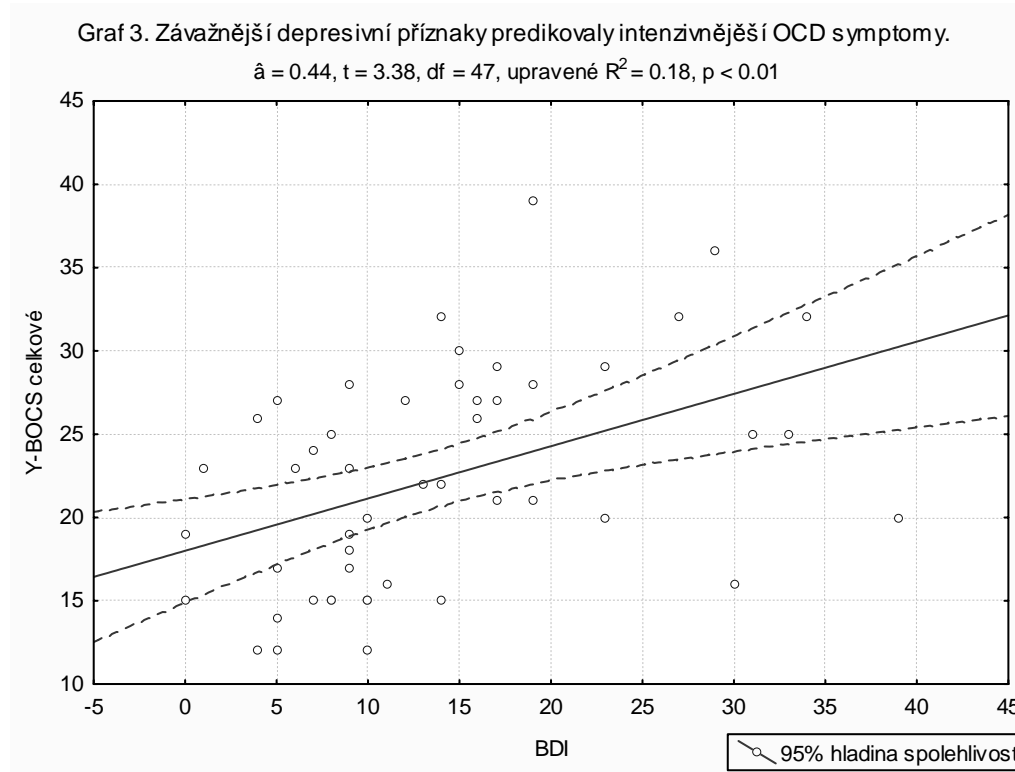
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Kroková zpětná regresní analýza se závislou proměnnou DES a mírou depresí, úzkostí a specifických symptomů OCD jako nezávislé proměnné, s kontrolou pro pohlaví a věk, ukázala že **pouze vyšší míra úzkosti predikovala vyšší skór DES u pacientů s OCD** ($\beta = 0.49$, $t = 3.89$, $df = 47$, adjusted $R^2 = 0.23$; $p < 0.001$). Graf 2. znázorňuje vztah mezi BAI a transformovaným skórem DES.



Poznámky: log DES – logaritmičticky transformované hodnoty DES, BAI – Beck Anxiety inventory

Kroková zpětná regresní analýza se závislou proměnnou celkový skóre Y-BOCS a mírou depresí, úzkostí a disociace jako nezávislé proměnné, s kontrolou pro pohlaví a věk, poukazuje na zásadní **vliv depresivního prožívání na vyjádření specifické symptomatiky u pacientů s OCD** ($\beta = 0.44$, $t = 3.38$, $df = 47$, upravené $R^2 = 0.18$; $p < 0.01$).



Poznámky: Y-BOCS – Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, BDI – Beck Depression Inventory

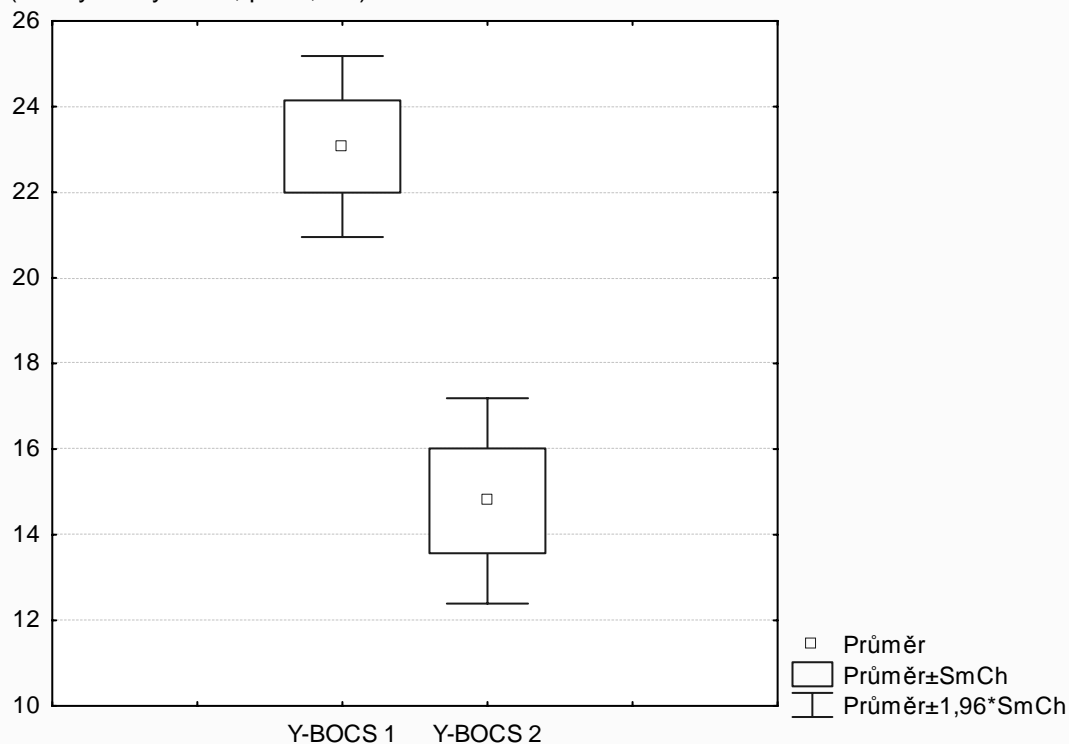
U zdravých jedinců skóre DES, obdobně jako u pacientů s OCD, koreloval s mírou úzkosti ($r = 0,54$; $p < 0,001$) a deprese ($r = 0,51$; $p < 0,001$). Kroková zpětná regresní analýza prokázala prediktivní vliv na skóre DES jak u BAI ($\beta = 0,36$; $t = 2,44$; $df = 43$, upravené $R^2 = 0,37$; $p = 0,02$), tak BDI ($\beta = 0,31$; $t = 2,18$; $df = 43$; upravené $R^2 = 0,37$, $p = 0,03$).

Souhrn výsledků: Pacienti s OCD častěji prožívali disociativní stavy a trpěli intenzivnějšími projevy úzkosti a deprese než kontrolní osoby. Přitom u pacientů s OCD vyšší míra úzkosti predikovala závažnější míru disociace. Samotná míra disociace však nekorelovala s intenzitou OCD symptomů. Závažnější depresivní příznaky predikovaly vyšší intenzitu obsesí a kompulzí. U zdravých jedinců deprese i úzkost rovněž pozitivně korelovala s mírou disociace.

6.2. Vliv terapie na změnu intenzity OCD příznaků a predikce terapeutického efektu mírou disociace

Vlivem terapie došlo k signifikantnímu poklesu celkového skóru škály Y-BOCS z původního průměrného skóru $22,4 \pm 6,8$ o $8,1 \pm 6,4$ (36,2%) (graf 10).

Graf 4. Rozdíl ve skóru Y-BOCS před a po terapeutické intervenci (dvouvýběrový t-test; $p < 0,001$).



Pokud kritérium odpovědi na terapii bylo definováno relativním snížením Y-BOCS o 35% a více, tak na terapii odpovědělo 25 pacientů (56,8%), kdežto 19 pacientů neodpovědělo (44,2%). Tyto dvě skupiny pacientů se mezi sebou nelišily závažností obsedantně-kompulzivní poruchy, mírou disociace, úzkostných a depresivních příznaků měřených na začátku terapie.

Pearsonova korelační analýza mezi změnou Y-BOCS (absolutní i relativní) neprokázala žádný vztah se skórem DES na začátku intervence. Absolutní změna Y-BOCS pozitivně korelovala se závažností obsesí a kompulzí na začátku terapie ($r = 0,32$, $p = 0,04$). Byla provedena kroková zpětná regresní analýza s absolutní změnou Y-BOCS jako závislou proměnnou na jedné straně a DES, BAI, BDI, a Y-BOCS na začátku terapie jako závislé proměnné, s korekcí

pro věk a pohlaví. **Pouze skór Y-BOCS na začátku terapie pozitivně predikoval absolutní změnu specifických OCD symptomů ($\beta = 0,32$; $t = 2,17$; $df = 42$; upravené $R^2 = 0,08$; $p = 0,04$).**

Závěr: Vlivem terapie došlo k výraznému poklesu intenzity obsesí a kompulzí. Odpověď na terapii nesouvisela s mírou disociace na začátku terapie. Absolutní, ale ne relativní, snížení intenzity OCD symptomů byl ovlivněn počáteční závažností specifických příznaků OCD.

6.3. Vztah disociace, osobnostních dimenzí a intenzity OCD příznaků

Srovnání sociodemografických proměnných, disociace a jiných klinických proměnných se nachází v tabulce 12.

Tab 12. Porovnání sociodemografických údajů a klinických proměnných mezi pacienty s OCD a zdravými jedinci

	pacienti s OCD n=43	kontroly n=44	statistická významnost
věk, roky	31,0 ± 9,6	33,9 ± 12,1	nesignifikantní ²
muž / žena	17 / 26	15 / 29	nesignifikantní ¹
DES (průměr)	10,9 ± 11,4	3,5 ± 2,8	$p < 0.001$ ² , $t = 4,50$
DES (rozmězí)	0 - 50,4	0,4 - 11,8	-
BAI	16,5 ± 10,8	5,4 ± 4,4	$p < 0.001$ ² , $t = 6,31$
BDI-II	13,5 ± 9,4	3,4 ± 3,7	$p < 0.001$ ² , $t = 7,00$
Y-BOCS skór			
celkový	22,4 ± 6,8		-
obsese	11,0 ± 3,5		-
kompulze	11,5 ± 3,7		-

Výsledky jsou vyznačeny jako průměr ± smerodatná odchylka.

Vysvětlivky: DES – Dissociative Experiences Scale, BAI – Beck Anxiety Inventory, BDI-II – Beck Depressive Inventory-II, Y-BOCS -Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

¹ – Pearsonův chi-kvadrát test

² - Nepárový t-test

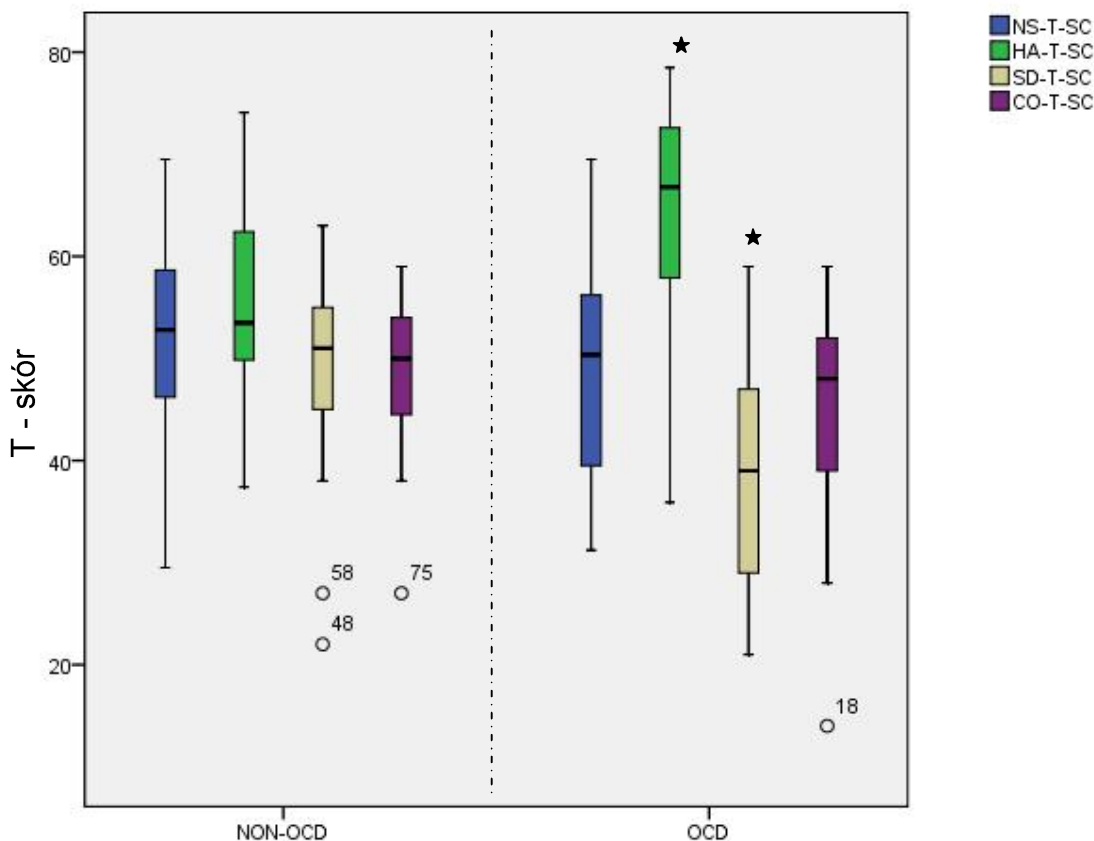
³ – Mannův-Whitneyův U-test.

Pacienti s OCD vykazovali vyšší skór v temperamentových dimenzích *vyhledávání nového* (novelty seeking) a *vyhýbání se nebezpečí* (HA, harm avoidance). Z hlediska charakteru měli nižší skór v dimenzích *sebeřízení* (SD, self-directedness) a *spolupráce* (CO, cooperatoin). Po korekci pro mnohočetná

srovnávání je **významný rozdíl v dimenzích vyhýbání se nebezpečí a sebeřízení**.

Výsledky jsou zobrazeny na grafu 5 a v tabulce 12 .

Graf 5. Pacienti s OCD se po korekci pro mnohočetná srovnání liší v dimenzích vyhýbání se nebezpečí (HA) a sebeřízení (SD) ve srovnání se skupinou zdravých jedinců.



Vysvětlivky: NON-OCD – zdravé kontroly, OCD – pacienti s OCD, NS-T-SC – vyhledávání nového, HA-T-SC – vyhýbání se nebezpečí, SD-T-SC – sebeřízení, CO-T-SC spolupráce.

Tab. 12. Rozdíl T-skóru ve vybraných dimenzích temperamentu a charakteru mezi pacienty s OCD a zdravými jedinci (nepárový t-test).

dimenze TCI	pacienti s OCD n=43	zdravé kontroly n=44	statistická významnost
vyhledávání nového	48,3 ± 10,1	52,7 ± 8,8	p < 0,05; t = -2,16
vyhýbání se nebezpečí	64,2 ± 9,7	54,1 ± 8,3	p < 0,001^a; t = 5,35
sebeřízení	39,0 ± 10,2	50,4 ± 6,9	p < 0,001^a; t = -6,21
spolupráce	45,2 ± 9,7	49,0 ± 6,5	p < 0,5; t = -2,23

Vysvětlivky: TCI – Cloningerův dotazník temperamentu a charakteru

^a Signifikantní rozdíl v T-skóru dimenzí vyhýbání se nebezpečí a sebeřízení po Bonferroniho korekci pro 7 srovnání (p < 0.007).

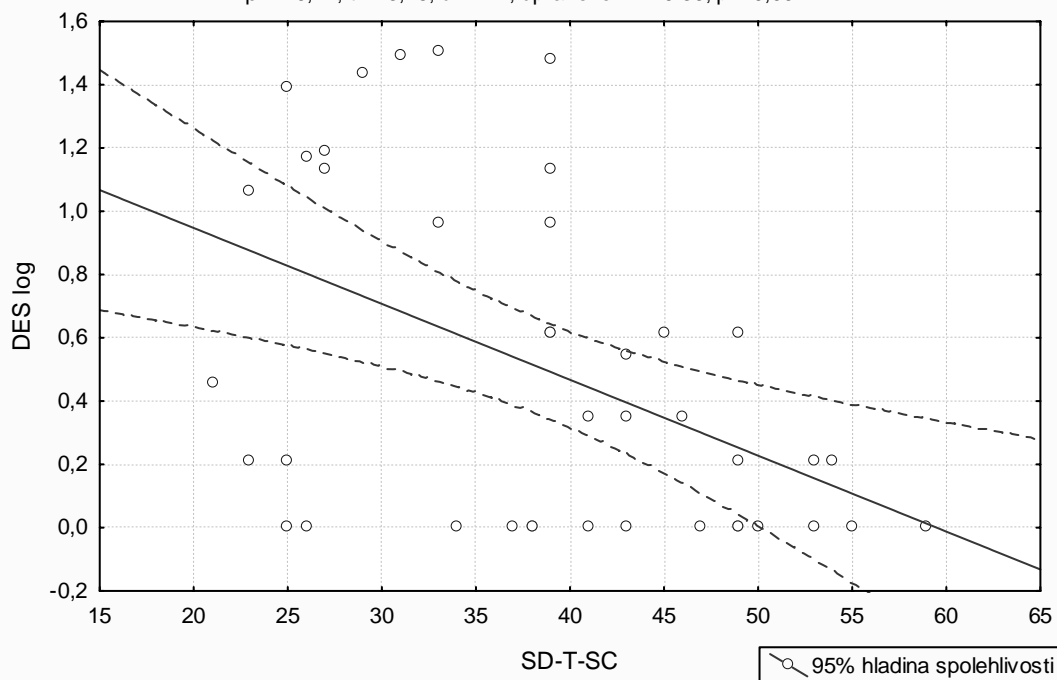
Byla provedena binární logistická regresní analýza se závislou proměnnou přítomnost/nepřítomnost OCD a nezávislými proměnnými sebeřízení, vyhýbání se nebezpečí, vyhledávání nového a spolupráce. **Sebeřízení predikovalo přítomnost onemocnění OCD** ($\beta = -0,13$; Wald = 17,5; $t = 2,18$; $df = 1$, 95%CI 0,53–0,94; $p < 0,001$). Regresní analýza mezi závislou proměnnou Y-BOCS nezávislými sebeřízení a vyhýbání se nebezpečí neprokázala jejich souvislost.

Pearsonova korelace mezi Y-BOCS celkovým skórem, BAI, BDI, DES a T-skóry jednotlivých dimenzí TCI prokázala vztah mezi mírou disociace a charakterovými dimenzemi sebeřízení a sebepřesah. DES negativně koreloval se schopností sebeřízení ($r = -0,35$; $p < 0,05$), a pozitivně koreloval s dimenzí sebepřesah ($r = 0,41$; $p < 0,01$).

Regresní analýza se závislou proměnnou DES a jednotlivými dimenzemi TCI jako nezávislé proměnné potvrdila vliv složek temperamentu a charakteru na disociaci, s kontrolou pro pohlaví a věk. **T-skór sebepřesahu pozitivně predikoval míru disociace** ($\beta = 0,48$; $t = 3,62$; $df = 47$; upravené $R^2 = 0,30$; $p < 0,001$). **T-skór sebeřízení negativně predikoval míru disociace** ($\beta = -0,42$; $t = -3,15$; $df = 47$; upravené $R^2 = 0,30$; $p < 0,001$).

Graf 6. Sebeřízení negativně predikovalo frekvenci disociativních příznaků u pacientů s OCD.

$\beta = -0,42$; $t = -3,15$; $df = 47$; upravené $R^2 = 0,30$; $p < 0,001$



Vysvětlivky: DES log – logaritmicky transformované hodnoty DES, SD-T-SC – T-skór dimenze sebeřízení (self-directedness).

Korelační analýza ve skupině zdravých jedinců neprokázala vztah mezi *sebeřízením*, *sebeřesahem* a disociací.

Závěr: Pacienti s OCD dosahovali vyššího skóru v temperamentových dimenzích *vyhledávání nového* a *vyhýbání se nebezpečí* než kontrolní soubor. Z hlediska charakteru měli pacienti nižší skór v dimenzích *sebeřízení* a spolupráce. Po korekci pro mnohočetná srovnávání tento významný rozdíl v dimenzích *vyhýbání se nebezpečí* a *sebeřízení* přetrvával. Regresní analýza nezjistila vztah mezi intenzitou OCD na jedné straně, *sebeřízením* a *vyhýbáním se nebezpečí* na druhé straně. Nicméně binární logistická regrese prokázala, že dimenze *sebeřízení* má schopnost rozlišit mezi OCD pacienty a zdravými jedinci. Skór *sebeřesahu* pozitivně a skór *sebeřízení* negativně predikoval míru disociace. U zdravých jedinců nebyl vztah mezi disociací a charakterem prokázán.

6.4. Výkon v kognitivních testech u OCD pacientů a vztah k intenzitě OCD symptomů, disociace a deprese, porovnání se zdravými kontrolami

Pacienti s OCD potřebovali více času v interferenční části Stroopova testu a naopak vykazovali větší rychlost při úhazu v Continuous Performance Test ve srovnání se zdravými jedinci (tabulka 13).

Pacienti se od kontrol nelišili v počtu chyb opomenutí a přidání v CPT testu.

Tab. 13. Srovnání pacientů s OCD se zdravou skupinou ve výkonu kognitivních testů.

dimenze TCI	pacienti s OCD n=49	zdravé kontroly n=49	statistická významnost
věk, roky	32.0 ± 9.7	32.6 ± 7,8	nesignifikantní ²
počet let vzděl	14,9 ± 2,6	15,4 ± 2,7	nesignifikantní ²
muž / žena	22 / 27	22 / 27	nesignifikantní ¹
Stroop Interf T - skór	54,2 ± 9,5	57,9 ± 9,3	p < 0,05 ² , t = - 2,10
CPT RT T-skór	45,6 ± 7,6	55,8 ± 13,6	p < 0,001 ² , t = 5,08

Vysvětlivky: Stroop Interf – interferenční část Stroopova testu, CPT RT – reakční čas v Continuous performance Test

¹ – Pearsonův chi-kvadrát test

² – nepárový t-test

Byla provedena Pearsonova korelační analýza mezi výsledky interference Stroopova testu, CPT testu (chyby opomenutí, chyby přidání, rychlost úhozu) na jedné straně a věkem, počtem let vzdělání, DES, Y-BOCS (celkový skóre, obsese, kompulzí), BAI a BDI na druhé straně.

Skóre DES, BAI a Y-BOCS nesouvisel s dobou potřebnou pro interferenci ve Stroopově testu a CPT testem (chyby opomenutí, chyby přidání, rychlost úhozu) u pacientů s OCD. Věk negativně koreloval s dobou interference Stroopova testu ($r = -0,33$; $p < 0,05$) a naopak pozitivně s reakční dobou v CPT ($r = 0,44$; $p < 0,01$). BDI skóre pozitivně koreloval s počtem chyb opomenutí ($r = 0,40$; $p < 0,01$) a počtem chyb přidání ($r = 0,38$; $p < 0,01$).

U zdravých jedinců reakční čas v CPT také souvisel s věkem ($r = 0,26$; $p < 0,05$). Doba pro zvládnutí interference v Stroopově testu s věkem zdravých kontrol nesouvisel, ale pozitivně koreloval s počtem let vzdělání ($r = 0,29$; $p < 0,05$).

Žádný z popsaných vztahů mezi výsledky kognitivních testů a věkem, počtem let vzdělání a depresí nedosáhl takové hladiny významnosti, který by byl dostačující pro Bonferroniho korekci.

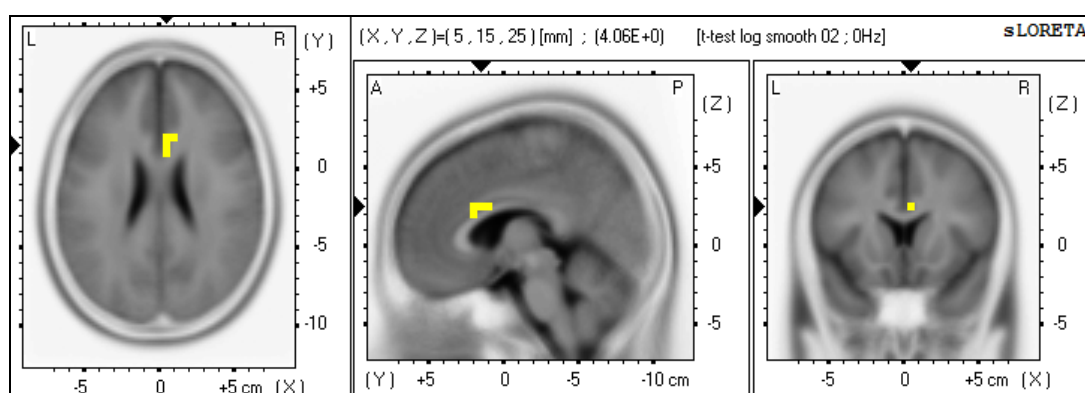
Závěr: V obou kognitivních testech byla prokázána narušená inhibice. Pacienti s OCD potřebovali více času v interferenční části Stroopova testu (kognitivní inhibice) a naopak vykazovali větší rychlost při úhozu v CPT (motorická inhibice). Současně se pacienti se od kontrol nelišili v počtu chyb opomenutí ani přidání v CPT testu. V CPT byli tedy rychlejší a přesnější. Závažnost disociace a OCD příznaků u pacientů nesouvisela s výsledky kognitivních testů.

6.5. sLORETA analýza u pacientů s OCD

6.5.1. Vztah disociace a elektrofyziologické aktivity jednotlivých voxelů, srovnání s kontrolami

Pacienti dosahovali vyšší normalizované průměrné hodnoty proudové hustoty v pásmu delta (2 – 6 Hz) v dorzální části předního cingula vpravo (dACC) (obrázek 8).

Obr. 8. Pacienti s OCD se od zdravých jedinců lišili v normalizované absolutní hodnotě proudové hustoty v pásmu delta v dACC vpravo.

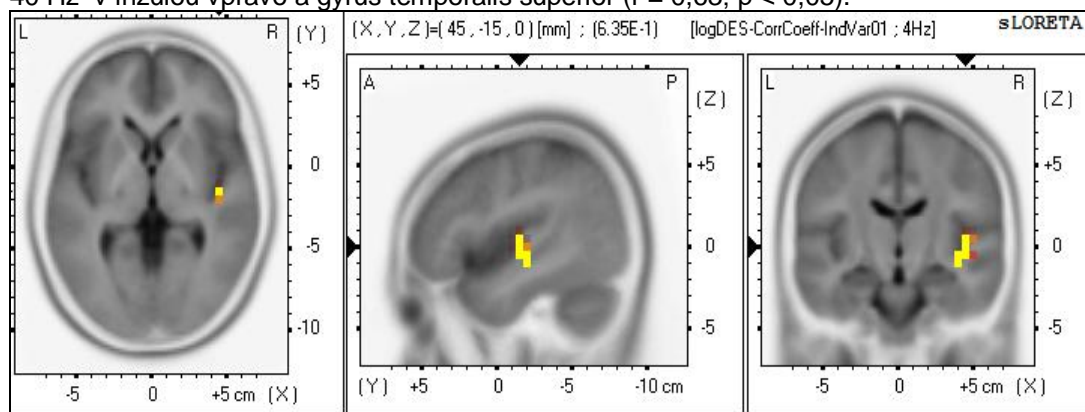


Tab. 14. Porovnání pacientů a zdravých kontrol (subject-wise analýza)

test	t	statistická významnost
jednovýběrový test (OCD>zdraví)	3,75	p < 0,05
dvouvýběrový test (OCD <> zdraví)	3,99	p < 0,05

Výpočet korelace v programu sLORETA neprokázal souvislost mezi intenzitou obsesí a kompulzí s EEG signálem u pacientů s OCD. **DES pozitivně koreloval s proudovou hustotou celého pásma 2 – 40 Hz v oblasti pravé inzuly (BA 13), gyrus temporalis superior vpravo (BA 22) a části gyrus temporalis medius vpravo (BA 21)** (obrázek 9 a tabulka 15).

Obr. 9. Frekvence disociace pozitivně korelovala s proudovou hustotou celého pásma 2 - 40 Hz v inzule vpravo a gyrus temporalis superior ($r = 0,63$; $p < 0,05$).



Tab. 15. Oblasti mozku, ve kterých proudová hustota celého pásma signifikantně korelovala s DES.

oblast	BA	Talairachovy koordináty (x, y, z)			hodnota voxelu
inzula	13	45	-15	1	6.35E-01
gyrus temporalis superior	22	45	-15	-3	6.34E-01
inzula	13	40	-15	-3	6.33E-01
inzula	13	45	-14	5	6.32E-01
Sub-Gyral	21	40	-15	-8	6.30E-01
gyrus temporalis superior	22	45	-20	-3	6.28E-01
inzula	13	40	-20	-7	6.27E-01
gyrus temporalis superior	22	45	-20	-7	6.27E-01

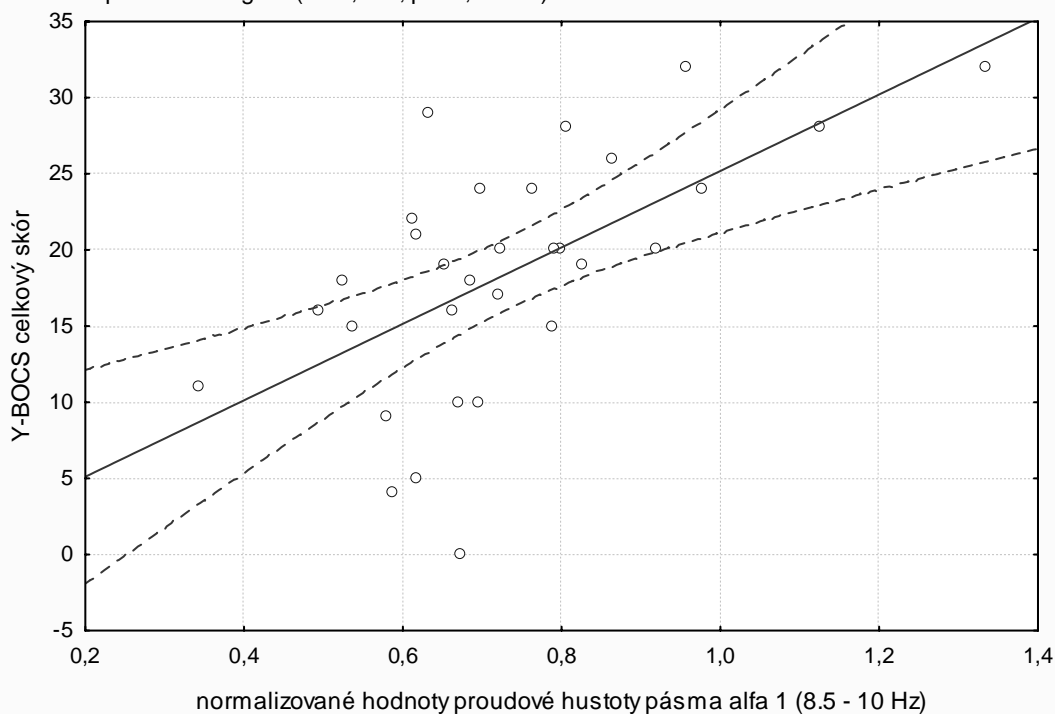
Závěr: V rámci analýzy elektrických proudových hustot stanovených ve všech 6239 voxelích mozkové kůry byly nalezeny vyšší hodnoty ve frekvenčním pásmu delta (1 – 6 Hz) v dorzální části předního cingula (dACC). Nezaznamenali jsme žádné významné korelace mezi hodnotami proudových hustot v tomto frekvenčním pásmu a závažností OCD symptomů. Pozorovali jsme významnou pozitivní korelaci mezi skórem DES a průměrnými hodnotami proudových hustot (ve frekvenčním pásmu 2 - 40 Hz) oblasti pravé inzuly (BA 13), gyrus temporalis superior (BA 22) a části gyrus temporalis medius (BA 21).

6.5.2. Elektrofyziologická aktivity v souvislosti s intenzitou OCD příznaků, disociací a výkonem ve Stroopově testu, korelace s průměrnými proudovými hustotami vybraných oblastí

▪ Vztah elektrofyziologické aktivity a závažnosti OCD příznaků

Ke zjištění vztahu mezi neurofyziologickou aktivitou a intenzitou příznaků OCD byla provedena Pearsonova korelace celkového skóru Y-BOCS a průměrné proudové hustoty v oblastech předního cingula (ACC celé, rostrální a dorzální část) a orbitofrontální kůry vpravo (Bromannova area, BA 11 vpravo) odděleně pro každé frekvenční pásmo u 32 pacientů s OCD. Výsledky byly korigovány Bonferroniho testem pro 36 srovnání s $p < 0,0014$ (9 pásem, 4 vybrané oblasti). Hodnoty škály Y-BOCS pozitivně korelovaly s proudovou hustotou pásma alfa 1 (8,5 – 10 Hz) v celém ACC ($r = 0,61$; $p = 0,00028$) a v rostrálním ACC ($r = 0,60$; $p = 0,00030$). Přestože korelace hodnot Y-BOCS a proudové hustoty v oblasti dorzálního ACC nebyla v rámci post-hoc Bonferroniho testu statisticky významná, můžeme na základě hodnot Pearsonova korelačního koeficientu ($r = 0,54$; $p = 0,00156$) trend k této významnosti spatřovat.

Graf 7. Intenzita obsesí a kompulzí pozitivně koreluje s proudovou hustotou v pásmu alfa 1 v oblasti předního cingula ($r = 0,061$; $p = 0,00028$).



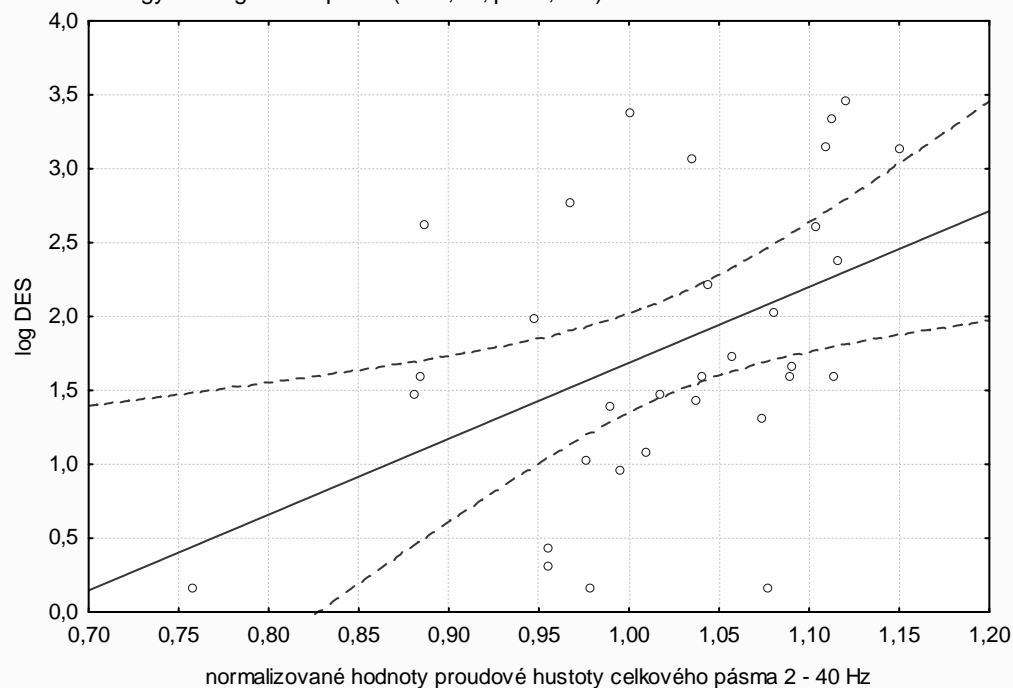
▪ **Vztah elektrofyziologické aktivity a disociace**

Byla provedena Pearsonova korelace mezi skórem DES a průměrnou proudovou hustotou v následujících oblastech: přední cingulum, gyrus angularis vpravo (Brodmannova area, BA 39 vpravo) a somatosenzorická asociační parietální kůra vpravo (BA 7 vpravo). **DES pozitivně koreloval s průměrnou proudovou hustotou v oblasti pravého gyru angularis vpravo** (tabulka 16).

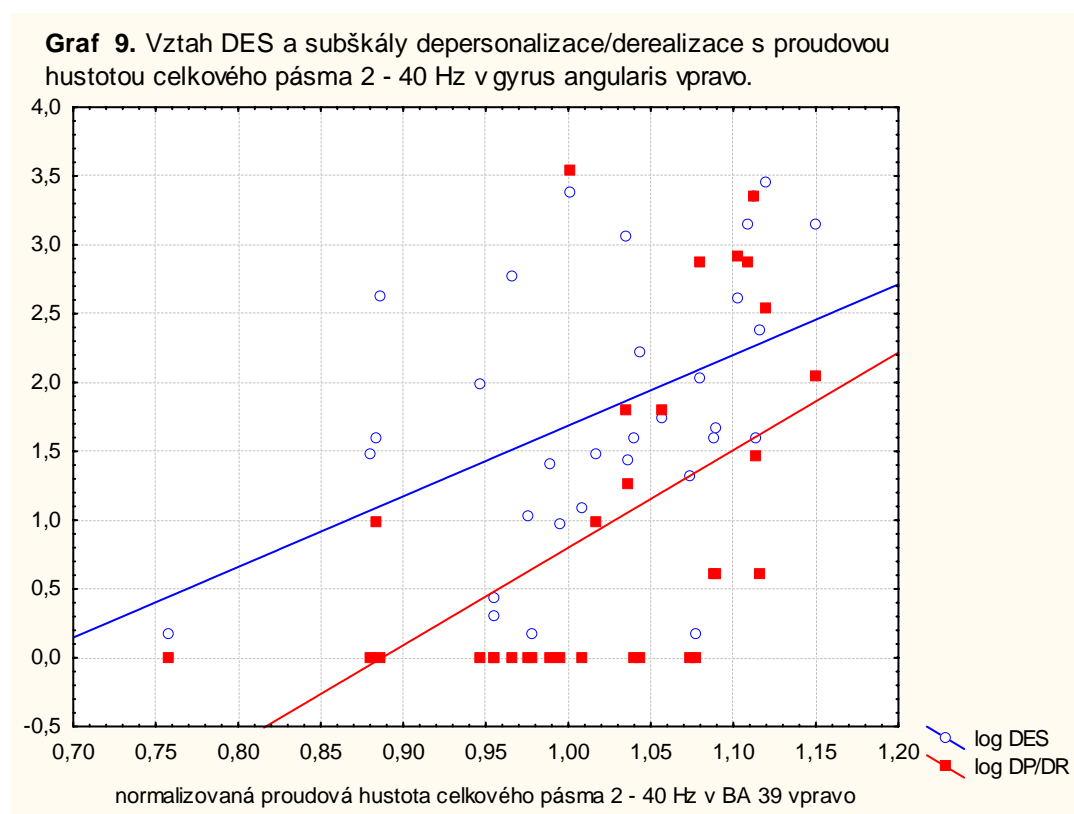
Tab. 16. Významné Pearsonovy korelace mezi DES a proudovou hustotou v oblasti gyrus angularis vpravo (BA 39).

pásmo	r	r ²	t	statistická významnost
alfa 1 (8.5 - 10 Hz)	0,42	0,18	2,55	p = 0,016
beta 1 (12.5 - 18 Hz)	0,38	0,14	2,22	p = 0,035
celkové (2 - 40 Hz)	0,45	0,21	2,78	p = 0,009

Graf 8. Skór DES pozitivně koreloval s průměrnou proudovou hustotou celého pásma 2 - 40 Hz v oblasti gyrus angularis vpravo ($r = 0,45$; $p = 0,009$)



Žádný vztah nebyl dostatečně signifikantní pro korekci pro mnohočetná srovnávání. Pokračovali jsme však v analýze vztahu jednotlivých subškál DES (disociativní amnézie, imaginativní pohlcení a depersonalizace/derealizace) s pomocí Spearmanovy korelační analýzy kvůli neparametrickému rozložení skóre v oblasti BA 39 vpravo. Pouze **skór subškály depersonalizace/derealizace pozitivně koreloval s průměrnou proudovou hustotou v pásmech theta ($r = 0,47$, $p = 0,006$), alfa 1 ($r = 0,48$, $p = 0,006$), beta1 ($r = 0,54$, $p = 0,002$) a v celkovém pásmu ($r = 0,63$, $p = 0,0001$).**



▪ Vztah elektrofyziologické aktivity a doby interference ve Stroopově testu

Ověřovali jsme vztah mezi neurofyziologickou aktivitou ACC (celého, rostrální a dorzální části) mírou narušení kognitivní inhibice měřené Stroopovým testem (doba interference). Byla provedena korelační analýza s průměrnou proudovou hustotou jednotlivých pásem ve vybraných oblastech s dobou

interference. Zjistili jsme, že **doba interference ve Stroopově testu s EEG nálezem nekoreluje.**

Závěr: Korelace průměrných proudových hodnot apriori vybraných oblastí prokázala následující:

- 1) OCD symptomy pozitivně korelovaly s hodnotami proudové hustoty pásma alfa1 (8,5 – 10 Hz) v předním cingulu.
- 2) Četnější zážitky depersonalizace/derealizace souvisely s vyššími hodnotami průměrné proudové hustoty v pásmech theta (6,5 – 8 Hz), alfa 1(8,5 – 10 Hz) a v celém pásmu (2 – 40 Hz) v oblasti gyrus angularis vpravo (BA 39).
- 3) Výsledky ve Stroopově testu nesouvisely s elektrofyziologickou aktivitou ACC.

7. Shrnutí výsledků

Shrnutí výsledků v souvislosti s hypotézami se nachází v tabulce 17.

Tab.17. Shrnutí výsledků experimentální části práce.

Hypotéza	Výsledek
(1) Frekvence disociativních příznaků je vyšší ve srovnání se zdravou populací a souvisí se závažností obsesí a kompulzí.	Pacienti s OCD mají vyšší míru disociace, přitom míra disociace souvisí s intenzitou úzkosti, nikoliv se závažností specifických obsedantně-kompulzivních příznaků.
(2) Míra disociace negativně predikuje terapeutický efekt kognitivně-behaviorální terapie u pacientů s OCD.	Míra disociace na počátku léčby nepredikuje terapeutickou odpověď.
(3) Pacienti s OCD dosahují vyšší skóre v dimenzi <i>vyhýbání se nebezpečí</i> , a nižší skóre v dimenzích <i>vyhledávání nového</i> , <i>sebeřízení</i> a <i>spolupráci</i> Cloningerova dotazníku temperamentu charakteru ve srovnání se zdravými kontrolami.	OCD pacienti se liší významně od kontrol v osobnostních dimenzích <i>vyhýbání se nebezpečí</i> (vyšší skóre) a <i>sebeřízení</i> (nižší skóre). Tyto dimenze nesouvisí s intenzitou OCD příznaků.
(4) <i>Sebepřesah</i> pozitivně a <i>sebeřízení</i> negativně predikuje frekvenci disociativních příznaků u pacientů s OCD.	Vyšší <i>sebepřesah</i> a nižší <i>sebeřízení</i> predikuje závažnější míru disociace.
(5) Pacienti s OCD mají ve srovnání se zdravou populací narušenou schopnost inhibice odpovědi, která se projevuje pomalejším výkonem a častějšími chybami v interferenční části Stroopova testu a rychlejší reakcí na stimuly a větším počtem chybných úkonů v Go/NoGo úloze.	Pacienti trpící OCD vykazovali v porovnání se zdravými kontrolami narušení kognitivní a motorické inhibice. Nelišili se v počtu chyb, ale byli pomalejší v interferenční části Stroopova testu a rychlejší při úloze v CPT.
(6) Vyšší míra disociace a závažnější OCD příznaky souvisí s delší dobou reakce v interferenční části Stroopova testu jako následek narušení inhibičních mechanismů.	Míra disociace ani intenzita OCD příznaků s výsledky Stroopova testu nesouvisely.
(7) Elektrofyziologická aktivita v oblastech předního cingula souvisí se závažností OCD symptomů a výsledkem interference Stroopova testu.	Pacienti s OCD měli vyšší elektrofyziologickou aktivitu v pomalém pásmu 1 - 6 Hz v dorzální části předního cingula ve srovnání se zdravými kontrolami. Intenzita OCD symptomů pozitivně korelovala s aktivitou v pásmu alfa1 (8,5 – 10 Hz) v předním cingulu.
(8) Elektrofyziologická aktivita v oblasti předního cingula, gyrus angularis vpravo (BA 39), a parietální asociační kůře (BA 7) souvisí s mírou disociace.	Závažnost disociace souvisela s aktivitou pravé inzuly a přilehlých temporálních oblastí. Intenzivnější depersonalizace/ derealizace souvisela s aktivitou v pásmech theta (6,5 – 8 Hz), alfa 1 (8,5 – 10 Hz) a v celém pásmu (2 – 40 Hz) v oblasti gyrus angularis vpravo (BA 39).

8. Diskuze

8.1. Disociace a klinické proměnné u obsedantně-kompulzivní poruchy

Intenzita úzkosti vyjádřená skórem BAI pozitivně predikovala frekvenci disociativních příznaků měřenou pomocí DES. Závažnost obsesí a kompulzí s mírou disociace nesouvisela, přitom pacienti referovali četnější disociativní příznaky ve srovnání se zdravými jedinci. Naši pacienti dosáhli podobných výsledků v DES jako ve studii Rufera *et al.* (Rufer *et al.* 2006b). Absence korelace Y-BOCS a DES se shoduje s výsledky dvou předchozích studií (Goff *et al.* 1992; Rufer *et al.* 2006b). Naopak, silný vliv závažnosti specifických symptomů OCD na DES popsal Fontenelle *et al.* (Fontenelle *et al.* 2007). Důležitým nálezem naší studie je, že u pacientů s OCD četnější disociaci predikovala pouze úzkost. Úzkost jako prediktor disociace byl popsán u pacientů se sociální fobií, ale ne u pacientů s OCD, kde prediktorem byla závažnost OCD symptomů (Fontenelle 2007). Rozdíl mezi našimi výsledky a zmíněnou studií mohl vzniknout na vrub použití odlišné posuzovací stupnice hodnotící obsese a kompulze. Navíc, recentní studie poukazují na odlišný neurobiologický podklad různých subtypů OCD (Mataix-Cols *et al.* 2004b). V naší studii bylo méně pacientů s OCD vyznačujících se převahou kontrolování (tzv. „kontrolérů“), u kterých byla zjištěna vyšší průměrná hodnota DES (Goff *et al.* 1992).

O vzájemné souvislosti úzkosti a depersonalizace je řada důkazů u jiných poruch, než je OCD. Patrně se jedná o fenomén, který souvisí spíše s úzkostí samotnou, než s diagnostickou jednotkou. Existují četné studie, které potvrdily častý výskyt depersonalizace/derealizace v situacích s ohrožením života (Noyes *et al.* 1977), u panické poruchy, sociální fobie (Fontenelle *et al.* 2007) a u posttraumatické poruchy (Hunter *et al.* 2004). Tyto údaje poukazují na silný vzájemný vztah mezi disociací a úzkostí. Psychodynamická hypotéza předpokládá, že disociace je obranným mechanismem proti úzkosti. Parametry depersonalizace a derealizace jsou součástí mechanismu disociace a jsou obsaženy v nástroji V perspektivě evoluční teorie depersonalizace a derealizace představuje účelnou a adaptivní reakci, která významně zvyšuje šance na přežití

(Mayer-Gross 1935). Psychická distance a emoční znečitlivění mohou být užitečné nástroje k lepšímu zvládnání stresujících a traumatizujících situací a potenciálně dezorganizujících úzkostí. Na depersonalizaci/derealizaci jako na obranný mechanismus se dívá také Laing (2000). Podle něho reaguje většina lidí v životně ohrožujících situacích, ze kterých není možné fyzicky uniknout, alespoň jistou formou intrapsychického úniku, oddělením já od svého těla. Pokud však odhlédneme od paradigmatu obranných mechanismů, můžeme se na disociaci dívat jako na součást fenomenologie úzkosti. V současné době se diskutuje, zda je depersonalizace/derealizace pouze nespecifický příznak analogický úzkosti, který se vyskytuje sekundárně u různých neuropsychiatrických onemocnění nebo zda také existuje primární forma depersonalizace/derealizace s nezávislou etiopatogenezí a následným rozvojem úzkosti a jiných neuropsychiatrických stavů (Lambert et al., 2001). Naše studie zjistila výraznou souvislost mezi úzkostí a disociací. Není však jasné, zda disociace nesouvisí pouze s určitou komponentou úzkosti. Faktorová analýza BAI a explorační vztahů jednotlivých faktorů k disociaci u pacientů ze spektra úzkostných poruch by pomohly k hlubšímu porozumění podstaty vztahu.

V naší studii disociace pozitivně korelovala s mírou deprese. Výsledek souhlasí s předchozími studiiemi pacientů s OCD (Goff *et al.* 1992; Rufer *et al.* 2006b). Tříletá prospektivní studie zjistila, že stabilní hladina disociace souvisela se zvýšením skóru BDI, kdežto snížení disociace bylo ve významném vztahu s poklesem intenzity depresivních symptomů (Maaranen *et al.* 2008). Deprese je tedy důležitý faktor, který s disociací úzce souvisí. Studie zabývající se výzkumem disociativních stavů by měly hodnotit míru depresivních příznaků a vždy jí do analýzy zařadit. Kvalitativní a kvantitativní srovnání změny disociativních, úzkostných a depresivních příznaků mezi pacienty s úzkostnou poruchou bez deprese, úzkostně-depresivní poruchou a depresivní poruchou by mohla vést k hlubšímu pochopení interakce mezi úzkostí, depresí a disociací.

8.2. Predikce terapeutického efektu mírou disociace a závažností OCD symptomů

Naše výsledky nepotvrdily souvislost mezi hodnotami DES na začátku a změnou v Y-BOCS na konci. Rozložení subškály *amnézie* bylo neparametrické. Proto nebylo možné data analyzovat binární logistikou regresí se skórem této subškály, na rozdíl od studie Rufera et al. (Rufer *et al.* 2006b). Rufer *et al.* zjistil pozitivní korelaci mezi hodnotou DES a jeho subškály *imaginativní pohlcení* a Y-BOCS na konci terapie ($r = 0,32$, $p = 0,03$ resp. $r = 0,11$, $p = 0,47$). Navíc binární logistická regresní analýza ukázala vliv subškály *imaginativní pohlcení* na kategoriálně definovanou odpověď (změna Y-BOCS o $\geq 35\%$). Když porovnáme naši studii s výše uvedenou studií, závažnost OCD, změny během terapie i míra disociace jsou si velmi podobné. Rozdíl výsledků může být zapříčiněn odlišným zastoupením jednotlivých subtypů OCD, které nejsou uvedeny. Dle předchozích studií některé subtypy (například „kontrola“) mají vyšší výskyt disociativních příznaků než jiné (Goff *et al.* 1992; Grabe *et al.* 1999; Rufer *et al.* 2006a). Problematické je použití binární regresní analýzy na tak malém počtu pacientů s použitím subškály. Za druhé vazba mezi *imaginativním pohlcením* a terapeutickým efektem je ve studii relativně nízká. Nedostatkem naší studie a studie Rufera et al. (Rufer *et al.* 2006b) bylo hodnocení efektu ihned po terapii a sledování změny ihned po terapii a ne s delším odstupem. Navíc chyběla v prospektivní části práce chyběly kontrolní skupiny úzkostných pacientů a zdravých jedinců. Dobře pospaný metodologický postup výzkumu změny v psychoterapii popsali Jacobson a Truax (Jacobson a Truax 1991).

V našich výsledcích míra disociace na počátku léčby nepredikovala změnu Y-BOCS vlivem KBT. Nicméně pro plnou verifikaci, zda je to či není možné, by bylo potřebné sledovat větší vzorek pacientů s použitím jiné metodologie. Podle studie Praška et al. (2009) pacienti, kteří na konci léčby dosáhli CGI 1 a 2 (žádné nebo mírné příznaky nemoci) měli statisticky významně nižší skóry v DES na počátku léčby, než pacienti, kteří se v terapii nezlepšili. Výsledky naší studie byly také v rozporu s prací, která potvrdila negativní vliv vysoké míry disociace na efekt psychodynamické psychoterapie u pacientů s různou psychiatrickou diagnózou (Spitzer *et al.* 2007). Rozdíl může být dán rozdílným

psychoterapeutickým přístupem, jiným měřítkem změny a odlišnou charakteristikou souboru. Názorně to ukazuje, že definice terapeutického efektu výrazně ovlivňuje výsledek, ale také kontext terapeutické změny. Disociace může být mediátorem, který efekt psychoterapie ovlivňuje. Její význam však v souvislosti s mnoha dalšími faktory psychoterapeutického procesu není jednoduché zjistit. Informace o vhodné metodologii ke zkoumání mediátorů psychoterapeutického efektu najdeme v práci Kazdina (Kazdin 2007). Bylo by vhodné podrobněji prozkoumat vztah mezi změnou disociace, úzkostných a depresivních příznaků v dlouhodobější prospektivní studii na pacientech a skupině zdravých, abychom objasnili možný vliv těchto faktorů mezi sebou a na terapeutický efekt.

Větší absolutní změny intenzity OCD dosáhli pacienti s těžšími obsesemi a kompulzemi na začátku terapie. Relativní změna však se závažností OCD na začátku terapie nesouvisela. Předchozí kontrolované studie popsaly, že závažnější OCD symptomy souvisely s horší odpovědí na KBT (Franklin *et al.* 2000; Keijsers *et al.* 1994; Mataix-Cols *et al.* 2002). Opačný výsledek, kdy závažnější forma OCD souvisela s výraznějším zlepšením následkem psychoterapie a farmakoterapie, byl také pozorován (Ackerman *et al.* 1994; Boschen *et al.* 2010; Langner *et al.* 2009). Studie kolektivu Boschen *et al.* (Boschen *et al.* 2010), obdobně jako naše studie, popsala predikci absolutní změny. Nicméně o relativní se nezmiňuje. Důležitým momentem studií tohoto typu je definice odpovědi. Studie, které popsaly negativní prediktivní hodnotu Y-BOCS na efekt terapie určily odpověď skórem Y-BOCS na konci (Franklin *et al.* 2000; Mataix-Cols *et al.* 2002). Lze to považovat za ukazatel odpovědi, pokud se blíže určí jaká hodnota Y-BOCS souvisí s lepší kvalitou života. Nicméně je málo vypovídající o změně vlivem terapie. Vhodnější je efekt terapie u jedinců definovat relativní změnou intenzity příznaků a u skupiny velikostí změny ([průměrná hodnota na začátku – průměrná hodnota na konci]/smerodatná odchylka na začátku). Méně přesné je definovat odpověď kategoriálně obecně přijímaným snížením intenzity nemoci o $\geq 30-35\%$. Tímto se ztrácejí data, která se pohybují kolem arbitrálně určeného cut-off skóru. Tento problém nevyřeší ani vyřazení pacientů v této oblasti hodnot, jelikož vzorek pacientů je následně deformovaný. Kategoriální proměnnou definovanou snížením závažnosti OCD příznaků o $\geq 30\%$ použily

studie Ackermana *et al.* (1994) a Langerova *et al.* (2009). Je logické, že pacienti s horším stavem na začátku terapie budou mít větší potíže i na konci. Na druhou stranu stejná skupina pacientů má větší potenciál změny. Naše studie na tento potenciál poukazuje absolutní změnou skóru Y-BOCS, která koreluje hodnotou Y-BOCS na začátku. Důležitější však je, že relativní změna Y-BOSC s počáteční intenzitou OCD nesouvisela. Lze tedy závěrem říci, že počáteční závažnost OCD symptomů neměla v naší studii přímý vliv na efekt terapie definovanou relativní změnou. Tento výsledek by však bylo vhodné ověřit dlouholetou prospektivní kontrolovanou studií na velkém vzorku pacientů.

8.3. Disociace ve vztahu k temperamentu a charakteru

Naše studie zjistila vyšší hodnoty v dimenzi *vyhýbání se nebezpečí* a nižší v *sebeřízení* u pacientů s OCD ve srovnání se skupinou zdravých. Odpovídá to nálezům jiných studií (Alonso *et al.* 2008, Bejerot *et al.* 1998, Fuentes *et al.* 2004). Ovšem v naší studii jsme neprokázali souvislost skóru v těchto dimenzích a intenzitou OCD příznaků, kterou prokázala studie Lyoo *et al.* (2003). Rozdíl může souviset s dobou trvání onemocnění. Naši pacienti měli v průměru delší trvání poruchy. Skór *sebeřízení* v naší studii měl diskriminační schopnost rozdělit pozorované subjekty na pacienty s OCD a zdravé jedince. Nízké *sebeřízení* a vysoký *sebepřesah* predikoval vyšší frekvenci disociativních stavů. *Vyhýbání se nebezpečí* poukazuje na tendenci intenzivně reagovat na známky nepříjemného, učení utlumit chování, vyhnout se potrestání, novému, a frustrující nepříjemnosti. Skór *sebeřízení* zobrazuje schopnost jedince kontrolovat, ovládat, regulovat a přizpůsobovat své chování vzhledem k situaci a k individuálně vymezeným cílům a hodnotám. Hodnoty v dimenzi *sebepřesah* zobrazují dle Cloningera spirituální stránkou osobnosti a určuje sílu vědomí sebe sama jako součástí něčeho vyššího (Cloninger *et al.* 1993).

8.3.1. Rozdíl v temperamentu a charakteru mezi pacienty s OCD a kontrolami

Vyšší hodnoty v dimenzi *vyhýbání se nebezpečí* a nižší v *sebeřízení* u pacientů s OCD ve srovnání se skupinou zdravých se blíží výsledkům předchozích studií (Alonso *et al.* 2008b; Bejerot *et al.* 1998; Fuentes *et al.* 2005; Kim *et al.* 2009a; Lyoo *et al.* 2003). *Sebeřízení* mělo diskriminační schopnost rozdělit pozorované subjekty na pacienty s OCD a zdravé jedince. Tento výsledek doplňuje recentní práci, která udává predikci intenzity OCD symptomů hodnotami v dimenzích *sebeřízení* a spolupráce (Kim *et al.* 2009a). Důležitým nálezem naší studie je, že nízké *sebeřízení* a vysoký *sebeřesah* predikoval vyšší frekvenci disociativních stavů. Odpovídá to nálezům studie (Grabe *et al.* 1999a), ve které nízký skóre v *sebeřízení* a vysoký v *sebeřesahu* měly prediktivní hodnotu vyšší frekvence disociativních příznaků u psychiatrických pacientů, byť zde nešlo o specifickou skupinu pacientů s OCD.

Vyhýbání se nebezpečí se považuje za vrozenou základnu útlumu nebo změny v chování, která se projevuje jako pesimistické obavy v očekávání budoucích problémů, pasivně vyhýbavé chování a snadná unavitelnost (Cloninger *et al.* 1993). Vysoký skóre v této dimenzi se interpretuje jako opatrnost, pochybnosti, pasivita, tenze, nejistota nebo pesimismus. Pacienti s OCD jsou úzkostní a jejich obsese se často týkají budoucnosti. Je pravděpodobné, že kromě obsesí, pacienti s OCD obecně trpí vyšší obavou o tom, jak dopadnou situace v budoucnosti a zda se nestane něco špatného.

Nízké *sebeřízení* podle Cloningera zobrazuje nezralost a vyskytuje se u pacientů se slabě vyvinutými koncepty samostatnosti a odpovědnosti vůči sobě a svým cílům. Jedná se o schopnost jedince kontrolovat, ovládat, regulovat a přizpůsobovat své chování vzhledem k situaci a k individuálně vymezeným cílům a hodnotám. Jedinci s nízkým *sebeřízením* mají nízké sebehodnocení, obviňují ostatní za své potíže, cítí se nejistě svojí identitou nebo zaměřením. Nízký skóre je častou charakteristikou poruch osobnosti (Cloninger *et al.* 1993; Preiss a Klose 2001). Nedávná studie zjistila, že 74 % pacientů s OCD trpí poruchou osobnosti, zejména paranoidní, vyhýbavou, schizoidní, závislou a narcistickou (Torres *et al.* 2006). S tím pravděpodobně souvisí možnost odlišit

pacienty OCD od zdravých jedinců pomocí dimenze *sebeřízení*. Prevalence poruch osobnosti v populaci je kolem 10 % (Torgersen 2009). Z toho to jsou často pacienti s jinou psychiatrickou diagnózou. Preiss et al. (Preiss et al. 2000) na české populaci zjistili, že soubor psychiatrických pacientů vykazoval v dimenzích *sebeřízení* a *vyhýbání se nebezpečí* podstatné rozdíly oproti souborům zdravé populace a tyto dimenze měly diskriminační schopnost rozlišit pacienty od zdravých jedinců.

Jiné, ale nevylučující vysvětlení souvislosti *vyhýbání se nebezpečí* a *sebeřízení* s OCD, nabízí vztah těchto dimenzí k depresi. Cloninger et al. (2006) v prospektivní studii na obecné populaci zjistili, že vysoké *vyhýbání se nebezpečí* a nízké *sebeřízení* vysvětluje 44 % variance depresivního prožívání a 56% její změny. Při tom charakterové dimenze osobnosti byly relativně stabilní ($r = 0,78$ až $0,85$). Kolem 60% pacientů s OCD trpí klinickou formou deprese (Steketee et al. 1999). Podobné temperamentové a charakterové vlastnosti jako pacienti s OCD, mají pacienti s depresivní poruchou (Kusunoki et al. 2000). Pacienti s OCD se oproti nemocným s depresí lišili nižším skórem ve *vyhledávání nového*. Rovněž u našich pacientů byla zjevná mírná až střední závažnost depresivních příznaků (průměrný skóre v BDI $13,8 \pm 9,3$). V naší studii byl zaznamenán nižší skóre v dimenzi *vyhledávání nového* ve srovnání se zdravými, při korekci na mnohočetná srovnání však nevyšel statisticky významně. Je otázkou, jak by tomu bylo při rozšíření studie o další pacienty. Vysoký skóre ve *vyhýbání se nebezpečí* a nízký v *sebeřízení* je také charakteristický pro pacienty s panickou poruchou a poruchou příjmu potravy (Fassino et al. 2004; Wachleski et al. 2008). Tedy nízký skóre v *sebeřízení* a vysoký skóre ve *vyhýbání se nebezpečí* není typický profil pouze pro OCD, ale obecně vystihuje lidi psychiatricky nemocné. Na rozdíl od některých studií naše výsledky nepotvrdily souvislost mezi skóry Y-BOCS a *sebeřízení*, ani *vyhýbání se nebezpečí* (Cruz-Fuentes et al. 2004; Kim et al. 2009a). Jsme však v souladu s výsledky studie Alonsa et al. (Alonso et al. 2008b), kteří také nepozorovali tuto souvislost mezi závažností OCD a dimenzemi *sebeřízení* a *vyhýbání se nebezpečí*. V naší studii skóre *sebeřízení* negativně koreloval s *vyhýbáním se nebezpečí* ($r = - 0,58$; $p < 0,001$). Tento výsledek je skoro identický s údaji v práci Kima et al. (2009a). Vyvozuje z toho, že vysoké

vyhýbání se nebezpečí může nepřímo ovlivnit intenzitu OCD symptomů prostřednictvím nízkého *sebeřízení*. Jinými slovy samotné vysoké temperamentové *vyhýbání se nebezpečí* nemusí vést k psychopatologii, pokud charakterový rys *sebeřízení* tuto odchylku dokáže regulovat. Další možností je, že konstrukt vytvořený Cloningerem nedostatečně odděluje jednotlivé dimenze. Předpokládá se totiž, že jednotlivé dimenze dotazníku by měly být nezávislé. Pokud však máme skoro identický korelační koeficient jako jiná studie, je možné, že je to obecný rys TCI dotazníku. *Vyhýbání se nebezpečí* a *sebeřízení* jako dimenze by mohly mít společný jmenovatel, jenž vysvětluje jejich varianci z 32 %. Tento konstrukt by mohl odrážet depresivní a úzkostné prožívání. Je možné, že ostatní studie nalézají souvislost deprese a úzkosti s těmito dimenzemi napříč spektrem různých diagnóz, jelikož nejčastější součástí psychických poruch jsou příznaky depresivní a úzkostné. Byla by vhodná podrobná analýza jednotlivých položek a zejména vztahu mezi dimenzemi *sebeřízení* a *vyhýbání se nebezpečí* by byla vhodná. V naší studii, ve shodě s ostatními pracemi u pacientů s OCD, *vyhýbání se nebezpečí* ani *sebeřízení* nekoreluje s mírou úzkosti a deprese. Je možné, že tento výsledek souvisí s malým počtem pacientů ve studii.

Zajímavé informace přináší studie vztahu psychopatologie měřené běžně užívaným SCL-90 (Symptom Checklist-90), objektivními dotazníky na úzkost, depresi a TCI u pacientů s depresivní poruchou (Conrad *et al.* 2009). *Vyhýbání se nebezpečí* predikovalo somatizaci, fobickou úzkost a úzkost obecně. *Sebeřízení* predikovalo obsedantní rysy, depresi a tendenci k psychotickému prožívání. Zdá se, že obsedantně-kompulzivní porucha silněji souvisí s nízkým *sebeřízením* a úzkost obecně s *vyhýbáním se nebezpečí*. Můžeme dedukovat, že obsedantní myšlenky a kompulze, jejichž charakteristickým rysem je jejich nezávislost na vůli pacienta a často náhled na absurdnost jednání, vedou k pocitu neschopnosti svůj život ovládat. Čas strávený obsesemi a četnými rituály brání dosažení vytyčených cílů. Po určité době onemocnění pacient slevuje ze svých nároků na dosahování cílů a opakovaně podléhá obsedantně-kompulzivnímu chování. Terapie často nevede k ovlivnění symptomů. Celá tato situace, a navíc dlouhodobá úzkost, vede k depresi (post hoc v naší studii BDI koreluje s dobou onemocnění, $r = 0,40$; $p < 0,01$). Tento kontext se celou dobu úzce týká *sebeřízení*. Dvě prospektivní studie sledovaly vliv a změnu temperamentu během

terapie. Non-respondenti skórovali méně v dimenzi *sebeřízení* a měli trend k vyšší *perzistenci* (Corchs *et al.* 2008; Lyoo *et al.* 2003). Vlivem čtyřměsíční terapie (KBT, antidepressiva nebo kombinace) došlo ke snížení *vyhýbání se nebezpečí*. Terapie neměla vliv na *sebeřízení* (Lyoo *et al.* 2003). Můžeme shrnout, že *sebeřízení* je ústřední v predikci terapeutického efektu a těžko ovlivnitelným rysem charakteru u pacientů s OCD. *Vyhýbání se nebezpečí* je ovlivňováno aktuálním stavem více než *sebeřízení*. Narušuje to představu silné hereditární složky temperamentu. Z opačného konce, nízké *sebeřízení* je rys, který souvisí s upřednostňováním momentální odměny (kompulze - úleva od úzkosti způsobená obsesí) nad vydržením nepohodlí kvůli dlouhodobějším cílům. Pacienti mají potřebu realitu kontrolovat. Vnitřně tuší, že život pod kontrolou nemají. Může to být výsledek dlouhodobého nízkého *sebeřízení*, které neumožňuje dosahovat hodnotné cíle, což vede k hlubokému pocitu nespokojenosti. Nespokojenost se manifestuje v podobě obsesí, na které nasedne řešení – kompulzivní chování. Je obtížné výše 2 zmíněné pohledy oddělit a lze na ně nahlížet jako na doplňující se modely, kdy oba dva procesy probíhají současně. Navíc přítomnost obsesí a kompulzí od mládí po dlouhá léta způsobí, že onemocnění se stává stabilní složkou pacientovy osobnosti a nelze ji kategoriálně oddělit od osobnostních rysů. Práce Gothelfa *et al.* (2004) zkoumala temperament a charakter u dětí trpících OCD a jinou úzkostnou poruchou. Popisuje u nich zvýšený skór ve *vyhýbání se nebezpečí*, ale stejný výsledek v *sebeřízení*, ve srovnání se zdravými dětmi. Na základě toho můžeme spekulovat, že *sebeřízení* se zhoršuje s lety onemocnění a je jeho důsledkem. Proti tomu však vystupuje fakt, že *sebeřízení* ve studiích nekoreluje s dobou onemocnění a věkem. Dlouhodobá prospektivní studie od narození zkoumající vztah mezi změnou *sebeřízení*, *vyhýbání se nebezpečí* a obsedantně-kompulzivních rysů či průběhu onemocnění by interakci pomohla osvětlit.

8.3.2. Disociace ve vztahu k temperamentu a charakteru u pacientů s OCD

V naší studii dimenze *sebeřízení* negativně a *sebeřesah* pozitivně predikovaly závažnost disociace. Stejný výsledek udává studie na rozsáhlém vzorku psychiatrických pacientů a zdravých kontrol (Grabe *et al.* 1999a). V této studii vztah mezi disociací a oběma dimenzemi byl statisticky nezávislý na celkové psychopatologii. A obdobně jako v naší studii se neprojevila souvislost mezi *sebeřízením* a *sebeřesahem*. Jiná studie na pacientech s depersonalizační poruchou u nich zjistila vyšší *vyhýbání se nebezpečí* ve srovnání se zdravými jedinci a DES s touto dimenzí pozitivně koreloval (Simeon *et al.* 2002). Tato studie má však několik nedostatků. Za prvé nebyla sledována závažnost úzkosti ani deprese, která může být vysvětlujícím faktorem souvislosti disociace a *vyhýbání se nebezpečí* (viz pozitivní korelace disociace a úzkosti v naší studii). Za druhé nebyl použit dotazník, který zahrnuje charakterové dimenze, kde by se mohla prokázat silnější vazba s disociací.

Dimenze *sebeřesah* dle psychobiologického modelu Cloningera souvisí se spirituální stránkou osobnosti. Jedná se o zkušenosti, které lze rozdělit na 3 skupiny: (1) sebezapomnění vs. vědomí sebe sama, (2) transpersonální identifikace vs. identifikace pouze s vlastní osobou, (3) spirituální akceptace vs. racionální materialismus (Cloninger *et al.* 1993). Cloninger měl představu, že jedinci s vysokým skórem v této dimenzi jsou skromní, spokojení, trpěliví, tvořiví, nesobečtí, duchovní a naplnění. Lidé s vysokým *sebeřesahem* jsou schopni akceptovat neurčitost. V naší studii se pacienti v této dimenzi signifikantně od zdravých nelišili. Podle Cloningerovy hypotézy můžeme předpokládat, že nemocní budou mít nízký skór, jelikož jejich potřeba mít věci pod kontrolou a potřeba ujišťování je vysoká. To, že se pacienti v této dimenzi od zdravých neliší vede ke zpochybnění Cloningerova pojetí této dimenze. *Sebeřesah* je kontroverzní co do interpretace. Cloninger ve své práci zmiňuje, že jedinci s kombinací nízkého *sebeřízení* a vysokého *sebeřesahu* mají schizotypální rysy. Spojení mezi schizotypálními rysy, OCD symptomy a disociativními příznaky potvrdilo několik předchozích studií (Chmielewski a Watson 2008; Fonseca-Pedrero *et al.* 2010; Merckelbach *et al.* 2000;

Poyurovsky a Koran 2005; Watson *et al.* 2008). Chmielewski a Watson (Chmielewski a Watson 2008) na základě revize nejběžněji používaného dotazníku k výzkumu schizotypální poruchy osobnosti (Schizotypal Personality Questionnaire, Raine 1991) navrhli pětifaktorový model schizotypálních rysů zahrnující následující dimenze: (1) sociální anhedonii, (2) sociální úzkost, (3) výstřednost/podivnost, (4) nedůvěra, (5) neobvyklá přesvědčení a zážitky. Následně analyzovali vztah modelu k OCD symptomům a disociaci. Závažnost OCD symptomů i disociace výrazně souvisely s „pozitivními“ faktory „výstřednost/podivnost“, „nedůvěra“ a „neobvyklá přesvědčení a zážitky“. Dá se tedy spekulovat, že *sebepřesah* se nám u OCD spíše pojí s dimenzí *neobvyklá přesvědčení (magické myšlení) a zážitky*, které pacienti často hlásí. Tuto hypotézu by však bylo potřebné ověřit. Jiná práce zjistila vztah mezi mírou kontrolování, pochybování a schizoidními rysy (Fonseca-Pedrero *et al.* 2010). Náš výsledek predikce míry disociace na základě nízkého *sebeřízení* a *vysokého sebepřesahu* lze v tomto kontextu interpretovat. Za předpokladu správnosti Cloningerovy zkušenosti se schizotypální poruchou osobnosti (*vysoký sebepřesah, nízké sebeřízení*) by vysoká míra disociace souvisela s výraznějšími schizotypálními rysy pacientů s OCD. Upřesnění by přinesla analýza vztahu mezi *sebepřesahem* a *sebeřízením* Cloningerova dotazníku a schizotypálními rysy. Podrobný výzkum neurobiologických a neuropsychologických souvislostí schizotypálních rysů pacientů s OCD a disociace by přinesl nový vhled do povahy vztahu OCD a disociace.

8.4. Postižení kognitivních funkcí u OCD

Naše zjištění potvrdila, že pacienti s OCD mají narušenou kognitivní i motorickou inhibici. Narušená kognitivní inhibice se zobrazila v delším čase řešení konfliktu ve Stroopově testu. Výsledky studií, které použily tento test mezi sebou často nekorespondovaly. Několik autorů popsalo u pacientů s OCD při použití původního Stroopova testu více chyb a delší dobu pro interferenci ve srovnání s kontrolami (Bannon *et al.* 2002; Hartston a Swerdlow 1999; Martinot *et al.* 1990). Jiné práce odlišnost ve schopnosti inhibice nenalezly

(Hollander *et al.* 1993; Schmidtke *et al.* 1998). V posledních letech i na základě ostatních metod měřících kognitivní inhibici převládá však názor, že narušená kognitivní inhibice je jedním typických neuropsychologických projevů OCD (Chamberlain *et al.* 2005).

Narušená motorická inhibice se projevila rychlejší odpovědí na zvolený podnět u pacientů s OCD. Výsledek replikuje nálezy některých předchozích studií (Bannon *et al.* 2002; Herrmann *et al.* 2003; Penades *et al.* 2007; Trivedi *et al.* 2008). Některé studie nenalezly rozdíl v behaviorální výkonech v Go/NoGo úloze (Lee *et al.* 2009; Maltby *et al.* 2005). Studie s použitím fMRI sice neprokázala zjevný rozdíl, ale popsala odlišnou aktivaci v oblasti ACC během řešení úlohy v souvislosti s provedením chyb (Maltby *et al.* 2005).

Narušená inhibice může u pacientů souviset s obsesemi a kompulzemi. Obsah vtíravých myšlenek zažívaných zdravými jedinci se překrývá s obsahem obsesí u pacientů trpících OCD (Salkovskis a Harrison 1984). Ritualizované chování je u nepsihiatrické populace také obdobné s OCD (Muris *et al.* 1997). Rozdíl proti OCD pacientům spočívá ve schopnosti nesmyslné myšlenky a nutkání k chování ovlivnit přesunutím pozornosti, nezdůrazňováním reálnosti obavy a změnou chování. Pacienti s OCD se od zdravých liší v intenzitě projevů běžně prožívaných skutečností. Chamberlain (Chamberlain *et al.* 2005) navrhuje k hodnocení motorické a kognitivní inhibice různé neuropsychologické testy a nabízí jejich sledování jako další směr ve výzkumu jednotlivých neuropsychologických endofenotypů pacientů s OCD. Narušená motorická a kognitivní inhibice se v naší studii potvrdila. V poslední době se studie začaly soustředit na roli zadní části laterální prefrontální kůry pojmenovanou dolní frontální junkce (IFJ, inferior frontal junction) v souvislosti s kognitivní kontrolou (Brass *et al.* 2005; Derrfuss *et al.* 2005). IFJ je pojmenovaná podle její lokalizace mezi sulcus frontalis inferior a sulcus precentralis. Aktivita této oblasti souvisela zejména s výsledky Stroopova testu (Banich *et al.* 2000; Banich *et al.* 2001; Zysset *et al.* 2006) a motorickou inhibicí (Melcher a Gruber 2006). Studie se scházejí v představě, že IFJ je výrazně zapojena v kognitivní kontrole, procesu důležitého v řešení kognitivní interference. Bylo by vhodné výzkum provést na větším počtu pacientů s rozlišením subtypů OCD a prozkoumat

neurobiologický korelát obou typů inhibice na jednotlivých subtypech s pomocí fMRI a qEEG s ohledem na oblast IFJ.

8.5. LORETA analýza u pacientů s OCD

8.5.1. Vztah aktivity předního cingula a intenzity OCD symptomů

U pacientů s OCD byly nalezeny vyšší hodnoty proudové hustoty ve frekvenčním pásmu delta (2 – 6 Hz) v dorsální části předního cingula (dACC). Program LORETA má automaticky nastavená tato rozpětí, nicméně delta pásmo lze také definovat rozpětím 1 – 4 Hz, nebo 1 – 3 Hz po kterém následuje theta pásmo 4 – 7 Hz. Arbitrální dělení jednotlivých pásem musíme brát v úvahu a proto se může jednat o rozdíl v delta i theta pásmu. Nejvýraznější rozdíl při srovnání rozdílů zastoupení frekvencí v pásmech po 1 Hz byl zaznamenán ve stejné oblasti a ve stejném pásmu po rozšíření vzorku na 50 pacientů s OCD (Kopřivová et al., v recenzním řízení). Pomalé frekvence se zdrojem v oblasti dACC souvisely s vyšší zátěží pracovní paměti (Onton *et al.* 2005). Srovnání simultánně získaných qEEG a PET nálezů u zdravých jedinců prokázalo pozitivní korelaci mezi výkonem v oblasti pomalých frekvencí a mírou prokrvení resp. spotřeby glukózy v dané oblasti (Leuchter *et al.* 1999; Pizzagalli *et al.* 2003). Naše výsledky lze v tomto kontextu proto interpretovat jako nález abnormálně zvýšené metabolické aktivity předního cingula, která byla u pacientů s OCD ve většině případů potvrzena v fMRI studiích (Ursu *et al.* 2003; Viard *et al.* 2005; Yucel *et al.* 2007). Také nálezy studií s použitím evokovaných potenciálů opakovaně potvrdily vyšší amplitudu negativní vlny ERN (error-related negativity) u pacientů s OCD ve srovnání se zdravými kontrolami (Gehring *et al.* 2000; Hajcak *et al.* 2008; Johannes *et al.* 2001; Nieuwenhuis *et al.* 2005; Ruchow *et al.* 2007). Pozitivní korelace mezi amplitudou ERN a aktivitou předního cingula (ACC), zejména jeho dorzální části (dACC), byla potvrzena recentními studiemi (Gehring *et al.*, 2000; Ursu *et al.*, 2003). Jiné studie ukazují, že ERN částečně souvisí s theta aktivitou 4 – 7 Hz v ACC (Luu *et al.* 2003; Luu *et al.* 2004; Trujillo a Allen 2007).

Proudová hustota pásma alfa 1 (8,5 – 10 Hz) pozitivně korelovala se závažností OCD symptomů hodnocenou pomocí Y-BOCS v oblasti celého ACC a také separátně, v jeho rostrální i dorsální části. Je možné, že pacienti s horšími OCD symptomy se vyznačují zvýšenou aktivitou v pásmu alfa. V této souvislosti je důležité zmínit výsledky studie Prichepové *et al.* (1993). Udává, že pacienti, kteří odpověděli na léčbu SSRI vykazovali na začátku vyšší hodnoty relativního výkonu v pásmu alfa, kdežto nonrespondenti byli charakterizováni vyšší relativním výkonem v pásmu theta ve frontálních oblastech. Následující studie na pacientech vybraných z přechozí studie a s použitím qEEG analýzy (Variable Resolution Electromagnetic Tomography, VARETA) zjistila u pacientů s OCD abnormálně zvýšenou aktivitu v úzkém frekvenčním pásmu 10,14 – 10,92 Hz v oblasti thalamu, corpus striatum a v orbitofrontální a temporoparietální kůře. Pozitivní odpověď na léčbu SSRI pak byla spojena s normalizací této zvýšené aktivity (Bolwig *et al.* 2007). Pogarell *et al.* (2006) pozorovali, že závažnější míra obsesí souvisela s vyšším zastoupením frekvenčního pásma alfa2 (10 – 13 Hz) a beta 1 (13 – 18 Hz) frontálně mediálně a vpravo centroparietálně i temporálně. Kdežto pacienti s převahou kompulzí měli vyšší výkon v pomalých frekvencích vpravo temporálně a vlevo centroparietookcipitálně. Vyšší aktivitu v pásmu alfa vysvětlovali autoři možnou vyšší mentální aktivitou při obsesích, nicméně sami toto vysvětlení nepovažují za dostatečné. Vyšší mentální aktivita je obecný pojem, který v sobě zahrnuje mnoho procesů. Navíc už bylo zmíněno, že mentální aktivita souvisela s vyšším zastoupením pomalých frekvencí (Onton *et al.* 2005). Vzhledem k tomu, že metodika těchto qEEG studií nezahrnovala trojdimenzionální určení zdrojů neuronální aktivity, nelze tyto studie přímo srovnávat s našimi nálezy. Potenciálním faktorem, jenž by mohl ovlivňovat námi prokázanou korelaci, je souvislost s aktuálně užívanou medikací. Proto jsme v rámci post-hoc analýzy porovnali aktivitu v pásmu alfa1 mezi pacienty, kteří užívali SSRI antidepressiva (n = 25) a nemedikovanými pacienty (n = 8). Vzhledem k normálnímu rozložení dat obou skupin pacientů byl použit dvouvýběrový t-test. Medikovaní pacienti vykazovali vyšší zastoupení relativní alfa1 ($t = -2,59$, $p = 0,015$). Studie Brudera *et al.* popisuje zvýšenou alfu u depresivních pacientů, kteří odpověděli na SSRI. Následkem terapie však nedošlo k její snížení. Lze spekulovat, že vyšší alfa v naší studii u medikovaných pacientů souvisí s výběrem

pacientů. Tito pacienti dlouhodobě užívali SSRI či SNRI a terapie jim dlouhodobě svědčila. Pacienti se závažnější formou OCD, kteří byli z analýzy EEG záznamu vyřazeni, v minulosti na antidepresiva 3. generace neodpověděli a užívali antidepresivum jiné třídy nebo měli kombinaci antidepresiva a antipsychotika. Pozitivní korelace mezi intenzitou příznaků a zastoupením alfa v ACC zůstala signifikantní pro medikované a nemedikované pacienty zvláště. Tento náález svědčí proti vlivu medikace na aktivitu alfa u našich pacientů. Nelze vyloučit, že zastoupení alfa v ACC souvisí se závažností OCD, ale současně dává těmto pacientům naději, že antidepresiva typu SSRI a SNRI jim pomohou. Význam pozitivní korelace však zatím není jasný. Nutný je další výzkum na větším vzorku pacientů, který bude sledovat vztah mezi aktivitou v ACC a závažností OCD symptomů.

Vyšší aktivita pomalých frekvencí u pacientů s OCD a pozitivní korelace aktivity alfa1 a závažností OCD v naší studii tedy potvrzuje narušenou aktivitu ACC a podporuje tím jeho důležitou roli v patofyziologii OCD. U pacientů jsme pozorovali také vztah úzkosti a deprese k aktivitě ACC a jeho částí. Nebyl však prokázán významný vztah. Vztah aktivity ACC k OCD je tedy specifický. Roli ACC u onemocnění OCD podporuje také recetní práce, která podává důkazy, že dACC spojuje informace o odměně a chování (Hayden a Platt 2010).

Z hlediska léčby OCD je zajímavé, že oblast našeho zájmu (ROI) zahrnuje motorickou cingulární kůru (CMAr), která má přímé spoje s primární motorickou kůrou, míchou a suplementární motorickou areou. Motorické korové oblasti jsou dobře přístupné stimulaci pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS). Nedávná randomizovaná kontrolovaná studie s použitím nízkofrekvenční rTMS suplementární motorické oblasti skutečně vedla k výraznému zmírnění OCD symptomů (Mantovani *et al.* 2010). Hlubší či hůře přístupné struktury, dACC, lze nefarmakologicky ovlivnit pomocí multikanálového neurofeedbacku NFB (Kopřivová *et al.* 2008).

8.5.2. Disociace v obraze sLORETY u pacientů s OCD

Pozorovali jsme významnou pozitivní korelaci mezi skórem DES a hodnotami proudových hustot (ve frekvenčním pásmu 2 - 40 Hz) v oblasti pravé inzuly (BA 13), gyrus temporalis superior (BA 22) a části gyrus temporalis medius (BA 21). Na základě tohoto nálezu jsme předpokládali, že úroveň disociativních symptomů bude souviset s aktivitou pravé inzuly. Pro podrobnější analýzu jsme proto u všech pacientů vypočítali průměrné hodnoty proudových hustot všech voxelů v oblasti pravé inzuly a následně jsme analyzovali míru korelace získaných hodnot s disociativními příznaky. Zjistili jsme, že průměrná proudová hustota v pásmu vyšších frekvencí (beta1, beta 2 a beta3) koreluje negativně se skórem subsškály depersonalizace/derealizace na hladině pravděpodobnosti $p = 0,01$ až $p = 0,03$. I když tento výsledek nebyl po korekci pro mnohočetná srovnávání statisticky významný, zařadili jsme ho do následné diskuze, jelikož předchozí studie depersonalizace poukazují na důležitou roli inzuly v její neurofyzilogii.

Odlišný výsledek vztahu mezi eletrofyzilogickou aktivitou a skórem DES (pozitivní korelace s aktivitou celého frekvenčního pásma), a subsškálou DES „depersonalizace/derealizace“ (negativní korelace s aktivitou vyšších frekvencí) vede k zamyšlení. Pravděpodobně spolu však nesouvisí. Odlišnost nálezů může souviset s definováním oblastí a také s proměnnými proudové hustoty. Rozdíl v charakteru hodnot je podstatný, jelikož první metoda použila v analýze hodnoty proudové hustoty jednotlivých voxelů zvlášť, kdežto druhá analýza počítala z průměrnými hodnotami všech voxelů, které inzulu definují. Za druhé, na základě první analýzy jednotlivých voxelů a předchozích studií jsme předpokládali, že pozitivní korelace DES a proudové hustoty se bude nejvíce týkat inzuly. Můžeme dedukovat, že se však jedná o oblast, která do inzuly zasahuje, ale také se jednalo o voxely vedlejších oblastí gyrus temporalis superior a gyrus temporalis inferior. DES nesouvisel s eletrofyzilogií části inzuly, kde aktivita mohla být výrazně odlišná a mohla vyústit v zásadně odlišnou průměrnou proudovou hustotu všech voxelů inzuly. Za třetí, nižší zastoupení vysokofrekvenčních pásem nevede ze své povahy k velkému snížení proudové hustoty, jelikož jejich amplituda je mnohonásobně menší ve srovnání s pomalými vlnami. Na závěr musíme také brát ohled na hrubé rozlišovací schopnosti SLORETY, kdy 1 voxel je 5x5x5 mm.

Než přejdeme ke konkrétní interpretaci výsledků, potřebujeme porozumět tomu, jak EEG souvisí s aktivitou neuronů. Proudová hustota se vypočítává z amplitudy EEG záznamu jednotlivých voxelů. Předchozí studie upozorňují, že amplituda povrchového EEG závisí mnohem více na míře *synchronizace* kortikálních neuronů, než na míře jejich aktivace. Nunez (1994) a Lopes de Silva (1995) prokázali, že celková populace synaptických generátorů EEG je součtem populace synchronních generátorů (M) a asynchronních generátorů (N), přičemž jejich vliv na amplitudu EEG lze vyjádřit rovnicí: $M * \sqrt{N}$. Znamená to tedy, že i malá změna poměru synchronních k asynchronním generátorům může značně ovlivnit výslednou amplitudu EEG. Synchronní generátory EEG (tj. synchronní aktivita kortikálních pyramidových neuronů) mají na povrchovou amplitudu EEG mnohonásobně větší vliv.

V tomto kontextu je obtížné vysvětlit pozitivní korelaci proudové hustoty celého frekvenčního pásma 2 – 40 Hz s mírou disociativních symptomů. Proudová hustota celého pásma je odrazem zastoupení proudových hustot všech analyzovaných pásem (delta, theta, alfa1, alfa2, beta1, beta2, beta3 a gama). Je možné, že některé frekvence (frekvenční pásma) souvisí s mírou disociace více, nicméně žádný z výsledků korelační analýzy jednotlivých pásem neprokázal po Bonferroniho korekci pro mnohočetná srovnání statistickou významnost. Zastoupení jednotlivých frekvencí může být odlišné a u jednotlivých pacientů různé, celkově však vede ke zvýšení proudové hustoty napříč celým frekvenčním pásmem. Depersonalizace/derealizace byla nejčastěji popsána u fokální parciální temporální epilepsie (Lambert *et al.* 2002). Epilepsie souvisí se synchronizovanou, ale patologickou aktivitou mnoha neuronů. Z tohoto úhlu pohledu se u subjektů s projevy depersonalizace/derealizace může jednat o synchronizované výboje o amplitudě nesrovnatelně nižší ve srovnání s epileptickou, ale obdobně synchronního charakteru. Nebyl totiž zjištěn rozdíl proudové hustoty v inzule mezi pacienty a zdravými. Kasuistiky poukazují na zmírnění příznaků depersonalizace/derealizace při použití klonazepamu samotného, tak v kombinaci s SSRI (Raszka *et al.* 2009; Sachdev 2002; Stein a Uhde 1989). Vysvětlením může být, že popsána synchronizovaná aktivita je klonazepamem tlumena.

Negativní korelaci mezi depersonalizací/derealizací a proudovou hustotou ve vysokofrekvenčních beta pásmech lze vysvětlit tak, že vyšší míra depersonalizace/derealizace souvisí s nižší synchronizací neuronů pravé temporální oblasti v beta pásmu. Malizia *et al.* (1998) zjistili, že pacienti s panickou poruchou mají menší počet benzodiazepinových vazebných míst zejména v oblasti pravé inzuly a také pravé orbitofrontální kůry. Součástí panických atak bývají silné disociativní stavy. Je možné, že úbytek benzodiazepinových receptorů souvisí s neurofyzologií disociace pacientů a projeví se relativním snížením zastoupení frekvenčního pásma beta. Klonazepam tak může kompenzovat nedostatečný inhibiční vliv endogenně vytvořeného neuropřenašeče GABA. Je prokázáno, že benzodiazepiny zvyšují zastoupení beta pásma společně se snížením výkonu v pásmech alfa, theta a delta (Saletu *et al.* 2005). Augmentace SSRI antidepresiv lamotriginem má parciální efekt na depersonalizaci/derealizaci (Sierra M *et al.* 2006; Sierra *et al.* 2001). Podávání lamotriginu pacientům s generalizovanou epilepsií snížilo aktivitu v pásmu theta a alfa zejména v temporoparietálních oblastech vpravo a kromě jiných oblastí také v inzule (Clemens *et al.* 2008). Je možné, že symptomatická úprava souvisí se snížením výkonu v pásmech alfa a theta. Pro ověření této hypotézy by bylo vhodné sledovat změnu disociace a EEG parametrů při podávání kombinace SSRI a lamotriginu.

Obecně lze shrnout, že u více disociovaných jedinců jsme zaznamenali abnormálnější neurofyzilogickou aktivitu v inzule a jejím okolí. Zvýšené vychytávání glukózy značené radioaktivním fluórem v pravé inzule ve srovnání se zdravými jsme popsali také v kazuistice pacientky trpící chronickým depersonalizačním syndromem (Raszka *et al.* 2009). Jedna studie sledovala metabolickou aktivitu mozku při pozorování obrázků vyvolávajících pocit hnusu u pacientů s depersonalizací (Phillips ML *et al.* 2001). Na rozdíl od zdravých jedinců či pacientů s OCD bez depersonalizačních symptomů tito pacienti nereagovali na averzivní podnět aktivací levé inzuly a naopak při neutrálních obrázcích ji měli aktivnější. Craig (2009) ve své recentní přehledové práci osvětluje základní funkci přední inzuly v procesu uvědomování a ve vnímání emocí. Přední část inzuly má svojí funkci v procesech uvědomování sebe sama, pozornosti, volby, záměru, očekávání, vnímání času, vnímání těla, vizuální

představy sebe sama, zpracovávání interoceptivních vjemů, regulace autonomní soustavy a ve zpracovávání emocí. Anatomicky a funkčně je úzce spojená s předním cingulem. Nabízí představu, že inzula zahrnuje ve svých procesech nabídky volby, které jsou výsledkem funkce předního cingula v rámci monitorace činnosti. Recipročně emoce vyjádřené funkcí přední inzuly mohou ovlivnit nastavení předního cingula. Výsledkem tedy je, že každý celkový emoční moment se skládá z prvku motivace a emoce. Tvzení zakládá na mnoha studiích, která potvrzují současnou aktivaci inzuly a předního cingula. V předním cingulu, přední inzule a frontopálně se nacházejí von Economovy neurony (von Economo neurons), u kterých se předpokládá souvislost s cíleným chováním (Sanides 1969). Seeley et al. (Seeley *et al.* 2006) popsal souvislost mezi degenerací von Economových neuronů a ztrátou subjektivního emočního uvědomění u pacientů s frontotemporální demencí. V souvislosti s disociací je důležité zmínit, že výchozím bodem vnímání reality je mentální reprezentace sebe sama ve smyslu pocitového uvědomění si své existence. Je velice pravděpodobné, že narušená funkce inzuly úzce souvisí s disociativními stavy, zejména s depersonalizací/derealizací. Při depersonalizaci/derealizaci se jedinec cítí jakoby neexistoval, jeho vlastní myšlenky, tělo a věci kolem mu připadají cizí, a mívá narušené vnímání času. Ve všech těchto jevech inzula hraje ústřední roli.

Dle apriori hypotézy četnější zážitky depersonalizace/derealizace souvisely s vyššími hodnotami průměrné proudové hustoty v pásmech theta (6,5 – 8 Hz), alfa 1 (8,5 – 10 Hz) a v celém pásmu (2 – 40 Hz) v oblasti gyrus angularis vpravo (BA 39). Narušený metabolismus v oblasti odpovídající gyrus angularis vpravo byl v obraze PET opakovaně popsán (Raszka *et al.* 2009; Simeon D *et al.* 2000). Srovnání pacienta trpícím chronickým depersonalizačním syndromem se zdravými jedinci pomocí LORETY prokázalo vyšší proudovou hustotu v pásmu alfa2 (10,5 – 12 Hz) v oblasti BA 40 a zvýšení beta3 (21,5 – 30 Hz) v parietálních oblastech BA6 a BA7. Pacient byl také vyšetřen pomocí PET a nález LORETY pozitivně koreloval se zvýšeným vychytáváním značené glukózy v oblastech BA 40 a BA7. Gyrus angularis je součástí multimodální asociační kůry, která slouží k integraci sluchových, zrakových, taktilních a proprioceptivních vjemů. Její přímá elektrostimulace opakovaně vedla k mimotělnímu zážitku (Blanke O *et al.* 2002), který je analogií odcizení

od těla a u osob s depersonalizační poruchou se vyskytuje. Strukturální narušení temporookcipitální oblasti bilaterálně hematomem vedlo k projevům derealizace (Sierra et al. 2002). Tato oblast se také účastní mentální reprezentace tělesného schématu (Lin a Forss 2002) a procesu sebeuvědomování (Kelley et al. 2002).

Na základě nálezů si lze představit, že různorodost disociativních stavů může souviset s funkčním poškozením neuronálních dějů, které se účastní procesů sebeuvědomování. Parietální somatosenzorické oblasti jsou spojeny s inzulární kůrou (Augustine 1996). Disociace může mít původ v narušení integrace vjemů na cestě od parietální multimodální kůry až k přední inzule v pravé hemisféře. Nabízí se další výzkum disociativních stavů s kombinací různých neurozobrazovacích přístupů fMRI, DTI, qEEG. S pomocí fMRI metodou analýzy nezávislých komponent lze hodnotit neuronovou síť tzv. klidového výchozího režimu mozku (default mode), která v sobě zahrnuje parietální oblasti BA 39, BA 40 (Greicius *et al.* 2009). Bílou mozkovou hmotu lze zkoumat pomocí zobrazení tenzorů difúze – DTI (diffusion tensor imaging). Metoda se opírá o zobrazení vektorové složky difúze molekul vody a výpočet frakční anizotropie (FA) s konstrukcí jejích map. V bílé hmotě je vyšší anizotropie a dominuje difúze ve směru vláken. Neurobiologické modely disociativních stavů mohou být výsledkem **strukturální** kortiko-kortikální diskonekce ve zmíněných oblastech. K ověření předpokládaného biologického substrátu disociace je traktografie vhodnou metodou. Pomocí qEEG lze hodnotit **funkční** konektivitu jednotlivých oblastí vyjádřenou např. EEG koherencemi, které posuzují míru synchronizace dvou signalů snímaných z různých oblastí skalpu (Brunovský 2004).

8.6. Omezení práce

Práce má několik omezení. K měření míry disociace, úzkosti a deprese psychopatologie byly použity hlavně subjektivní dotazníky. I když se používají ve většině výzkumů disociace (IJzendoorn 2004), bylo by vhodné doplnit tyto nástroje objektivním hodnocením a diagnostikou disociativních poruch s pomocí semistrukturovaného dotazníku. Dalším nedostatkem je relativně malý počet jedinců, který neumožnil srovnání jednotlivých subtypů OCD pacientů. Pacienti,

na rozdíl od kontrolního vzorku, užívali medikaci, která má vedlejší účinky a existuje zpráva o vyvolání disociativních stavů antidepressivní medikací (Black a Wojcieszek 1991). Navíc, naše studie nebyla zaměřena na specifickou detekci diagnózy poruchy osobnosti, která s výskytem disociace souvisí (Simeon *et al.* 2003). Pro podrobnější analýzu vztahu disociace a úzkosti chyběl kontrolní vzorek pacientů s úzkostnou poruchou (např. panickou poruchou). V prospektivní části by bylo vhodné sledovat kontrolní skupiny zdravých i nemocných s jinou úzkostnou poruchou.

9. Závěr

Práce nepotvrdila hypotézu, že disociace negativně predikuje efekt KBT u OCD. Nicméně nelze vyloučit, že disociace může být mediátorem, který psychotherapeutický proces negativně ovlivňuje. Její význam však v souvislosti s mnoha dalšími faktory psychotherapeutického procesu není jednoduché zjistit. Jelikož disociace nejvíce souvisela s úzkostí, bylo by vhodné se v dalším výzkumu zaměřit na objasnění tohoto vztahu u dalších úzkostných poruch dlouhodobou prospektivní studií. Pozitivní korelace mezi závažností úzkosti a mírou disociace odporuje psychoanalytické představě, že disociace je obranný mechanismus. Z epidemiologických studií lze vyčíst, že disociace je relativně častý jev a lze na ní nahlížet analogicky jako na úzkost. Jelikož se její projevy obtížně vysvětlují nebo nejsou uvědomovány, výzkum v této oblasti nedosáhl srovnatelného poznání s ostatními příznaky psychiatrických onemocnění. Vyšší frekvence disociativních příznaků u pacientů s OCD souvisela s nízkým *sebeřízením* a vysokým *sebeřesahem* hodnoceným pomocí Cloningerova dotazníku temperamentu a charakteru. Tato souvislost se může vztahovat ke schizoidním rysům, které jsou u pacientů s OCD čtenější. Podrobný výzkum skupiny pacientů s výraznými schizoidními rysy by mohl vést k lepšímu pochopení disociativních stavů. Pacienti OCD se lišili ve výsledcích kognitivních testů a tím se u nich potvrdila horší schopnost inhibice. Tento deficit však s disociací přímo nesouvisel. Neurofyzilogický nález podpořil výsledky předchozích studií a poukázal na jasný neurobiologický podklad disociativních

stavů. Nález potvrzuje představu narušení integrace vjemů v multimodální asociační kůře temporoparietálně vpravo a v inzule jako korelátu disociace. Inzula funkčně souvisí s ACC, jehož abnormální aktivita může být způsobená neobvyklým signálem generovaným inzulou. Neprokázala se však souvislost disociace a aktivity ACC. Pacienti s OCD ovšem měli vyšší zastoupení pomalých frekvencí (2 - 6 Hz) v dorsální části ACC ve srovnání se zdravými jedinci. Výkon v tomto pásmu nekoreloval ani se závažností OCD, ani s úzkostí a depresí. Je možné, že vyšší zastoupení delta aktivity je stabilní charakteristickou vlastností pacientů s OCD, která nesouvisí s intenzitou psychopatologických projevů. Můžeme však nadále spekulovat, že vzniká následkem zpracovávání neobvykle integrovaných signálů, které se jeví jako konflikt a chyba, a vede k pocitům dyskomfortu. Větší porozumění neurobiologii disociace ve vztahu k úzkosti přinesou nové výzkumné metody, např. zobrazení difúzních tenzorů (diffusion tensor imaging - DTI), měření poměru magnetizačního transferu (magnetization transfer ratio - MTR), které umožňují hodnocení morfologie svazků vláken neuronů mozku. Další souvislosti nám poskytne hodnocení distribuce serotoninového transportéru pomocí nových radioliganů s použitím pozitronové emisní tomografie (PET). Zpracování dat získaných vyšetřením funkční magnetickou rezonancí (fMRI) použitím analýzy nezávislých komponent lze hodnotit neuronovou síť tzv. klidového výchozího režimu mozku (default mode). Toto vyšetření u pacientů s výraznými disociativními příznaky vnese nové souvislosti ve výzkumu neurofyziologie disociace.

Literatura

- Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, Martis B, Giordani B: Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:510-516.
- Abramowitz JS: Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:44-52.
- Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A, Morgenstern H, Katz RJ: Predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder: multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:247-254.
- Aggleton JP, Vann SD, Denby C, Dix S, Mayes AR, Roberts N, Yonelinas AP: Sparing of the familiarity component of recognition memory in a patient with hippocampal pathology. *Neuropsychologia* 2005;43:1810-1823.
- Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F: Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002a;63:1004-1009.
- Albert U, Bergesio C, Pessina E, Maina G, Bogetto F: Management of treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *Algorithms for pharmacotherapy. Panminerva Med* 2002b;44:83-91.
- Alonso P, Menchon JM, Jimenez S, Segalas J, Mataix-Cols D, Jaurrieta N, Labad J, Vallejo J, Cardoner N, Pujol J: Personality dimensions in obsessive-compulsive disorder: relation to clinical variables. *Psychiatry Res* 2008a;157:159-168.
- Alonso P, Menchon JM, Jimenez S, Segalas J, Mataix-Cols D, Jaurrieta N, Labad J, Vallejo J, Cardoner N, Pujol J: Personality dimensions in obsessive-compulsive disorder: relation to clinical variables. *Psychiatry Res* 2008b;157:159-168.
- Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, Capdevila A, Vallejo J: Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1143-1145.
- Anderson CB, Joyce PR, Carter FA, McIntosh VV, Bulik CM: The effect of cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa on temperament and character as measured by the temperament and character inventory. *Compr Psychiatry* 2002;43:182-188.
- Anderson D, Ahmed A: Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg* 2003;98:1104-1108.

- Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, Fabrigoule C, Allard M, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P: Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg* 2004a;101:682-686.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P: Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004b;72:195-221.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- Armstrong JG, Putnam FW, Carlson EB, Libero DZ, Smith SR: Development and validation of a measure of adolescent dissociation: the Adolescent Dissociative Experiences Scale. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:491-497.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O: Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:115-119.
- Augustine JR: Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 1996;22:229-244.
- Ball S, Robinson A, Shekhar A, Walsh K: Dissociative symptoms in panic disorder. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:755-760.
- Banich MT, Milham MP, Atchley R, Cohen NJ, Webb A, Wszalek T, Kramer AF, Liang ZP, Wright A, Shenker J, Magin R: fMRI studies of Stroop tasks reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *J Cogn Neurosci* 2000;12:988-1000.
- Banich MT, Milham MP, Jacobson BL, Webb A, Wszalek T, Cohen NJ, Kramer AF: Attentional selection and the processing of task-irrelevant information: insights from fMRI examinations of the Stroop task. *Prog Brain Res* 2001;134:459-470.
- Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM: Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2002;110:165-174.
- Bareš M, Kopeček M, Brunovský M, Horáček J: Kazuisitika pacientky trpící muzikálními halucinacemi a obsedantně kompulzivní poruchou. Individualizované 18FDG PET - statistické parametrické mapování a rTMS. *Psychiatrie* 2005;9:40-45.
- Bareš M, Kopeček M, Novák T, Stopková P, Šoš P, Kožený J, Brunovský M, Höschl C: Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord* 2009;118:94-100.

- Bartlett AE, Drummond LM: Hysterical conversion and dissociation arising as a complication of behavioural psychotherapy treatment of obsessive-compulsive neurosis. *The British journal of medical psychology* 1990;63 (Pt 2) (109-115).
- Bear RE, FitzGerald P, Rosenfeld JV, Bittar RG: Neurosurgery for obsessive-compulsive disorder: contemporary approaches. *J Clin Neurosci* 2010;17:1-5.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W: Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67:588-597.
- 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.
- Bejerot S, Schlette P, Ekselius L, Adolfsson R, von KL: Personality disorders and relationship to personality dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:243-249.
- Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN: A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47:332-337.
- Bernstein EM, Putnam FW: Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:727-735.
- Black DW, Wojcieszek J: Depersonalization syndrome induced by fluoxetine. *Psychosomatics* 1991;32:468-469.
- Blanke O, Ortigue S, Landis T, Seeck M: Stimulating illusory own-body perceptions. *Nature* 2002;419:269-270.
- Bob P, Susta M, Pavlat J, Hynek K, Raboch J: Depression, traumatic dissociation and epileptic-like phenomena . *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:321-325.
- Bob P, Fedor-Freybergh PG, Susta M, Pavlat J, Jasova D, Zima T, Benakova H, Miklosko J, Hynek K, Raboch J: Depression, prolactin and dissociated mind. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:639-642.
- Bob P, Freybergh PF, Jasova D, Susta M, Pavlat J, Zima T, Benakova H, Bizik G, Svetlak M, Vevera J, Miklosko J, Hajek K, Raboch J: Depression, cortisol and somatoform dissociative symptoms. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:235-239.
- Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S: Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatry Res* 2000;96:91-98.

- Bolwig TG, Hansen ES, Hansen A, Merkin H, Prichep LS: Toward a better understanding of the pathophysiology of OCD SSRI responders: QEEG source localization. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:237-242.
- Boschen MJ, Drummond LM, Pillay A, Morton K: Predicting outcome of treatment for severe, treatment resistant OCD in inpatient and community settings. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2010;41:90-95.
- Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD: Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 1999;402:179-181.
- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD: Conflict Monitoring and Cognitive Control. *Psychological Review* 2001;108:624-652.
- Brass M, Derrfuss J, Forstmann B, von Cramon DY: The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. *Trends Cogn Sci* 2005;9:314-316.
- Breuer J, Freud S: Studien über Hysterie. Franz Deuticke. Vydání 3. 1916.
- Briere J: Multiscale Dissociation Inventory (MDI). Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. 2002.
- Brody AL, Saxena S, Fairbanks LA, Alborzian S, Demaree HA, Maidment KM, Baxter LR, Jr.: Personality changes in adult subjects with major depressive disorder or obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2000;61:349-355.
- Brunovský M: Kvantitativní elektroencefalografie v psychiatrii. *Psychiatrie* 2004;Suppl 3:57-63.
- Bulik CM, Sullivan PF, Joyce PR, Carter FA, McIntosh VV: Predictors of 1-year treatment outcome in bulimia nervosa. *Compr Psychiatry* 1998;39:206-214.
- Bush G, Luu P, Posner MI: Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000;4:215-222.
- Canto CB, Wouterlood FG, Witter MP: What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plast* 2008;2008:381243.
- Cardena E.: The domain of dissociation. In: Lynn SJ, Rhue RW, editors. *Dissociation: theoretical, clinical, and research perspectives*. New York: Guilford; 1994: 15-31. 1994.
- Carlson EB, Putnam FW: An update on the Dissociative Experience Scale. *Dissociation* 1993;6:16-27.
- Carlson EB, Putnam FW, Ross CA, Anderson G, G. C, P. T, Coons P, Bowman E, Chu JA, Dill D, Loewenstein RJ, Braun BG: Factor analysis of the

- Dissociative Experiences Scale: A multicenter study. In B.G. Braun & E.B. Carlson (Eds.): *Proceedings of the Eighth International Conference on Multiple Personality and Dissociative States*. Chicago: Rush. 1991.
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 1998;280:747-749.
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science (New York, N Y)* 1998;280 (5364): 747-749.
- Chalupníček A: Myslím, a přeci nejsem. Depersonalizační a derealizační syndrom a jeho zvládnutí. Bakalářská diplomová práce. Brno: Masarykova univerzita, Fakulta sociálních studií. Vedoucí diplomové práce Miroslava Štěpánková, Ph.D. 2005;75-81.
- Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ: The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:399-419.
- Chmielewski M, Watson D: The heterogeneous structure of schizotypal personality disorder: item-level factors of the Schizotypal Personality Questionnaire and their associations with obsessive-compulsive disorder symptoms, dissociative tendencies, and normal personality. *J Abnorm Psychol* 2008;117:364-376.
- Clayton IC, Richards JC, Edwards CJ: Selective attention in obsessive-compulsive disorder. *J Abnorm Psychol* 1999;108:171-175.
- Clemens B, Piros P, Bessenyei M, Toth M, Hollody K, Kondakor I: Imaging the cortical effect of lamotrigine in patients with idiopathic generalized epilepsy: a low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) study. *Epilepsy Res* 2008;81:204-210.
- Clomipramine Collaborative Study Group: Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:730-738.
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD: *The Temperament and Character Inventory (TCI): a guide to its development and use*. St. Louis, Missouri: Center for Psychobiology of Personality. 1994.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR: A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiat* 1993;50:975-990.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR: Can personality assessment predict future depression? A twelve-month follow-up of 631 subjects. *J Affect Disord* 2006;92:35-44.

- Cohen JD, Dunbar K, McClelland JL: On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychol Rev* 1990;97:332-361.
- Conners CK, Multi-health System Staff. *Conners' Continuous Performance Tests*. Multi-health System Staff 2000.
- Conrad R, Wegener I, Imbierowicz K, Liedtke R, Geiser F: Alexithymia, temperament and character as predictors of psychopathology in patients with major depression. *Psychiatry Res* 2009;165:137-144.
- Corbetta M, Shulman GL: Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:201-215.
- Corchs F, Corregiari F, Ferrao YA, Takakura T, Mathis ME, Lopes AC, Miguel EC, Bernik M: Personality traits and treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:246-250.
- Craig AD: How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:59-70.
- Crockett BA, Churchill E, Davidson JR: A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:127-132.
- Cruz-Fuentes C, Blas C, Gonzalez L, Camarena B, Nicolini H: Severity of obsessive-compulsive symptoms is related to self-directedness character trait in obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2004;9:607-612.
- Davidson JTR, Connor KM: Treatment of anxiety disorders. In: Schatzberg AF and Nemeroff CB (Eds): *Textbook of psychopharmacology*. American Psychiatric Press, Washington. 2004;913-934.
- Debener S, Ullsperger M, Siegel M, Fiehler K, von Cramon DY, Engel AK: Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2005;25 (50): 11730-11737.
- Dell PF: The multidimensional inventory of dissociation (MID): A comprehensive measure of pathological dissociation. *J Trauma Dissociation* 2006;7:77-106.
- DePrince AP, Freyd JJ: Dissociative tendencies, attention, and memory. *Psychological Science*, 10, 449-452 1999.
- Derrfuss J, Brass M, Neumann J, von Cramon DY: Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: meta-analyses of switching and Stroop studies. *Hum Brain Mapp* 2005;25:22-34.

- Desarkar P, Sinha VK, Jagadheesan K, Nizamie SH: Subcortical functioning in obsessive-compulsive disorder: an exploratory EEG coherence study. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:196-200.
- Desimone R, Duncan J: Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 1995;18:193-222.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118 (Pt 1):279-306.
- Dillon DG, Pizzagalli DA: Inhibition of Action, Thought, and Emotion: A Selective Neurobiological Review. *Appl Prev Psychol* 2007;12:99-114.
- Dreher JC, Grafman J: Dissociating the roles of the rostral anterior cingulate and the lateral prefrontal cortices in performing two tasks simultaneously or successively. *Cereb Cortex* 2003;13:329-339.
- Egner T, Hirsch J: The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop task. *Neuroimage* 2005;24:539-547.
- Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C: The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:123-152.
- Enright SJ, Beech AR: Obsessional states: anxiety disorders or schizotypes? An information processing and personality assessment. *Psychol Med* 1990;20:621-627.
- Enright SJ, Beech AR: Reduced cognitive inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Br J Clin Psychol* 1993;32 (Pt 1):67-74.
- Enright SJ, Beech AR, Claridge GS: A further investigation of cognitive inhibition in obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders. *Personality and Individual Differences* 1995;19:535-542.
- Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J, Blanke L: Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1991;78 (6): 447-455.
- Fassino S, Amianto F, Gramaglia C, Facchini F, Abbate DG: Temperament and character in eating disorders: ten years of studies. *Eat Weight Disord* 2004;9:81-90.
- Fernandez CE, Lopez-Ibor AJ: [Use of monochlorimipramine in psychiatric patients who are resistant to other therapy]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1967;26:119-147.
- Fink P: From hysteria to somatization: A historical perspective . *Nordic Journal of Psychiatry* 1994;50:353-363.

- Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, Taylor SF: Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:287-294.
- Foa EB, Steketee GS: Obsessive-compulsives: conceptual issues and treatment interventions. In: Hersen RM (ed): *Progress in behaviour modification*. Academic Press, New York. 1979;1-53.
- Fonseca-Pedrero E, Lemos-Giraldez S, Paino-Pineiro M, Villazon-Garcia U, Muniz J: Schizotypal traits, obsessive-compulsive symptoms, and social functioning in adolescents. *Compr Psychiatry* 2010;51:71-77.
- Fontaine D, Mattei V, Borg M, von LD, Magnie MN, Chanalet S, Robert P, Paquis P: Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report. *J Neurosurg* 2004;100:1084-1086.
- Fontenelle LF DASWMMdMGFVM: History of trauma and dissociative symptoms among patients with obsessive-compulsive disorder and social anxiety disorder. *Psychiatr Q* 2007a.
- Fontenelle LF DASWMMdMGFVM: History of trauma and dissociative symptoms among patients with obsessive-compulsive disorder and social anxiety disorder. *Psychiatr Q* 2007b.
- Fontenelle LF, Domingues AM, Souza WF, Mendlowicz MV, de Menezes GB, Figueira IL, Versiani M: History of trauma and dissociative symptoms among patients with obsessive-compulsive disorder and social anxiety disorder. *Psychiatr Q* 2007.
- Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Ribeiro P, Piedade RA, Versiani M: Low-resolution electromagnetic tomography and treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:89-94.
- Foote B, Smolin Y, Kaplan M, Legatt ME, Lipschitz D: Prevalence of dissociative disorders in psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 2006;163:623-629.
- Fox E: Attentional bias in anxiety: selective or not? *Behav Res Ther* 1993;31:487-493.
- Franklin ME, Abramowitz JS, Kozak MJ, Levitt JT, Foa EB: Effectiveness of exposure and ritual prevention for obsessive-compulsive disorder: randomized compared with nonrandomized samples. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:594-602.
- Friedl MC, Draijer N: Dissociative disorders in Dutch psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 2000;157:1012-1013.

- Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, Post RM: The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:9-15.
- Fuentes P, Slachevsky A, Reyes P, Cartier L: [Frontotemporal dementia non familial and generalized epilepsy]. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:1016-1020.
- Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J: Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:275-282.
- Gast U, Rodewald F, Nickel V, Emrich HM: Prevalence of dissociative disorders among psychiatric inpatients in a German university clinic. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:249-257.
- Gehring WJ, Coles MG, Meyer DE, Donchin E: A brain potential manifestation of error-related processing. *Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement* 1995;44 (261-272).
- Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG: Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci* 2000;11:1-6.
- Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG: Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological science : a journal of the American Psychological Society / APS* 2000;11 (1): 1-6.
- Giesbrecht T, Jongen EM, Smulders FT, Merckelbach H: Dissociation, resting EEG, and subjective sleep experiences in undergraduates. *J Nerv Ment Dis* 2006a;194:362-368.
- Giesbrecht T, Merckelbach H, Smeets E: Thought suppression, dissociation, and context effects. *Netherlands Journal of Psychology* 2006b;62:73-80.
- Goff DC, Olin JA, Jenike MA, Baer L, Buttolph ML: Dissociative symptoms in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:332-337.
- Golden Ch. Stroop Color and Word Test. Psychological Assessment Resources. 2002.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989a;46:1012-1016.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989b;46:1006-1011.

- Goodman WK, McDougle CJ, Barr LC, Aronson SC, Price LH: Biological approaches to treatment-resistant obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1993;54 Suppl:16-26.
- Gothelf D, Aharonovsky O, Horesh N, Carty T, Apter A: Life events and personality factors in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 2004;45:192-198.
- Grabe HJ, Freyberger HJ, Lehmkuhl L, Spitzer C: Dissociative symptoms in obsessive-compulsive dimensions. *Psychopathology* 1999;32:319-324.
- Grabe HJ, Spitzer C, Juergen FH: Relationship of dissociation to temperament and character in men and women. *Am J Psychiatry* 1999a;156:1811-1813.
- Grabe HJ, Spitzer C, Juergen FH: Relationship of dissociation to temperament and character in men and women. *Am J Psychiatry* 1999b;156:1811-1813.
- Grachev ID, Kumar R, Ramachandran TS, Szeverenyi NM: Cognitive interference is associated with neuronal marker N-acetyl aspartate in the anterior cingulate cortex: an in vivo (1)H-MRS study of the Stroop Color-Word task. *Mol Psychiatry* 2001;6:496, 529-496, 539.
- Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM, Murphy DL: Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997;154:867-869.
- Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA: Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2384-2393.
- Greenes D, Fava M, Cioffi J, Herzog DB: The relationship of depression to dissociation in patients with bulimia nervosa. *J Psychiatr Res* 1993;27:133-137.
- Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF: Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex* 2009;19:72-78.
- Greist JH: Treatment of obsessive compulsive disorder: psychotherapies, drugs, and other somatic treatment. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:44-50.
- Greist JH: The comparative effectiveness of treatments for obsessive-compulsive disorder. *Bull Menninger Clin* 1998;62:A65-A81.
- Greist JH, Jefferson JW: Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;64-70.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, Liebowitz MR, Lydiard B, .: A 1 year double-blind

- placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:57-65.
- Gulsun M, Doruk A, Uzun O, Turkbay T, Ozsahin A: Effect of dissociative experiences on drug treatment of panic disorder. *Clin Drug Investig* 2007;27:583-590.
- Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Rockville, U.S. DHEW 1976. 1976.
- Hajcak G, Franklin ME, Foa EB, Simons RF: Increased error-related brain activity in pediatric obsessive-compulsive disorder before and after treatment. *Am J Psychiatry* 2008;165:116-123.
- Hajcak G, Simons RF: Error-related brain activity in obsessive-compulsive undergraduates. *Psychiatry research* 2002;110 (1): 63-72.
- Hansen ES, Pritchep LS, Bolwig TG, John ER: Quantitative electroencephalography in OCD patients treated with paroxetine. *Clin Electroencephalogr* 2003;34:70-74.
- Harnishfeger KK. The development of cognitive inhibition: theories, definitions and research evidence. In: Dempster FN, Brainerd CJ (Eds): *New Perspectives on Interference and Inhibition in Cognition*. San Diego: Academic Press, 1995.
- Hartston HJ, Swerdlow NR: Visuospatial priming and stroop performance in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology* 1999;13:447-457.
- Hayden BY, Platt ML: Neurons in anterior cingulate cortex multiplex information about reward and action. *J Neurosci* 2010;30:3339-3346.
- Herrmann MJ, Jacob C, Unterecker S, Fallgatter AJ: Reduced response-inhibition in obsessive-compulsive disorder measured with topographic evoked potential mapping. *Psychiatry Res* 2003;120:265-271.
- Hilgard ER: A neodissociation interpretation of pain reduction in hypnosis. *Psychol Rev* 1973;80:396-411.
- Hilgard ER: *Divided Consciousness: Multiple Controls in Human Thought and Action*. John Wiley & Sons Inc. 1977.
- Hodgson J, Rachman S: Obsessional compulsive complaints. *Behav Res Ther* 1977;15:389-395.
- Hollander E, Cohen L, Richards M, Mullen L, DeCaria C, Stern Y: A pilot study of the neuropsychology of obsessive-compulsive disorder and Parkinson's disease: basal ganglia disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:104-107.

- Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, Allen A, Birnbaum M, Koran LM: Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:546-550.
- Holmes EA, Brown RJ, Mansell W, Fearon RP, Hunter EC, Frasquilho F, Oakley DA: Are there two qualitatively distinct forms of dissociation? A review and some clinical implications. *Clin Psychol Rev* 2005;25:1-23.
- Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR: The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci* 2000;3:284-291.
- Horen SA, Leichner PP, Lawson JS: Prevalence of dissociative symptoms and disorders in an adult psychiatric inpatient population in Canada. *Can J Psychiatry* 1995;40:185-191.
- Hunter EC, Sierra M, David AS: The epidemiology of depersonalisation and derealisation. A systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:9-18.
- Hunter ECM, Baker D, Phillips ML, Sierra M, David AS: Cognitive-behaviour therapy for depersonalisation disorder: an open study. *Behaviour Research and Therapy* 2005;43:1121-1130.
- IJzendoorn MH: The measurement of dissociations in normal and clinical populations: meta-analytic validation of the dissociative experiences .. 2004.
- Jacobson NS, Truax P: Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:12-19.
- Janet P. *L'automatisme psychologique*. Paris: Felix Alcon 1890.
- Jenike MA, Brotman AW: The EEG in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1984;45:122-124.
- Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Rada D, Dengler R, Emrich HM, Munte TF, Dietrich DE: Discrepant target detection and action monitoring in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2001;108:101-110.
- Kaplan A, Hollander E: A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Serv* 2003;54:1111-1118.
- Karadag F, Sar V, Tamar-Gurol D, Evren C, Karagoz M, Erkiran M: Dissociative disorders among inpatients with drug or alcohol dependency. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1247-1253.
- Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA: The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-1099.

- Kazdin AE: Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research. *Annu Rev Clin Psychol* 2007;3:1-27.
- Keijsers GP, Hoogduin CA, Schaap CP: Predictors of treatment outcome in the behavioural treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1994;165:781-786.
- Keil J, Weisz N, Paul-Jordanov I, Wienbruch C: Localization of the magnetic equivalent of the ERN and induced oscillatory brain activity. *Neuroimage* 2010;51:404-411.
- Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherton TF: Finding the self? An event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci* 2002;14:785-794.
- Kim SJ, Kang JI, Kim CH: Temperament and character in subjects with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2009a;50:567-572.
- Kim YY, Roh AY, Yoo SY, Kang DH, Kwon JS: Impairment of source memory in patients with obsessive-compulsive disorder: equivalent current dipole analysis. *Psychiatry Res* 2009b;165:47-59.
- Kirino E: P300 is attenuated during dissociative episodes. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:83-90.
- Kitamura H, Shioiri T, Kimura T, Ohkubo M, Nakada T, Someya T: Parietal white matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a magnetic resonance spectroscopy study at 3-Tesla. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2006;114 (2): 101-108.
- Kopeček M, Martin Bareš, Martin Brunovský, Jiří Horáček: Chronický syndrom depersonalizace a derealizace v obraze 18FDG PET. *Kazuistika. Psychiatrie* 2004;8:322-326.
- Kopřivová J, Brunovský M, Praško J, Horáček J: EEG biofeedback a jeho využití v klinické praxi. *Psychiatrie* 2008;1:10-17.
- Kopřivová J, Horáček J, Tintěra J, Praško J, Raszka M, Ibrahim I, Höschl C: Medial frontal and dorsal cortical morphometric abnormalities are related to obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett* 2009;464:62-66.
- Koran LM, Ringold AL, Elliott MA: Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:514-517.
- Koran LM, Sallee FR, Pallanti S: Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:396-401.
- Kosová J, Praško J: Obsedantně kompulzivní porucha. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C (Eds). *Postupy v léčbě psychických poruch*. Academia Medica Praeensis. 2006;233-246.

- Koukolík F: Prefrontální-subkortikální systémy. *Psychiatrie* 2010;3:102-106.
- Kožený J, Tišanská L: Formální vlastnosti dotazníku TCI testované na datech adolescentů. *Čs psychol* 1998;42:75-83.
- Kruger C, Mace CJ: Psychometric validation of the State Scale of Dissociation (SSD). *Psychol Psychother* 2002;75:33-51.
- Kuskowski MA, Malone SM, Kim SW, Dysken MW, Okaya AJ, Christensen KJ: Quantitative EEG in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1993;33:423-430.
- Kusunoki K, Sato T, Taga C, Yoshida T, Komori K, Narita T, Hirano S, Iwata N, Ozaki N: Low novelty-seeking differentiates obsessive-compulsive disorder from major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:403-405.
- LaBerge D: Sustained attention and apical dendrite activity in recurrent circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;50:86-99.
- Laing RD: *Rozdělené Self*. 2000. Praha: Psychoanalytické nakladatelství. 2000.
- Lambert MV, Sierra M, Phillips ML, David AS: The spectrum of organic depersonalization: A review plus four new cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:141-154.
- Lambert MV, Senior C, Fewtrell WD, Phillips ML, David AS: Primary and secondary depersonalisation disorder: a psychometric study. *Journal of affective disorders* 2001;63 (1-3): 249-256.
- Langner J, Laws M, Roper G, Zaudig M, Hauke W, Piesbergen C: Predicting therapy outcome in patients with early and late obsessive-compulsive disorder (EOCD and LOCD). *Behav Cogn Psychother* 2009;37:485-496.
- Latz TT, Kramer SI, Hughes DL: Multiple personality disorder among female inpatients in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995;152:1343-1348.
- Lee CH, Chiu CC, Chiu CH, Chang CJ, Tang HS: Continuous performance test in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder: a case-controlled study. *Psychiatry Res* 2009;169:183-185.
- Lemche E, Surguladze SA, Giampietro VP, Anilkumar A, Brammer MJ, Sierra M, Chitnis X, Williams SC, Gasston D, Joraschky P, David AS, Phillips ML: Limbic and prefrontal responses to facial emotion expressions in depersonalization. *Neuroreport* 2007;18:473-477.
- Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Cook IA, O'Hara R, Mandelkern M: Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Res* 1999;90:125-140.
- Lin YY, Forss N: Functional characterization of human second somatosensory cortex by magnetoencephalography. *Behav Brain Res* 2002;135:141-145.

- Lipsanen T, Saarijarvi S, Lauerma H: Exploring the relations between depression, somatization, dissociation and alexithymia--overlapping or independent constructs? *Psychopathology* 2004;37:200-206.
- Locatelli M, Bellodi L, Grassi B, Scarone S: EEG power modifications in obsessive-compulsive disorder during olfactory stimulation. *Biol Psychiatry* 1996;39:326-331.
- Lopes Da Silva FH: Dynamic of electrical activity of the brain, networks, and modulating systems. In: Nunez P, editor. *Neocortical Dynamics and Human EEG rythms*. New York: Oxford University Press. 1995;249-271.
- Lussier RG, Steiner J, Grey A, Hansen C: Prevalence of dissociative disorders in an acute care day hospital population. *Psychiatr Serv* 1997;48:244-246.
- Luu P, Tucker DM, Derryberry D, Reed M, Poulsen C: Electrophysiological responses to errors and feedback in the process of action regulation. *Psychol Sci* 2003;14:47-53.
- Luu P, Tucker DM, Makeig S: Frontal midline theta and the error-related negativity: neurophysiological mechanisms of action regulation. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1821-1835.
- Lyyo IK, Yoon T, Kang DH, Kwon JS: Patterns of changes in temperament and character inventory scales in subjects with obsessive-compulsive disorder following a 4-month treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:298-304.
- Maaranen P, Tanskanen A, Haatainen K, Honkalampi K, Koivumaa-Honkanen H, Hintikka J, Viinamaki H: The relationship between psychological and somatoform dissociation in the general population. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:690-692.
- Maaranen P, Tanskanen A, Hintikka J, Honkalampi K, Haatainen K, Koivumaa-Honkanen H, Viinamaki H: The course of dissociation in the general population: a 3-year follow-up study. *Compr Psychiatry* 2008;49:269-274.
- MacDonald PA, Antony MM, MacLeod CM, Richter MA: Memory and confidence in memory judgements among individuals with obsessive compulsive disorder and non-clinical controls. *Behav Res Ther* 1997;35:497-505.
- Mai FM, Merskey H: Briquet's concept of hysteria: an historical perspective. *Can J Psychiatry* 1981;26:57-63.
- Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ: Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:715-720.

- Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA: Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005;24:495-503.
- Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA: Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *NeuroImage* 2005;24 (2): 495-503.
- Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:95-100.
- Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH: Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:217-227.
- Marks I: Behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder: a decade of progress. *Can J Psychiatry* 1997;42:1021-1027.
- Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R: Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals: i. *Br J Psychiatry* 1980;136:1-25.
- Marmar CR, Weiss DS, Schlenger WE, Fairbank JA, Jordan BK, Kulka RA, Hough RL: Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans. *Am J Psychiatry* 1994;151:902-907.
- Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM, Hantouche E, Huret JD, Legaut-Demare F, Deslauriers AG, Hardy P, Pappata S, Baron JC, .: Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:233-242.
- Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, Rasmussen SA, Jenike MA: Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002;159:263-268.
- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML: Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004a;61:564-576.
- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML: Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004b;61:564-576.
- Mayer-Gross W: On depersonalization. *International Journal of Psychoanalysis* 1935;15:103-122.

- McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH: A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:794-801.
- McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH: Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302-308.
- Melcher T, Gruber O: Oddball and incongruity effects during Stroop task performance: a comparative fMRI study on selective attention. *Brain Res* 2006;1121:136-149.
- Melcher T, Gruber O: Decomposing interference during Stroop performance into different conflict factors: an event-related fMRI study. *Cortex* 2009;45:189-200.
- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET: Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2008a;32:525-549.
- Menzies L, Williams GB, Chamberlain SR, Ooi C, Fineberg N, Suckling J, Sahakian BJ, Robbins TW, Bullmore ET: White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry* 2008b;165:1308-1315.
- Merckelbach H, Muris P, Rassin E: Fantasy proneness and cognitive failures as correlates of dissociative experiences. *Personality and Individual Differences* 1999;26:961-967.
- Merckelbach H, Rassin E, Muris P: Dissociation, schizotypy, and fantasy proneness in undergraduate students. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:428-431.
- Mezzich JE, Fabrega H, Jr., Coffman GA, Haley R: DSM-III disorders in a large sample of psychiatric patients: frequency and specificity of diagnoses. *Am J Psychiatry* 1989;146:212-219.
- Milham MP, Banich MT, Barad V: Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the stroop task. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003;17:212-222.
- Milliere M, Bouvard M, Aupetit J, Cottraux J: Sustained attention in patients with obsessive-compulsive disorder: a controlled study. *Psychiatry Res* 2000;96:199-209.
- Mezinárodní klasifikace nemocí. 10 revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Diagnostická kritéria pro výzkum. Praha: Psychiatrické centrum Praha 1996.

- Modestin J, Ebner G, Junghan M, Erni T: Dissociative experiences and dissociative disorders in acute psychiatric inpatients. *Compr Psychiatry* 1996;37:355-361.
- Modestin J, Erni T: Testing the dissociative taxon. *Psychiatry Res* 2004;126:77-82.
- Mohr N, Vythilingum B, Emsley RA, Stein DJ: Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:37-40.
- Moritz S, Jacobsen D, Willenborg B, Jelinek L, Fricke S: A check on the memory deficit hypothesis of obsessive-compulsive checking. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:82-86.
- Mula M, Pini S, Cassano GB: The neurobiology and clinical significance of depersonalization in mood and anxiety disorders: a critical reappraisal. *J Affect Disord* 2007;91-99.
- Mulder RT, Beautrais AL, Joyce PR, Fergusson DM: Relationship between dissociation, childhood sexual abuse, childhood physical abuse, and mental illness in a general population sample. *Am J Psychiatry* 1998;155:806-811.
- Muris P, Merckelbach H, Clavan M: Abnormal and normal compulsions. *Behav Res Ther* 1997;35:249-252.
- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M: A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Res* 2005;139:101-114.
- Nieuwenhuis S, Nielen MM, Mol N, Hajcak G, Veltman DJ: Performance monitoring in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2005;134:111-122.
- 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) . *J Nerv Ment Dis* 1996;184:688-694.
- Nijenhuis ER, Spinhoven P, van DR, van der HO, Vanderlinden J: The development of the somatoform dissociation questionnaire (SDQ-5) as a screening instrument for dissociative disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:311-318.
- Nijenhuis ERS: *Somatoform Dissociation: Phenomena, Measurement, and Theoretical Issues*. W. W. Norton & Company. New York. 2004.

- Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE, Gross M, King AC, Cohen RM: Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:23-28.
- Noyes R, Jr., Hoenk PR, Kuperman S, Slymen DJ: Depersonalization in accident victims and psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 1977;164:401-407.
- Nunez P: *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*. New York: Oxford University Press. 1994.
- Nunez PL, Silberstein RB, Shi Z, Carpenter MR, Srinivasan R, Tucker DM, Doran SM, Cadusch PJ, Wijesinghe RS: EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clin Neurophysiol* 1999;110:469-486.
- Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreewitch S, Sunaert SG, Maes AF, Dupont PJ, Gybels JM, Gielen F, Demeulemeester HG: Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003;52:1263-1272.
- Onton J, Delorme A, Makeig S: Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage* 2005;27:341-356.
- Papageorgiou C, Ventouras E, Uzunoglu N, Rabavilas A, Stefanis C: Changes of P300 elicited during a Working Memory test in Individuals with depersonalization-derealization experiences. *Neuropsychobiology* 2002;46:70-75
- Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MC, Hell D, Koukkou M: Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999;90:169-179.
- Pascual-Marqui RD: Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002a;24 Suppl D:5-12.
- Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D: Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002b;24 Suppl C:91-95
- Pastucha P, Praško J, Grambal A, Látalova K, Sigmundova Z, Sýkorova T, Tichackova A: Panic disorder and dissociation - comparison with healthy controls. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30:774-778.
- Penades R, Catalan R, Rubia K, Andres S, Salamero M, Gasto C: Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2007;22:404-410.
- Phillips ML, Medford N, Senior C, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Andrew C, Sierra M, Williams SC, David AS: Depersonalization disorder: thinking without feeling. *Psychiatry Res* 2001;108:145-160.

- Pigott TA, Seay SM: A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:101-106.
- Pizzagalli DA, Oakes TR, Davidson RJ: Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology* 2003;40:939-949.
- Pogarell O, Juckel G, Mavrogiorgou P, Mulert C, Folkerts M, Hauke W, Zaudig M, Moller HJ, Hegerl U: Symptom-specific EEG power correlations in patients with obsessive-compulsive disorder. *Int J Psychophysiol* 2006;62:87-92.
- Post A, Keck ME: Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res* 2001;35:193-215.
- Poyurovsky M, Koran LM: Obsessive-compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD: diagnostic dilemmas and therapeutic implications. *J Psychiatr Res* 2005;39:399-408.
- Praško J, Adamcová K, Kopřivová J, Raszka M, Vyskočilová J: OCD, stigmatizace a odkládání léčby. *Quo vadis, psychiatria?* Praha: Galén. 2008;173-177.
- Praško J, Pašková B, Záleský R, Novák T, Kopeček M, Bareš M, Horáček J: The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:327-332.
- Praško J, Pastucha P, Raszka M, Látalová K, Herman E, Hovorka J, Doubek P: Disociativní křeče . *Cesk Slov Neurol* 2009;75/105:429-436.
- Praško J, Prašková H: Kognitivně behaviorální terapie obsedantně kompulzivní poruchy. In: Praško J, Možný P, Šlepecký M (Eds): *Kognitivně behaviorální terapie psychických poruch*. Triton, Praha. 2007;602-645.
- Preiss M, Klose J, Španiel F: Temperament a charakter podle C. R. Cloningera u psychiatrických pacientů a obecné populace . *Psychiatrie* 2000;4:251-254.
- Preiss M: Cloningerova teorie temperamentu a charakteru a klinická praxe. *Psychiatrie* 2000;4:43-45.
- Preiss M, Klose J: Diagnostika poruch osobnosti podle teorie C. R. Cloningera. *Psychiatrie* 2001;5:226-231.
- Prichep LS, Mas F, Hollander E, Liebowitz M, John ER, Almas M, DeCaria CM, Levine RH: Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1993;50:25-32.

- Ptacek R, Bob P, Paclt I, Pavlat J, Jasova D, Zvolsky P, Raboch J: Psychobiology of dissociation and its clinical assessment. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:191-198.
- Ptáček R, Bob P, Paclt I: Škála disociativních zkušeností - česká verze. *Československá psychologie* 2006;3:262-272.
- Ptáček R: Obecně psychologické a osobnostní souvislosti disociace. Disertační práce. Brno 2006: Výzkumné centrum vývoje osobnosti a etnicity, Fakulta sociálních studií, Masarykova universita. Vedoucí disertační práce prof. PhDr. Vladimír Smékal, CSc. 2006.
- Ptáček R, Bob P, Paclt I, Pavlat J, Jasová D, Zvolský P, Raboch J: Psychobiology of dissociation and its clinical assessment. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:191-198.
- Putnam FW: Dissociation in children and adolescents. A developmental perspective. New York, Guilford. 1997.
- Putnam FW, Carlson EB, Ross CA, Anderson G, Clark P, Torem M, Bowman ES, Coons P, Chu JA, Dill DL, Loewenstein RJ, Braun BG: Patterns of dissociation in clinical and nonclinical samples. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:673-679.
- Putnam FW, Helmers K, Trickett PK: Development, reliability, and validity of a child dissociation scale. *Child Abuse Negl* 1993;17:731-741.
- Raimo EB, Roemer RA, Moster M, Shan Y: Alcohol-induced depersonalization. *Biol Psychiatry* 1999;45:1523-1526.
- Raine A: The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull* 1991;17:555-564.
- Rapoport J, Elkins R, Langer DH, Sceery W, Buchsbaum MS, Gillin JC, Murphy DL, Zahn TP, Lake R, Ludlow C, Mendelson W: Childhood obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1981;138:1545-1554.
- Raszka M, Praško J, Tintěra J, Horáček J: Depersonalizační a derealizační syndrom u pacientky s úzkostně depresivní poruchou vbraze 18FDG PET. Kazuistika. *Psychiatrie* 2009;13:33-38.
- Remijnse PL, Nielen MMA, van Balkom AJLM, Cath DC, van Oppen P, Uylings HBM, Veltman DJ: Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* 2006;63 (11): 1225-1236.
- Richter J, Eisemann M, Richter G: Temperament and character during the course of unipolar depression among inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:40-47.

- Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S: The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science (New York, N Y)* 2004;306 (5695): 443-447.
- Ross CA: Epidemiology of multiple personality disorder and dissociation. *Psychiatric Clinics of North America* 1991;14:503-517.
- Ross CA: Multiple personality disorder: Diagnosis, clinical features, and treatment. New York, Wiley. 1989.
- Ross CA: Dissociative identity disorder. New York, Wiley . 1997.
- Ross CA, Joshi S, Currie R: Dissociative experiences in the general population: a factor analysis. *Hosp Community Psychiatry* 1991;42:297-301.
- Ruchsow M, Reuter K, Hermle L, Ebert D, Kiefer M, Falkenstein M: Executive control in obsessive-compulsive disorder: event-related potentials in a Go/Nogo task. *J Neural Transm* 2007;114:1595-1601.
- Rufer M, Fricke S, Held D, Cremer J, Hand I: Dissociation and symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder : A replication study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006a;256:146-150.
- Rufer M, Held D, Cremer J, Fricke S, Moritz S, Peter H, Hand I: Dissociation as a predictor of cognitive behavior therapy outcome in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2006b;75:40-46.
- Rufer M, Held D, Cremer J, Fricke S, Moritz S, Peter H, Hand I: Dissociation as a predictor of cognitive behavior therapy outcome in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2006c;75:40-46.
- Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA: Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;57:162-166.
- Russ MJ, Campbell SS, Kakuma T, Harrison K, Zanine E: EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry Res* 1999;89:201-214.
- Sachdev P: Citalopram-Clonazepam combination for primary depersonalization disorder: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36:424-425.
- Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS: Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007;37:1645-1649.
- Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM: Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-

- compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry* 2001;62:981-984.
- Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Pascual-Marqui RD: EEG mapping and low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) in diagnosis and therapy of psychiatric disorders: evidence for a key-lock principle. *Clin EEG Neurosci* 2005;36:108-115.
- Salkovskis PM, Harrison J: Abnormal and normal obsessions--a replication. *Behav Res Ther* 1984;22:549-552.
- Sanides F: Comparative architectonics of neocortex of mammals and their evolutionary interpretation. *Ann NY Acad Sci* 1969;167:404-423.
- Santesso DL, Segalowitz SJ, Schmidt LA: Error-related electrocortical responses are enhanced in children with obsessive-compulsive behaviors. *Developmental neuropsychology* 2006;29 (3): 431-445.
- Sar V, Akyuz G, Kundakci T, Kiziltan E, Dogan O: Childhood trauma, dissociation, and psychiatric comorbidity in patients with conversion disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:2271-2276.
- Sar V, Tutkun H, Alyanak B, Bakim B, Baral I: Frequency of dissociative disorders among psychiatric outpatients in Turkey. *Compr Psychiatry* 2000;41:216-222.
- Saxe GN, van der Kolk BA, Berkowitz R, Chinman G, Hall K, Lieberg G, Schwartz J: Dissociative disorders in psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1037-1042.
- Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR, Jr.: Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:303-306.
- Schmidtke K, Schorb A, Winkelmann G, Hohagen F: Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1998;43:666-673.
- Seedat S, Stein MB, Forde DR: Prevalence of dissociative experiences in a community sample: relationship to gender, ethnicity, and substance use. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:115-120.
- Seeley WW, Carlin DA, Allman JM, Macedo MN, Bush C, Miller BL, Dearmond SJ: Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Ann Neurol* 2006;60:660-667.
- Sherlin L, Congedo M: Obsessive-compulsive dimension localized using low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Neurosci Lett* 2005;387:72-74.

- Sierra M, Berrios GE: Depersonalization: neurobiological perspectives. *Biol Psychiatry* 1998;44:898-908.
- Sierra M, Medford N, Baker D, Lawrence E, Patel M, Phillips ML, David AS: Lamotrigine as an add-on treatment for depersonalization disorder: a retrospective study of 32 cases. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:253-258.
- Sierra M, Berrios GE: The Cambridge Depersonalization Scale: a new instrument for the measurement of depersonalization. *Psychiatry Res* 2000;93:153-164.
- Sierra M, Lopera F, Lambert MV, Phillips ML, David AS: Separating depersonalisation and derealisation: the relevance of the "lesion method". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:530-532.
- Sierra M, Phillips ML, Lambert MV, Senior C, David AS, Krystal JH: Lamotrigine in the treatment of depersonalization disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:826-827.
- Simeon D, Guralnik O, Hazlett EA, Spiegel-Cohen J, Hollander E, Buchsbaum MS: Feeling unreal: a PET study of depersonalization disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:1782-1788.
- Simeon D, Guralnik O, Knutelska M, Schmeidler J: Personality factors associated with dissociation: temperament, defenses, and cognitive schemata. *Am J Psychiatry* 2002;159:489-491.
- Simeon D, Knutelska M, Nelson D, Guralnik O: Feeling unreal: a depersonalization disorder update of 117 cases. *J Clin Psychiatry* 2003;64:990-997.
- Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, Foa EB, Liebowitz MR: Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:269-276.
- Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE: Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? a meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010.
- Soukup J, Papežová H, Kubena A, Mikolajová V: Dissociation in non-clinical and clinical sample of Czech adolescents. Reliability and validity of the Czech version of the Adolescent Dissociative Experiences Scale . *European Psychiatry*, v tisku .
- Speer AM, Willis MW, Herscovitch P, Uebe-Witherspoon M, Shelton JR, Benson BE, Post RM, Wassermann EM: Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H215O positron emission tomography: II. Effects of prefrontal cortex rTMS. *Biol Psychiatry* 2003;54:826-832.

- Spiegel D, Cardena E: Disintegrated experience: the dissociative disorders revisited. *J Abnorm Psychol* 1991;100:366-378.
- Spitzer C, Barnow S, Freyberger HJ, Grabe HJ: Recent developments in the theory of dissociation. *World Psychiatry* 2006a;5:82-86.
- Spitzer C, Barnow S, Freyberger HJ, Grabe HJ: Dissociation predicts symptom-related treatment outcome in short-term inpatient psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:682-687.
- Spitzer C, Barnow S, Grabe HJ, Klauer T, Stieglitz RD, Schneider W, Freyberger HJ: Frequency, clinical and demographic correlates of pathological dissociation in Europe. *J Trauma Dissociation* 2006b;7:51-62.
- Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E: Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:11-18.
- Stein MB, Uhde TW: Depersonalization disorder: effects of caffeine and response to pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 1989;26:315-320.
- Steinberg M: *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders - Revised (SCID-D)*. Washington, D.C., American Psychiatric Press. 1994.
- Steketee G, Eisen J, Dyck I, Warshaw M, Rasmussen S: Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1999;89:229-238.
- Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J: The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 2003;26:293-299.
- Szegedi A, Wetzell H, Leal M, Hartter S, Hiemke C: Combination treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring, safety, and tolerability data. *J Clin Psychiatry* 1996;57:257-264.
- Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Malhotra AK, Robinson DG, Bilder RM, Lim KO: White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Archives of general psychiatry* 2005;62(7): 782-790.
- Thatcher RW, Krause PJ, Hrybyk M: Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64:123-143.
- Tipper SP, Cranston M: Selective attention and priming: inhibitory and facilitatory effects of ignored primes. *Q J Exp Psychol A* 1985;37:591-611.
- Tipper SP, Driver J: Negative priming between pictures and words in a selective attention task: evidence for semantic processing of ignored stimuli. *Mem Cognit* 1988;16:64-70.

- Tollefson GD, Rampey AH, Jr., Potvin JH, Jenike MA, Rush AJ, Kominguez RA, Koran LM, Shear MK, Goodman W, Genduso LA: A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:559-567.
- Torgersen S: The nature (and nurture) of personality disorders. *Scand J Psychol* 2009;50:624-632.
- Torres AR, Moran P, Bebbington P, Brugha T, Bhugra D, Coid JW, Farrell M, Jenkins R, Lewis G, Meltzer H, Prince M: Obsessive-compulsive disorder and personality disorder: evidence from the British National Survey of Psychiatric Morbidity 2000. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006;41:862-867.
- Treisman A, Geffen G: Selective attention: perception or response? *Q J Exp Psychol* 1967;19:1-17.
- Trivedi JK, Dhyani M, Goel D, Sharma S, Singh AP, Sinha PK, Tandon R: Neurocognitive dysfunction in patients with obsessive compulsive disorder. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)* 2008;11:204-209.
- Trujillo LT, Allen JJ: Theta EEG dynamics of the error-related negativity. *Clin Neurophysiol* 2007;118:645-668.
- Tutkun H, Sar V, Yargic LI, Ozpulat T, Yanik M, Kiziltan E: Frequency of dissociative disorders among psychiatric inpatients in a Turkish University Clinic. *Am J Psychiatry* 1998;155:800-805.
- Ursu S, Stenger VA, Shear MK, Jones MR, Carter CS: Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci* 2003;14:347-353.
- Ursu S, Stenger VA, Shear MK, Jones MR, Carter CS: Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychological science : a journal of the American Psychological Society / APS* 2003;14 (4): 347-353.
- van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJLM, van Hartkamp J, Barkhof F, van Dyck R: Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* 2005;62 (3): 301-309.
- van der Hart, Boon S: Multiple personality disorder. *Br J Psychiatry* 1989;154:419.
- van Veen V, Carter CS: Separating semantic conflict and response conflict in the Stroop task: a functional MRI study. *Neuroimage* 2005;27:497-504.
- Van Veen V, Carter CS: The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Journal of cognitive neuroscience* 2002;14 (4): 593-602.

- Van DM, Cardena E, De Jong JT: The validity of DSM-IV dissociative disorders categories in south-west Uganda. *Transcult Psychiatry* 2005;42:219-241.
- Velikova S, Locatelli M, Insacco C, Smeraldi E, Comi G, Leocani L: Dysfunctional brain circuitry in obsessive-compulsive disorder: source and coherence analysis of EEG rhythms. *Neuroimage* 2010;49:977-983.
- Viard A, Flament MF, Artiges E, Dehaene S, Naccache L, Cohen D, Mazet P, Mouren MC, Martinot JL: Cognitive control in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a functional MRI study. *Psychol Med* 2005;35:1007-1017.
- Wachleski C, Salum GA, Blaya C, Kipper L, Paludo A, Salgado AP, Manfro GG: Harm avoidance and self-directedness as essential features of panic disorder patients. *Compr Psychiatry* 2008;49:476-481.
- Waller G, Quinton S, Watson D: Dissociation and the processing of threat-related information. *Dissociation* 1995;8:84-90.
- Waller NG, Putnam FW, Carlson EB: Types of dissociation and dissociative types: A taxonomic analysis of dissociative experiences. *Psychological Methods*. *Psychological Methods* 1996;1:300-321.
- Waller NG, Ross CA: The prevalence and biometric structure of pathological dissociation in the general population: taxometric and behavior genetic findings. *J Abnorm Psychol* 1997;106:499-510.
- Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
- Watson D, Clark LA, Chmielewski M: Structures of personality and their relevance to psychopathology: II. Further articulation of a comprehensive unified trait structure. *J Pers* 2008;76:1545-1586.
- Watson D, Wu KD, Cutshall C: Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder and their relation to dissociation. *J Anxiety Disord* 2004a;18:435-458.
- Watson D, Wu KD, Cutshall C: Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder and their relation to dissociation. *J Anxiety Disord* 2004b;18:435-458.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, Newman SC, Oakley-Browne MA, Rubio-Stipec M, Wickramaratne PJ: The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group . *J Clin Psychiatry* 1994;55:5-10.

- Weissman DH, Gopalakrishnan A, Hazlett CJ, Woldorff MG: Dorsal anterior cingulate cortex resolves conflict from distracting stimuli by boosting attention toward relevant events. *Cereb Cortex* 2005;15:229-237.
- Wewetzer C, Warnke A: [Differential "conversion disorder" diagnosis]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 1999;27:221-226.
- Wojciulik E, Kanwisher N, Driver J: Covert visual attention modulates face-specific activity in the human fusiform gyrus: fMRI study. *J Neurophysiol* 1998;79:1574-1578.
- Yeung N, Botvinick MM, Cohen JD: The neural basis of error detection: conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychol Rev* 2004;111:931-959.
- Yonelinas AP, Otten LJ, Shaw KN, Rugg MD: Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *J Neurosci* 2005;25:3002-3008.
- Yucel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, Clarke K, Phillips ML, Kyrios M, Velakoulis D, Pantelis C: Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:946-955.
- Zysset S, Schroeter ML, Neumann J, Yves von CD: Stroop interference, hemodynamic response and aging: An event-related fMRI study. *Neurobiol Aging* 2006.

Seznam grafů, obrázků a tabulek

- Graf 1. Porovnání skóru subškál DES mezi pacienty s OCD a zdravými kontrolami, 70
- Graf 2. Vyšší míra úzkosti predikuje četnější výskyt disociativních příznaků u OCD, 71
- Graf 3. Závažnější depresivní příznaky predikovaly intenzivnější OCD symptomy, 72
- Graf 4. Rozdíl ve skóru Y-BOCS před a po terapeutické intervenci (dvouvýběrový t-test; $p < 0,001$), 73
- Graf 5. Pacienti s OCD se po korekci pro mnohočetná srovnání liší v dimenzích vyhýbání se nebezpečí (HA) a sebeřízení (SD) ve srovnání se skupinou zdravých jedinců, 75
- Graf 6. Sebeřízení negativně predikovalo frekvenci disociativních příznaků u pacientů s OCD, 76
- Graf 7. Intenzita obsesí a kompulzí pozitivně koreluje s proudovou hustotou v pásmu alfa 1 v oblasti předního cingula ($r = 0,061$; $p = 0,00028$), 81
- Graf 8. Skór DES pozitivně koreloval s průměrnou proudovou hustotou celého pásma 2 – 40 Hz v oblasti gyrus angularis vpravo ($r = 0,45$; $p = 0,009$), 82
- Graf 9. Vztah DES a subškály depersonalizace/derealizace s proudovou hustotou celkového pásma 1 – 40 Hz v gyrus angularis vpravo, 83
- Obr. 1. Hierarchické uspořádání podřízených kognitivních kontrolních struktur (upraveno dle Hilgarda 1973), 12
- Obr. 2. Spektrum disociativních poruch (Ross 1997), 14
- Obr. 3. Neurobiologický model depersonalizace dle Sierry a Berriose (1998), 18
- Obr. 4. Oblasti neurochirurgických zásahů u pacientů s OCD, 40
- Obr. 5. Patofyziologický model OCD – narušení fronto-striálních okruhů (převzato z Aouizerate et al. 2004), 42
- Obr. 6. Neurobiologický model vztahu disociace a OCD, 56
- Obr. 7. Analyzované oblasti (ROIs), 68
- Obr. 8. Pacienti s OCD se od zdravých jedinců lišili v normalizované absolutní hodnotě proudové hustoty v pásmu delta v dACC vpravo, 79

- Obr. 9. Frekvence disociace pozitivně korelovala s proudovou hustotou celého pásma 2 - 40 Hz v inzulou vpravo a gyrus temporalis superior ($r = 0,63$; $p < 0,05$), 80
- Tab. 1. Výsledky zobrazení mozkové aktivity při prožitku depersonalizace, 16
- Tab. 2. Přehled používaných dotazníků a strukturovaných klinických interview, 22
- Tab.3. Disociativní poruchy v MKN-10 a v DSM-IV, 26
- Tab. 4. Prevalence disociace a disociativních poruch u psychiatrických pacientů (upraveno podle Foote *et al.*, 2006 a Sar *et al.*, 2006), 28
- Tab. 5. Diagnostická kritéria pro obsedantně kompulzivní poruchu (MKN-10 2006), 32
- Tab. 6. Přehled studií s použitím rTMS v léčbě OCD, 37
- Tab. 7. Přehled prací o použití hluboké mozkové stimulace u OCD, 38
- Tab. 8. Přehled studií s použitím fMRI při konfliktu úloze u OCD, 53
- Tab. 9. Design experimentálních částí práce, 60
- Tab.3. Disociativní poruchy v MKN-10 a v DSM-IV, 69
- Tab. 10. Porovnání sociodemografických údajů a klinických proměnných mezi pacienty s OCD a zdravými jedinci, 69
- Tab. 11. Pearsonova korelace mezi proměnnými Y-BOCS, DES, BAI, BDI, 71
- Tab. 12. Rozdíl T-skóru ve vybraných dimenzích temperamentu a charakteru mezi pacienty s OCD a zdravými jedinci (nepárový t-test), 75
- Tab. 13. Srovnání pacientů s OCD se zdravou skupinou ve výkonu kognitivních testů, 77
- Tab. 14. Porovnání pacientů a zdravých kontrol (subject-wise analýza), 79
- Tab. 15. Oblasti mozku, ve kterých proudová hustota celého pásma signifikantně korelovala s DES, 80
- Tab. 16. Významné Pearsonovy korelace mezi DES a proudovou hustotou v oblasti gyrus angularis vpravo (BA 39), 82
- Tab.17. Shrnutí výsledků experimentální části práce, 85