

Univerzita Karlova v Praze
3. lékařská fakulta

DIPLOMOVÁ PRÁCE



Matouš Rous

Klinické využití statistického parametrického mapování ^{18}F FDG PET u pacientů se sluchovými halucinacemi

Psychiatrické centrum Praha
Klinická základna 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
Vedoucí diplomové práce: MUDr. Miloslav Kopeček
Studijní program: Všeobecné lékařství

Poděkování

Rád bych na tomto místě poděkoval vedoucímu své diplomové práce MUDr. Miloslavu Kopečkovi za odborný dohled, cenné rady a připomínky, které značně přispěly k vylepšení celé práce.

Poděkování patří také mé sestře a mým rodičům, kteří mě při psaní této práce podporovali.

Prohlašuji, že jsem svou práci napsal samostatně a s použitím citovaných pramenů. Souhlasím se zapůjčováním práce.

V Praze, dne 26. března 2007

Matouš Rous
Matouš Rous

Abstrakt

Název práce: Klinické využití statistického parametrického mapování ^{18}FDG PET u pacientů se sluchovými halucinacemi

Autor: Matouš Rous

Pracoviště: Psychiatrické centrum Praha

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Miloslav Kopeček

E-mail vedoucího: kopecek@pcp.lf3.cuni.cz

Abstrakt: Tato diplomová práce se zabývá možností klinického využití individualizované PET SPM analýzy u pacientů se sluchovými halucinacemi. V práci jsou porovnány metabolické vzorce utilizace glukózy v mozku u čtyř skupin pacientů: s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi, s panickou poruchou, se sociální fobií, s obsedantně-kompulzivní poruchou a s kontrolní skupinou jedinců bez duševní poruchy. Individualizovaná SPM analýza je prováděna vždy porovnáním daného pacienta s kontrolní skupinou. Metabolické vzorce jednotlivých pacientů jsou získávány hodnocením osmi oblastí zájmu. Pacienti s farmakorezistentními halucinacemi se statisticky významně odlišují od ostatních skupin zvýšenou utilizací glukózy v oblasti pravé insuly. Předběžné výsledky ukazují, že individualizovaná PET SPM analýza může být užitečným nástrojem v psychiatrii k objektivizaci sluchových halucinací.

Klíčová slova: pozitronová emisní tomografie, individualizované statistické parametrické mapování, farmakorezistentní sluchové halucinace, panická porucha, sociální fobie, obsedantně-kompulzivní porucha

Abstract

Title: Using statistical parametric mapping and ^{18}FDG PET in patients with auditory hallucinations in clinical practice

Author: Matouš Rous

Department: Prague Psychiatric Center

Supervisor: MUDr. Miloslav Kopeček

Supervisor's e-mail address: kopecek@pcp.lf3.cuni.cz

Abstract: This dissertation discusses the clinical usefulness of individualized PET SPM analysis in patients with auditory hallucinations. Metabolic patterns of brain glucose utilization are being compared among four groups of patients: patients with pharmacoresistant auditory hallucinations, with panic disorder, with social phobia, with obsessive-compulsive disorder and with control group of individuals without a mental disorder. Individualized SPM is performed as subject-versus-control group analysis in each patient. Metabolic patterns are results of evaluation of eight regions of interest. Patients with pharmacoresistant auditory hallucinations significantly differ from the others in increased utilization of glucose in the right insula. Preliminary results show that individualized PET SPM analysis could be a useful tool for objectification of auditory hallucinations in psychiatry.

Keywords: positron emission tomography, individualized statistical parametric mapping, pharmacoresistant auditory hallucinations, panic disorder, social phobia, obsessive-compulsive disorder

Obsah

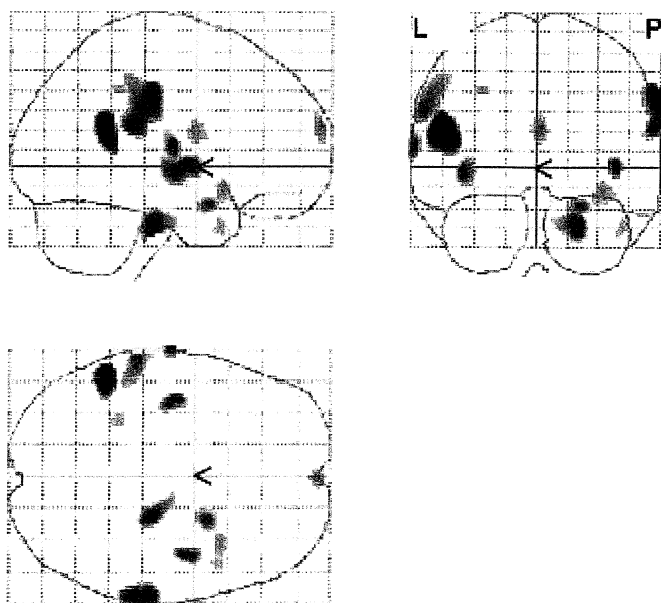
1. Úvod	5
2. Pozitronová emisní tomografie (PET)	6
2.1 Historie metody	6
2.2 Princip metody	6
3. Pracovní hypotéza	7
4. Populace	7
4.1 Kontrolní soubor	7
4.2 Soubor pro první část - určení oblastí zájmu a hladiny pro SPM	7
4.3 Soubory pro druhou část - vlastní SPM analýzu	7
5. Metodika	8
5.1 PET vyšetření	8
5.2 Vyhodnocení dat z PET vyšetření	8
5.3 První část - určení oblastí zájmu a hladiny pro SPM	8
5.3.1 Určení oblastí zájmu	9
5.3.2 Nastavení hladiny pro SPM	10
5.4 Druhá část - vlastní SPM analýza	10
5.5 Statistická analýza dat	11
6. Výsledky	12
7. Diskuse	15
8. Závěr	17
Literatura	18
Přílohy	

1. Úvod

V psychiatrii je diagnóza stanovována operacionálně na základě analýzy chování a prožívání, tedy dle fenomenologie (fenotypu). Objektivní vyšetřovací metody se v psychiatrii používají především k vyloučení organické etiologie onemocnění. Možnosti objektivizace mozkové dysfunkce (biotypu) jsou u tzv. funkčních duševních poruch minimální. Nemusí být vždy jednoduché diagnostikovat například sluchové halucinace, když je pacient nepřizná. Z toho důvodu by pro psychiatry byla přínosná možnost objektivizovat a přesněji určovat některé příznaky psychických poruch např. sluchové halucinace. Předpokládáme, že takovým vyšetřením by mohlo být vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET).

Zatímco ve výzkumu se používá především skupinová analýza (srovnání dvou skupin mezi sebou), pro klinickou praxi je nezbytná individuální analýza, kdy je porovnáván výsledek konkrétního pacienta s kontrolami (referenčními hodnotami). Některé psychické příznaky jsou jen vystupňováním či naopak potlačením fyziologických funkcí a změny se mohou projevit jen jako kvantitativní odchylky určité oblasti. Proto je nezbytné vyhodnocovat individuální vyšetření pacienta ve srovnání s kontrolním souborem (Kopeček, 2004). Ve zjednodušeném pohledu je pro nás kontrolní skupina souborem referenčních hodnot různých oblastí mozku, s kterou je porovnávána aktivita stejných oblastí mozku jednotlivého pacienta (obr. 1) obdobně jako při biochemickém screeningu, kde porovnáváme hodnoty individuálního pacienta s referenčními hodnotami.

Obrázek 1: Oblasti zvýšeného vychytávání ^{18}F FDG u pacienta s farmakorezistentními halucinacemi. ^{18}F FDG = 18-fluorodeoxyglukóza.



Nutnost nového a více individualizovaného přístupu v hodnocení neurobiologických dat může být uvedena na příkladu, kterým se zabývá tato práce. Ve studii jsou porovnávány metabolické vzorce mozkové aktivity 40 psychiatrických pacientů. Předpokládáme, že metabolický vzorec pacientů se schizofrenií, kteří trpí farmakorezistentními sluchovými halucinacemi, je odlišný od jiných psychiatrických pacientů.

2. Pozitronová emisní tomografie (PET)

2.1 Historie metody

Nejprve zmiňme několik významných událostí:

- 50. léta - návrh pozitronové sondy (Sweet)
- 1968 - 1. syntéza 19-fluorodeoxyglukózy doktorem Josefem Pacákem na Karlově Univerzitě v Praze
- 70. léta - 1. provedení pozitronové emisní tomografie u pacienta, provedl Michael E. Phelps
- 90. léta - klinické využívání
- 25.8.1999 - 1. PET vyšetření v České republice

Zobrazovací zařízení využívající anihilačního záření pozitronových radiofarmak jsou vyvíjena od poloviny minulého století. Tomografické vlastnosti byly dány těmto přístrojům až počátkem 70. let, kdy se začíná psát historie PET. Následující dvě desetiletí zůstala metoda vyhrazena jen pro výzkumná pracoviště. Teprve pokrok výpočetní techniky a zdokonalení neobyčejně složitých kamer umožnil v 90. letech průnik PET do klinické praxe.

2.2 Princip metody

Základním principem PET je detekce dvou anihilačních fotonů gama, které vzniknou ve tkáni při interakci pozitronu s elektronem. Tyto dva fotony, které vzniknou ve stejný okamžik, mají stejnou energii 511 eV, emitují v opačných směrech (v úhlu 180 stupňů) do okolního prostoru a dopadnou na dva protilehlé detektory. Tyto detektory jsou spojeny tzv. koincidenčním obvodem, který zajistí, že jsou započítávány pouze ty fotony, které dopadnou na oba protilehlé detektory současně. Započítávají se tedy jen takové případy, kdy došlo k anihilaci. Nastřádaná data použije počítač k tvorbě obrazu.

3. Pracovní hypotéza

Cílem studie je potvrdit fronto-temporální abnormality u pacientů s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi, které jsou detekovatelné nejen skupinovou analýzou, ale také u jednotlivých pacientů. Metabolický vzorec této skupiny pacientů bude i dle jednotlivých vyšetření zásadně odlišný od zbylých 3 skupin, jimiž jsou pacienti s panickou poruchou, pacienti se sociální fobií a pacienti s obsedantně-kompulzivní poruchou.

4. Populace

Práce byla provedena ve dvou krocích. V první i druhé části byly testované populace porovnávány s kontrolním souborem.

4.1. Kontrolní soubor

Kontrolní skupina byla složena z 22 tělesně zdravých dobrovolníků (11 mužů a 11 žen s průměrným věkem $37,6 \pm 12,3$ let) z onkologického registru PET Centra Nemocnice Na Homolce. Všichni dobrovolníci byli vyšetřeni k ověření remise onkologického onemocnění. Do kontrolní skupiny byli vybráni pacienti z onkologického registru bez strukturální (MRI) či funkční (PET) abnormality mozku, s žádným somatickým či duševním onemocněním (kromě anamnézy onkologického onemocnění), bez medikace a kteří absolvovali strukturovaný pohovor.

4.2 Soubor pro první část - určení oblastí zájmu a hladiny pro SPM

Skupina byla složena z 10 pacientů s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi (6 mužů a 4 ženy) – dále je skupina označena jako **HAL 1** s průměrným věkem $24,1 \pm 5,84$ let.

4.3 Soubory pro druhou část - vlastní SPM analýzu

Testovány byly 4 skupiny pacientů:

- 1. skupina:** 10 pacientů s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi (5 mužů a 5 žen) - dále je skupina označena jako **HAL 2**, s průměrným věkem $33,8 \pm 9,1$ let.
- 2. skupina:** 10 pacientů s panickou poruchou (5 mužů a 5 žen) - dále je skupina označena jako **PanPor**, s průměrným věkem $29,8 \pm 7,9$ let.

3. skupina: 10 pacientů se sociální fobií (5 mužů a 5 žen) - dále je skupina označena jako **SocFob**, s průměrným věkem $36,1 \pm 11,7$ let

4. skupina: 10 pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou (5 mužů a 5 žen) - dále je skupina označena jako **OCD**, s průměrným věkem $30,7 \pm 5,3$ let.

5. Metodika

5.1 PET vyšetření

Utilizace glukózy v mozku byla měřena pomocí 18-fluorodeoxyglukózy (^{18}FDG) PET. Pacienti nejedli nejméně po dobu šesti hodin před vyšetřením. V tlumeně osvětlené a tiché místnosti byla pacientům podána ^{18}FDG v množství 3 MBq/kg pomocí periferního venózního katetru. Pacienti poté setrvali ve stejné místnosti po dobu 30 minut. Andreasenová et al (1995) označuje mentální aktivitu pacienta v těchto „klidových“ podmínkách akronymem REST (random episodic silent thinking - tedy volný myšlenkový tok). Následovalo samotné PET vyšetření pomocí přístroje ECAT EXACT 922 (CTI/Siemens, Knoxville, TN) PET scanner. Nejdříve byl proveden 2D scan trvající 5 až 10 minut, který byl následován druhým 3D scanem trvajícím 15 minut. Získaná data byla zrekonstruována pomocí softwaru ECAT 7.2.

5.2 Vyhodnocení dat z PET vyšetření

Vyhodnocení dat jsme provedli pomocí softwaru SPM99 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) pracujícího v programu Matlab (Mathworks, USA) v Psychiatrickém centru Praha. PET data byla nejdříve normalizována a transformována do standardního stereotaktického prostoru. Pro odstranění šumu byl proveden smoothing (vyhlazení) za použití Gaussovského filtru (12 mm). K testování rozdílu mezi vychytáváním ^{18}FDG u jednotlivých pacientů a kontrolním souborem byl použit dvouvýběrový jednostranný t-test na hladině významnosti $p < 0,005$.

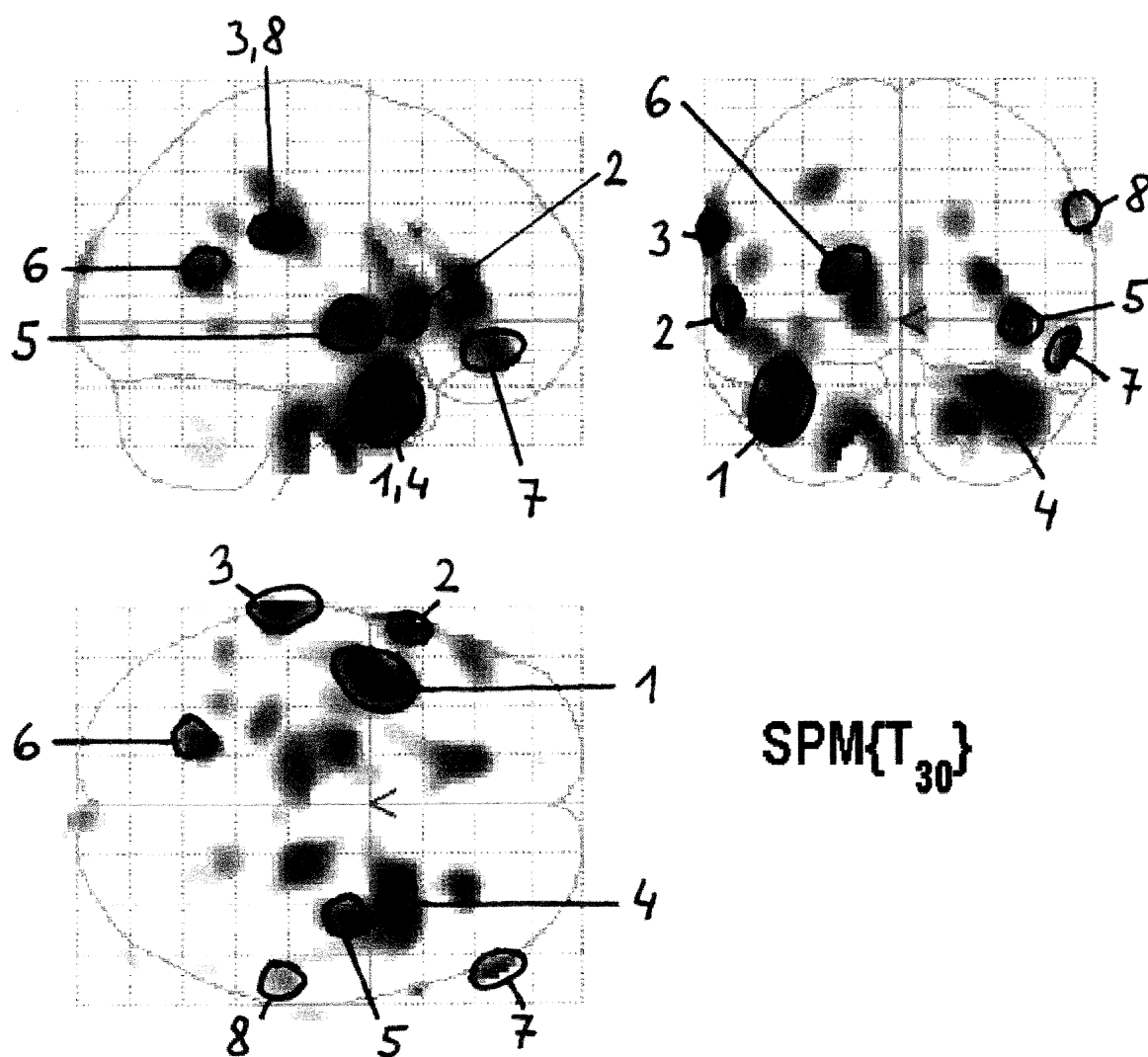
5.3 První část - určení oblastí zájmu a hladiny pro SPM

V první části jsme určovali oblasti zájmu a nastavovali hladinu významnosti pro vlastní analýzu provedenou v druhé části. K tomu jsme použili dva přístupy: skupinovou a individualizovanou analýzu na „cvičném“ vzorku - populaci HAL 1. Na základě skupinové analýzy jsme určili oblasti zájmu (viz obrázek 2 a tabulka 1) a individualizovaná analýza nám pomohla nastavit vhodnou hladinu významnosti (viz příloha 1).

5.3.1 Určení oblastí zájmu

K určení oblastí zájmu jsme provedli skupinovou analýzu, v níž jsme porovnali deset pacientů se sluchovými halucinacemi (HAL 1) s kontrolní skupinou. Na základě této analýzy jsme vybrali osm oblastí zájmu (OZ). Byly to ty oblasti, ve kterých byl detekován významně vyšší metabolismus dané skupiny ve srovnání s kontrolním souborem (obrázek 2).

Obrázek 2: Oblasti zvýšeného vychytávání ^{18}F FDG u skupiny HAL 1 v porovnání s kontrolní populací ($p < 0,001$).



Ve všech 8 oblastech zájmu byla zjištěna zvýšená aktivita u 5 pacientů. K oblastem fronto-temporálním, ve kterých předpokládá odlišný metabolismus naše hypotéza, jsme přiřadili i oblasti další, které také vykazovaly metabolické odlišnosti (tabulka 1).

Tabulka 1: Stanovené oblasti zájmu.

OZ číslo	anatomická oblast	Brodmanova Area	počet voxelů v klastru	Talairachovy souřadnice x, y, z	NMI souřadnice x, y, z
1	levý střední temporální gyrus	21	2202	-42 -1 -29	-42 0 -34
2	levý dolní frontální gyrus	45		-59 14 1	-60 14 2
3	levý dolní parietální lalok (supramarginální gyrus)	40	345	-67 -30 29	-68 -32 30
4	pravý horní temporální gyrus	28	2266	30 7 -21	30 8 -24
5	pravá insula	13		40 -4 0	40 -4 0
6	levé zadní cingulum (precuneus)	30	245	-20 -55 17	-20 -56 16
7	pravý dolní frontální gyrus	47	90	57 40 -9	58 42 -8
8	pravý dolní parietální lalok	40		59 -27 36	60 -30 38

5.3.2 Nastavení hladiny pro SPM

K určení nejpřehlednější hladiny jsme provedli individuální analýzu u každého pacienta ze skupiny HAL 1 ve srovnání s kontrolním souborem na hladinách 0,05; 0,01; 0,005 a 0,001 pro zvýšené i snížené vychytávání ^{18}FDG (viz příloha 1). Na základě vizuálního hodnocení jsme pro vlastní analýzu vybrali prahovou hodnotu $p < 0,005$ pro zvýšené vychytávání glukózy.

5.4 Druhá část - vlastní SPM analýza

V druhé části jsme provedli vlastní analýzu individualizovaných ^{18}FDG PET pomocí SPM na zvolené hladině u jednotlivých pacientů se sluchovými halucinacemi (skupina HAL 2), se sociální fobií (skupina SocFob), s panickou poruchou (skupina PanPor), s obsedantně kompulzivní poruchou (skupina OCD) a kontrolním souborem jedinců bez duševní poruchy. Analýza byla prováděna vždy pacient versus kontrolní skupina. Výsledné metabolické vzorce jednotlivých pacientů jsme porovnali v osmi určených oblastech zájmu. Hodnotili jsme vizuálně zdali zvýšený metabolismus v dané oblasti je či není. Toto hodnocení nám poskytlo metabolické vzorce jednotlivých pacientů ze všech čtyř skupin. Následně jsme se snažili

nalézt oblast, případně oblasti, které by odlišily pacienta s halucinacemi (ze skupiny HAL 2) od pacientů z ostatních skupin.

5.5 Statistická analýza dat

Pro testování závislosti mezi četností zvýšeného vychytávání ^{18}F FDG v jednotlivých oblastech zájmu (metabolismus v OZ zvýšený je/není) a mezi diagnózou halucinující/nehalicující jsme použili Pearsonův chi-kvadrat test nezávislosti v kontingenčních tabulkách (Pearson's Chi-squared Test on contingency tables) na pětiprocentní hladině spolehlivosti. Tento test jsme tudíž aplikovali na 8 kontingenčních tabulek pro jednotlivé oblasti zájmu. Příklad kontingenční tabulky pro OZ č. 5 je uveden v tabulce 2. Oblast č. 5 je vyjímečná právě v tom, že pouze v této oblasti byla zjištěna statisticky významně vyšší četnost zvýšeného metabolismu ^{18}F FDG (p-hodnota testu je 0,003461) ve srovnání s nehalucinujícími pacienty. V ostatních případech (v ostatních OZ) jsme nemohli zamítnout hypotézu nezávislosti (p-hodnoty testu vždy přesahovaly pětiprocentní hladinu).

Tabulka 2: Kontingenční tabulka pro oblast zájmu číslo 5.

	halucinující	nehalicující	celkem
PET pozitivní OZ	7	5	12
PET negativní OZ	3	25	28
celkem	10	30	

Z kontingenční tabulky jsme dále vypočítali následující parametry SPM PET analýzy: senzitivitu, specificitu, pozitivní prediktivní hodnotu, negativní prediktivní hodnotu a validitu. Senzitivitu jsme získali jako počet halucinujících a zároveň PET pozitivních ku počtu halucinujících ($7 : 10 = 0,7$). Senzitivita je schopnost správně určit ty, kteří mají halucinace. Specificitu SPM analýzy jsme vypočítali jako počet nehalucinujících a zároveň PET negativních ku celkovému počtu PET negativních ($25 : 30 = 0,83$). Specificita je schopnost správně určit ty, kteří nehalucinují.

Pozitivní prediktivní hodnotu jsme určili jako počet halucinujících a zároveň PET pozitivních ku celkovému počtu PET pozitivních ($7 : 12 = 0,58$). Tato hodnota nám říká, že pokud je pacient PET pozitivní, je pravděpodobnost přítomnosti sluchových halucinací 58 %.

Negativní prediktivní hodnotu jsme vypočítali jako počet PET negativních a zároveň nehalucinujících ku celkovému počtu PET negativních ($25 : 28 = 0,89$). Tato hodnota nám říká, že s 89% pravděpodobností můžeme vyloučit přítomnost sluchových halucinací. Validitu jsme určili zlomkem, kde byl v čitateli součet halucinujících a zároveň PET pozitivních s počtem nehalucinujících a zároveň PET negativních a ve jmenovateli počet všech ($32 : 40 = 0,8$).

6. Výsledky

Individualizovanou analýzou jednotlivých pacientů jsme získali 40 metabolických vzorců pro zvýšené vychytávání ^{18}F FDG v 8 zvolených oblastech zájmu. Výskyt hypermetabolismu v jednotlivých OZ u jednotlivých pacientů ve skupinách vyjadřují tabulky 3 – 6. Četnost výskytu zvýšené utilizace ^{18}F FDG v jednotlivých OZ ve skupinách zobrazuje graf 1.

Tabulka 3: Výskyt zvýšeného vychytávání ^{18}F FDG v jednotlivých OZ u pacientů s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi (skupina HAL 2). + *znamená přítomnost zvýšeného metabolismu v dané OZ.*

Pacient č	OZ č.1	OZ č.2	OZ č.3	OZ č.4	OZ č.5	OZ č.6	OZ č.7	OZ č.8
1	+				+			
2					+	+		
3	+	+	+	+	+			+
4			+	+		+		+
5	+			+	+			
6								
7			+		+	+		
8				+	+			
9				+	+			+
10	+	+	+					
celkem	4	2	4	5	7	3	0	3

Tabulka 4: Výskyt zvýšeného vychytávání ^{18}F FDG v jednotlivých OZ u pacientů s panickou poruchou (skupina PanPor). + znamená přítomnost zvýšeného metabolismu v dané OZ.

Pacient č	OZ č.1	OZ č.2	OZ č.3	OZ č.4	OZ č.5	OZ č.6	OZ č.7	OZ č.8
1	+		+					+
2								
3		+	+			+		+
4	+	+		+		+		+
5				+				
6	+	+	+					
7		+	+	+	+			
8						+		
9		+		+				
10		+						
celkem	3	6	4	4	1	3	0	3

Tabulka 5: Výskyt zvýšeného vychytávání ^{18}F FDG v jednotlivých OZ u pacientů se sociální fobií (skupina SocFob). + znamená přítomnost zvýšeného metabolismu v dané OZ.

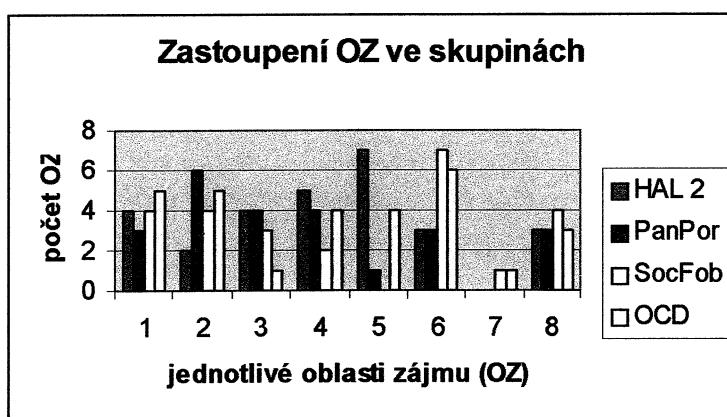
Pacient č	OZ č.1	OZ č.2	OZ č.3	OZ č.4	OZ č.5	OZ č.6	OZ č.7	OZ č.8
1		+	+	+		+		+
2						+		
3	+					+	+	+
4	+		+	+				
5	+	+						
6						+		
7						+		
8								
9		+				+		+
10	+	+	+			+		+
celkem	4	4	3	2	0	7	1	4

Tabulka 6: Výskyt zvýšeného vychytávání ^{18}F FDG v jednotlivých OZ u pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou (skupina OCD). + znamená přítomnost zvýšeného metabolismu v dané OZ.

Pacient č	OZ č.1	OZ č.2	OZ č.3	OZ č.4	OZ č.5	OZ č.6	OZ č.7	OZ č.8
1						+		+
2						+		+
3						+		
4				+				+
5	+	+		+				
6	+				+	+		
7		+			+			
8	+	+	+		+	+		
9	+	+		+	+		+	
10	+	+		+		+		
celkem	5	5	1	4	4	6	1	3

Graf 1: Četnost výskytu hypermetabolismu v jednotlivých OZ ve skupinách.

HAL 2 = halucimující pacienti, PanPor = pacienti s panickou poruchou, SocFob = pacienti se sociální fobií, OCD = pacienti s obsedantně-kompulzivní poruchou.



Pacienti s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi se od ostatních lišili zvýšeným metabolismem v oblasti pravé insuly, OZ číslo 5 ($p < 0,005$). Senzitivita SPM PET scanu pro danou oblast je 0,7. Specifita je 0,83. Pozitivní prediktivní hodnota je 0,58. Negativní prediktivní hodnota je 0,89. Validita je 0,8.

7. Diskuse

Prvním krokem této práce bylo určení oblastí zájmů a nalezení vhodného prahu pro vlastní analýzu. Oblasti, ve kterých se vykytuje odlišný metabolismus během sluchových halucinací, jsou v literatuře opakovaně popsány (Shergill et al., 2000, 2001; Copolov et al., 2003). Jedná se o rozsáhlou síť obsahující kortikální i subkortikální komponenty. Námi zvolené oblasti reflektují literaturu a byly vybrány na základě skupinové analýzy skupiny HAL 1 ve srovnání s kontrolami. Kromě fronto-temporálních oblastí byly zařazeny i oblasti další, které vykazovaly zvýšený metabolismus.

Další náplní prvního kroku bylo nastavení hladiny významnosti. Pro vlastní studii jsme vybrali hladinu $p < 0,005$ pro zvýšené vychytávání ^{18}FDG , protože tato hladina byla nejpřehlednější pro vizuální hodnocení hypermetabolizmu v oblastech zájmu. Studie používající individualizovanou SPM analýzu se v hladině významnosti liší. Signorini et al. (1999) argumentuje, že pro individualizovanou SPM analýzu je možné použít hladinu $p < 0,001$, která byla v modelovém testování dostatečně přísná k eliminaci falešně pozitivních výsledků (Bailey et al., 1991). V některých případech, kdy je předpověď velmi pravděpodobná (např. dysfunkce Brockovy oblasti při dysfázii), může být použita méně striktní hladina (např. $p < 0,05/n$; kde n je počet OZ, ve kterých předpovídáme abnormitu). Hladinu $p < 0,005$ pro zvýšené vychytávání ^{18}FDG použil Kopeček et al (2004). Práce provedené u pacientů s epilepsií ukazují, že při stanovení prahu $p < 0,001$ nelze pomocí SPM PET analýzy detekovat epileptické ložisko a je nutné provádět analýzu při prahové hodnotě $p < 0,05$. Tím se sice zvýší záchyt ložisek, na druhou stranu je zde však větší riziko falešně pozitivního výsledku. Námi zvolená hladina se zdá kompromisním řešením mezi přísným stanovením prahu $p < 0,001$ s vysokým rizikem chyby II. typu a benevolentním prahem $p < 0,05$ s relativně vysokým rizikem chyby I. typu.

Skupiny byly vybírány vždy po pěti ženách a pěti mužích. Výjimku tvoří skupina HAL 1, která je složena z šesti mužů a čtyř žen. Nedomníváme se, že by zastoupení pohlaví ve

skupinách ovlivnilo výsledky studie. Skupina HAL 1 (s průměrným věkem $24,1 \pm 5,84$ let) je také výrazně mladší, ale populace porovnávané mezi sebou (skupiny HAL 1, PanPor, SocFob a OCD) se od sebe věkovým průměrem zásadně neliší. Proto se též nedomníváme, že by výsledky byly ovlivněny věkovým složením porovnávaných skupin.

Jsme si vědomi, že po nastavení hladiny významnosti a určení oblastí zájmu je k hodnocení používána především vizuální analýza, která není plně objektivní. Domníváme se ale, že je tato metoda časově nejpříjemnější pro klinickou praxi, a tudíž ji používáme.

Ve druhé části práce jsme provedli vlastní SPM analýzu individualizovaných ^{18}F FDG PET u jednotlivých pacientů ze čtyř výše zmíněných skupin s kontrolním souborem s cílem nalézt oblasti, které by odlišili halucinující pacienty od nehalucinujících. Pacienti s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi se od ostatních pacientů lišili zvýšeným metabolismem v oblasti pravé insuly. Změna metabolismu v této oblasti může být vlastním neurobiologickým korelátem sluchových halucinací. Současně však není možné zcela vyloučit vliv užívané medikace, která ovšem inzulu dle dostupné literatury neovlivňuje. Po léčbě antipsychotiky je popisováno zvýšení vychytávání ^{18}F FDG v bazálních gangliích, thalamu a snížení v předním cingulu (Holcomb et al., 1996). Medikace mohla ovlivnit i metabolické vzorce nehalucinujících pacientů. Po léčbě antidepresivy je popisováno zvýšení vychytávání ^{18}F FDG v prefrontální kůře, premotorické kůře, zadní insule, mozkovém kmeni a její snížení v předním cingulu, striátu, hipokampu, přední insule (Kennedy et al., 2001; Mayberg et al., 2002). Pro jasnou interpretaci nálezů je nutné vyšetřovat nemedikované pacienty.

Zvýšené vychytávání ^{18}F FDG v pravé insule je v souladu s obrazem sluchových halucinací u pacientů hodnocených funkční magnetickou rezonancí (Copolov et al., 2003). U pacientů s OCD je nejčastěji pozorováno zvýšené vychytávání ^{18}F FDG v orbitofrontální kůře, bazálních gangliích, thalamu a předním cingulu (Saxena et al., 1998). Je však popisováno i snížené vychytávání v dolní parietální a parieto-okcipitální kůře a zvýšené vychytávání v inzule (Kwot et al., 2003). Tím můžeme vysvětlit nález zvýšeného vychytávání ^{18}F FDG u čtyř pacientů s OCD. U pacientů se sociální fobií nebyly zjištěny odchylky ve srovnání s kontrolní populací v perfuzi hodnocené jednofotonovou emisní tomografií (Stein et al., 2003)

Sluchových halucinací je více typů: od elementárních, kdy pacient šalebně vnímá různé jednotlivé zvuky, až po komplexní. Jako příklad komplexní sluchové halucinace můžeme uvést Schneiderovský příznak 1. řádu halucinace komentujících hlasů ve 3 osobě. Není jasné, zda různé typy sluchových halucinací jsou spojeny se stejnou abnormitou nebo nikoliv. Sluchové halucinace má většina pacientů trpící schizofrenií, ale sluchové halucinace se

mohou vyskytovat také u jiných poruch. Není jasné, zda sluchové halucinace u jiných poruch mají stejný patologický substrát či nikoliv. Slabinou naší práce je, že skupina pacientů s úzkostnými poruchami nebyla vyšetřována na přítomnost sluchových halucinací. I když výskyt sluchových halucinací je u pacientů s úzkostnými poruchami málo pravděpodobný nelze ho vyloučit. Relativně vysoká frekvence zvýšeného metabolismu v pravé insule u pacientů s OCD (40 %) naznačuje, že u těchto pacientů mohli být přítomny sluchové halucinace. Pacienti s OCD popisují vtíravé myšlenky, které možná svým patologickým vznikem nemusí být výrazně vzdálené od poruch vnímání pozorovaných u pacientů se schizofrenií.

Výsledky této studie naznačují, že individualizovaná SPM PET analýza by mohla být užitečným nástrojem pro detekci psychopatologických korelátů sluchových halucinací.

8. Závěr

Individualizovanou SPM PET analýzou jsme zjistili, že pacienti s farmakorezistentními sluchovými halucinacemi se od nehalucinujících pacientů liší zvýšeným vychytáváním ^{18}F FDG v pravé insule - BA 13. Tento výsledek nepotvrdil námi stanovenou pracovní hypotézu, avšak dokázal rozlišit halucinující pacienty od nehalucinujících. Pravá inzula je součástí sítě kortikálních a subkortikálních oblastí, ve kterých jsou v literatuře popsány abnormity v souvislosti se sluchovými halucinacemi. Výsledky této studie ukazují, že je možné požívat individualizovanou SPM PET analýzu pro detekci patofyziologických korelátů psychopatologie farmakorezistentních sluchových halucinací.

Literatura:

Bailey DL, Jones T, Friston KJ, Colebatch JG, Frackowiak RSJ. Physical validation of statistical parametric mapping (abstract) *J. Cereb. Blood Flow Metab* 1991; 11:S150.

Copolov DL, Marc LS, Maruff P, Ulusoy R, Wong MTH, Tochon-Danguy HJ, Egan GF. Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: a PET correlation study. *Psychiatry research: Neuroimaging* (122) 2003; 139-152.

Franc N, Farrer C, Georgieff N, Marie-Cardine M, Daléry J, d'Amato T, Jeannerod M. Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:454-459.

Ffytche DH, Howard RJ, Brammer MJ, David A, Woodruff P, Williams S. The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations. *Nature Neuroscience* 1998; 1(8)738-742.

Holcomb HH, Cascella NG, Thaker GK, Medoff DR, Dannals RF, Tamminga CA. Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain: PET/FDG studies with and without haloperidol. *Am J Psychiatry* 1996; 153:41-49.

Honey GD, Fletcher PC, Bullmore ET. Functional brain mapping of psychopathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:432-439.

Hoschl C, Libinger J, Švestka J. *Psychiatrie*. Tigris, 2002.

Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, Arifuzzman AI, Houle S, Vaccarino FJ. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:899-905.

Knowlton RC, Lawn ND, Mountz JM, Buddhiwardhan O, Miller S, Burneo JG, Kuzniecky RI. Ictal single-photon emission computed tomography imaging in extratemporal lobe epilepsy using statistical parametric mapping. *J Neuroimaging* 2004; 14:324-330.

Kopeček M. Funkční zobrazovací metody v neuropsychiatrii: metody, možnosti a omezení. *Psychiatrie* 2001; 5(2):87-94.

Kopeček M, Horáček J, Motlová L, Preiss M, Bělohávek O. Paranoidní syndrom vlastního zápachu v obraze ¹⁸FDG PET (kazuistika). *Psychiatrie* 2003; 7(3):214-217.

Kopeček M, Bareš M., Brunovský M., Horáček J. Chronický syndrom depersonalizace a derealizace v obraze ¹⁸FDG PET. Kazuistika. *Psychiatrie* 2004; 8(4):322-326.

Kopeček M. Funkční zobrazení mozku v psychiatrické klinické praxi. *Lékařské listy/Zdravotnické Noviny* 2004; 53(46):9.

Kopeček M, Brunovský M, Bareš M, Španiel F, Novák T, Dockery C, Horáček J. Regional cerebral metabolic abnormalities in individual patients with non-quantitative ¹⁸FDG PET and qEEG (LORETA). *Psychiatrie* 2005; 9(3):56-63.

Kwon JS, Kim JJ, Lee DW, Lee JS, Lee DS, Kim MS, Lyoo IK, Cho MJ, Lee MC. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2003; 122:37-47.

Lee JD, Kim H-J, Lee BI, Kim OJ, Jeon TJ, Kim MJ. Evaluation of ictal brain SPET using statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1658-1665.

Lennox BR, Bert S, Park G, Jones PB, Morris PG. Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *The Lancet* 1999; 353:644.

Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159:728-737.

Meyer PT, Sturz L, Sabri O, Schreckenberger M, Spetzger U, Setani KS, Kaiser H-J, Buell U. Preoperative motor system brain mapping using positron emission tomography and statistical parametric mapping: hits on cortical reorganisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:471-478.

Meyer PT, Sturz L, Schreckenberger M, Spetzger U, Meyer GF, Setani KS, Sabri O, Buell U. Preoperative mapping of cortical language areas in adult brain tumour patients using PET and individual non-normalised SPM analyses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:951-960.

Poline J-B, Worsley KJ, Evans AC, Friston KJ. Combining spatial extent and peak intensity to test for activations in functional imaging. *Neuroimage* 1997; 5:83-96.

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998; 26-37.

Stein MB, Leslie WD. A brain single photon-emission computed tomography (SPECT) study of generalized social phobia. *Biol Psychiatry* 1996; 39:825-828.

Stirling DJ, Hellewell SEJ, Ndlovu D. Self-monitoring dysfunction and the positive symptoms of schizophrenia. *Psychopathology* 2001; 34:198-202.

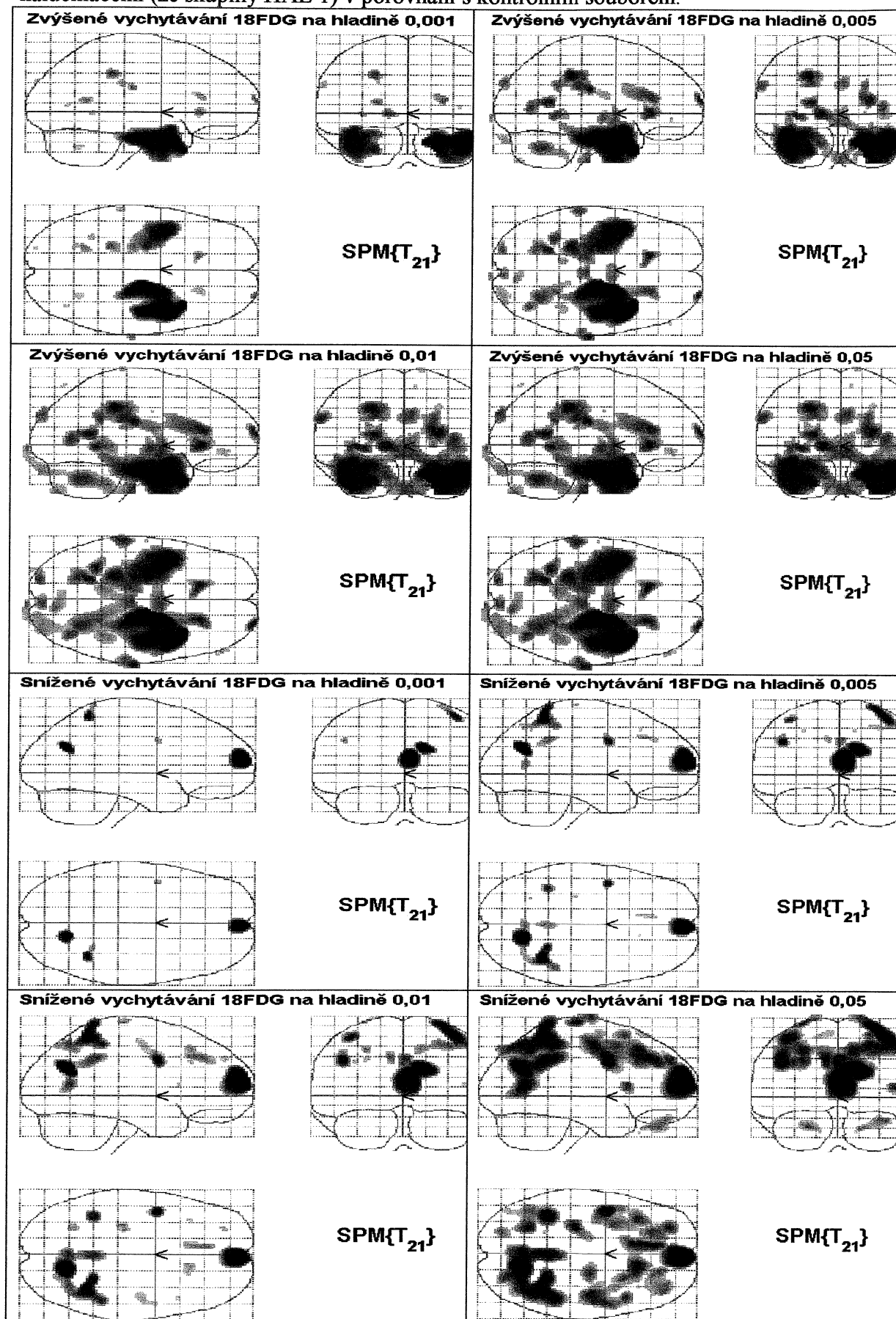
Shergill SS, Cameron LA, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Modality specific neural correlates of auditory and somatic hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:688-690.

Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:1033-1038.

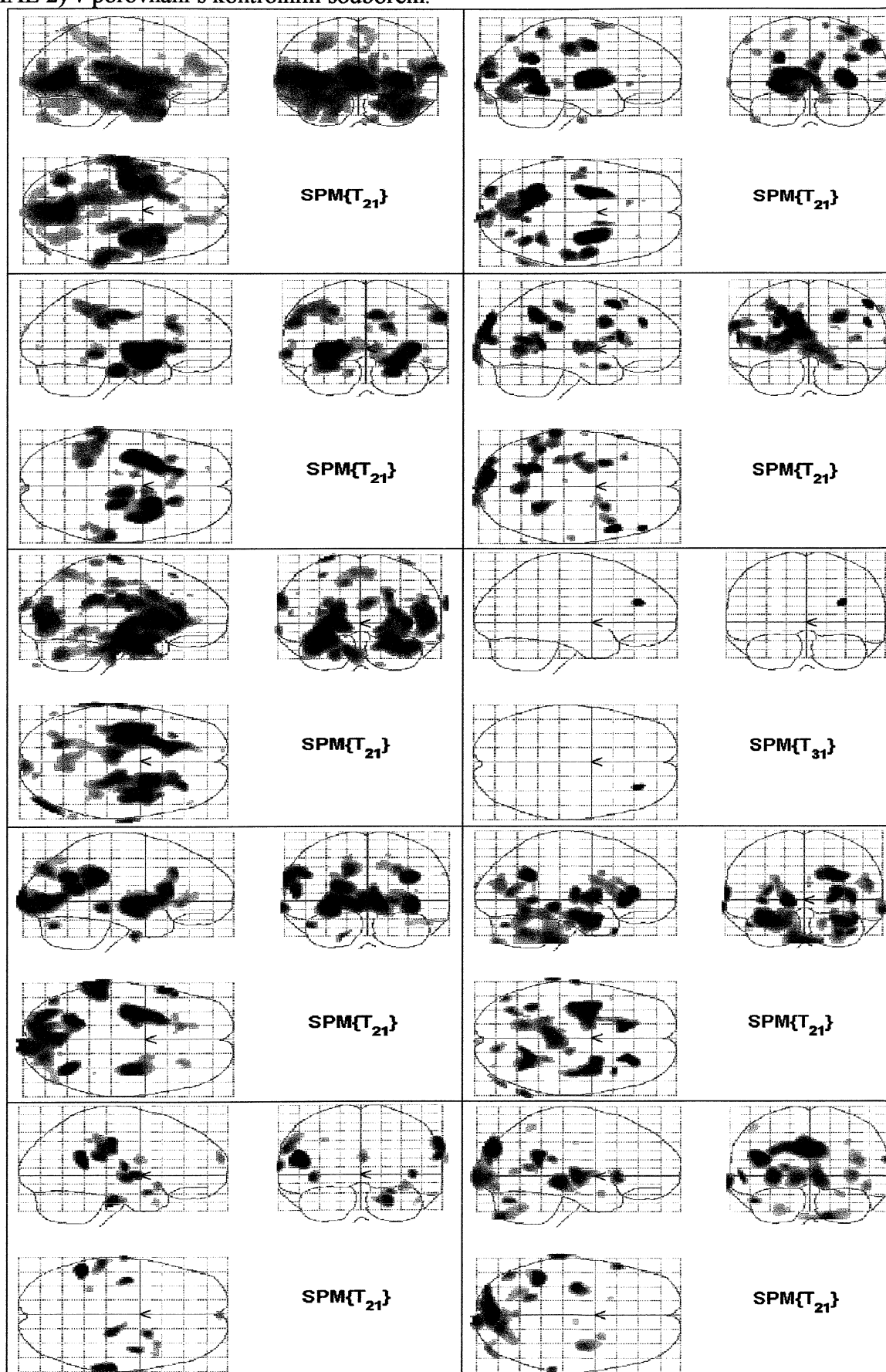
Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, Grassi F, Bettinardi V, Frackoviak RSF, Fazio F. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [¹⁸F] FDG PET: a clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1999; 9:63-80.

Sugiura M, Kawashima R, Sadato N, Senda M, Kanno I, Oda K, Sato K, Yonekura Y, Fukuda H. Anatomic validation of spatial normalization methods for PET. J Nucl Med 1999; 40:317-322.

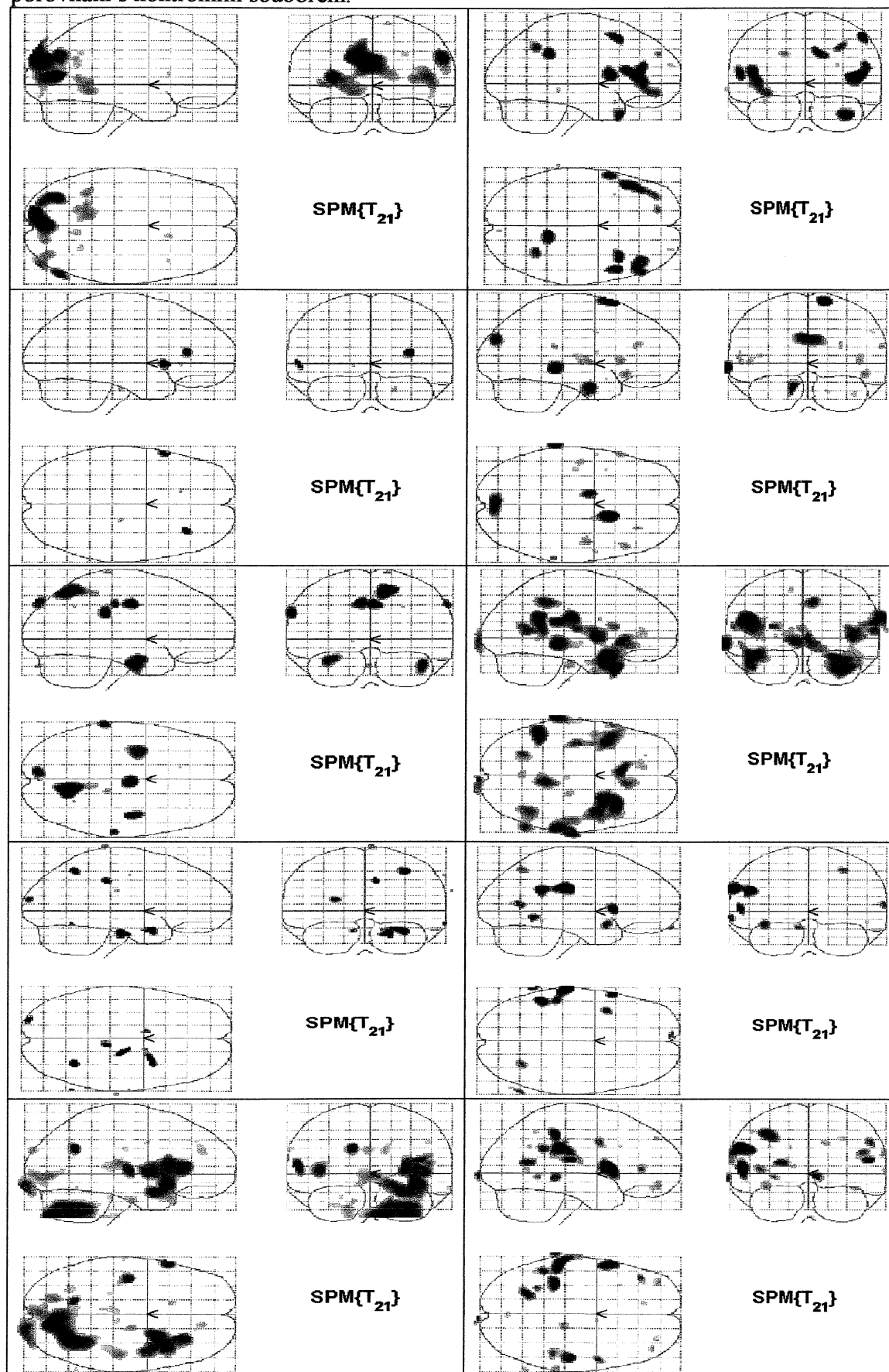
Příloha 1: SPM analýzy na různých hladinách významnosti u pacienta se sluchovými halucinacemi (ze skupiny HAL 1) v porovnání s kontrolním souborem.



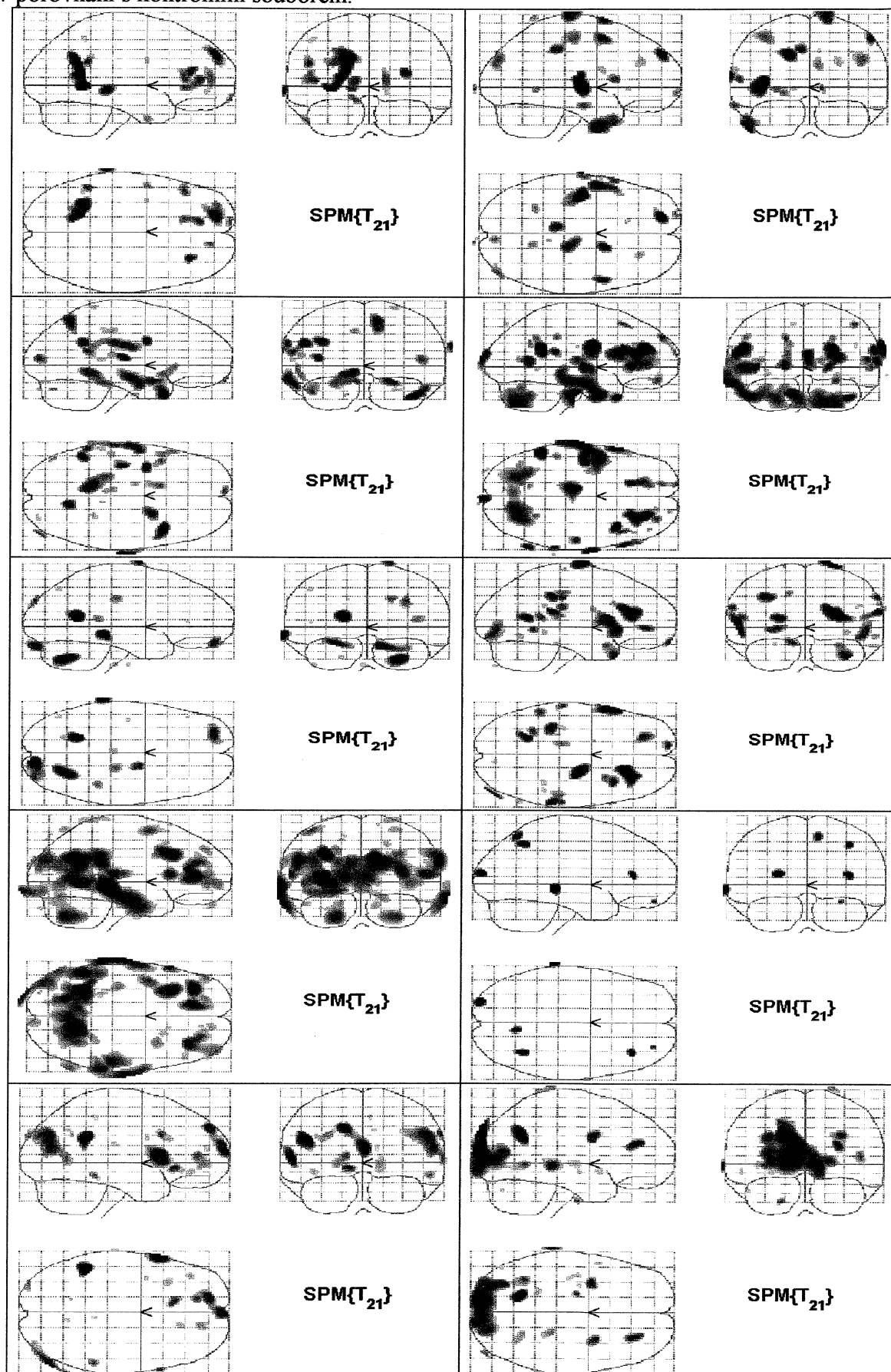
Příloha 2: SPM analýzy u jednotlivých pacientů se sluchovými halucinacemi (ze skupiny HAL 2) v porovnání s kontrolním souborem.



Příloha 3: SPM analýzy u jednotlivých pacientů s panickou poruchou (ze skupiny PanPor) v porovnání s kontrolním souborem.



Priloha 4: SPM analyzy u jednotlivých pacientů se sociální fobií (ze skupiny SocFob) v porovnání s kontrolním souborem.



Příloha 5: SPM analýzy u jednotlivých pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou (ze skupiny OCD) v porovnání s kontrolním souborem.

