

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Psychologie

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



**UNIVERZITA KARLOVA**  
1. lékařská fakulta

**MUDr. Katarína Jaššová**

**Porovnání účinnosti psychoterapie a repetitivní transkraniální  
magnetické stimulace v léčbě psychogenního přejídání**

The comparison of the effect of psychotherapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of binge eating disorder

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: prof. MUDr. Hana Papežová CSc.

Praha, 2019

JASŠOVÁ, Katarína. Porovnání účinnosti psychoterapie a repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě psychogenního přejídání. [The comparison of the effect of psychotherapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of binge eating disorder]. Praha, 2019. 83 stran, 7 příloh. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. Lékařská fakulta. Psychiatrická klinika 1.LF UK a VFN. Vedoucí práce Papežová, Hana.

Prohlášení: Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 25.3.2019

MUDr. Katarína Jaššová

## Obsah

<b>1. Charakteristika psychogenního přejídání .....</b>	<b>5</b>
1.2 Definice psychogenního přejídání.....	5
1.2 Syndrom nočního přejídání.....	6
1.3 Epidemiologie. Prevalence a incidence psychogenního přejídání. ....	7
1.4 Rizikové faktory vzniku poruch příjmu potravy a specificky psychogenního přejídání. ...	10
1.5 Prevence poruch příjmu potravy .....	12
1.6 Prognóza poruch příjmu potravy .....	13
1.7 Psychogenní přejídání a obezita .....	14
1.8 Současné možnosti léčby PP .....	15
<b>2. Neurobiologický korelát bažení po jídle. ....</b>	<b>21</b>
2.1 Korové oblasti zodpovědné za neuropatologii PP .....	21
2.2 Podkorová centra zodpovědná za neuropatologii PP .....	24
2.3 Neurobiologická podobnost PP a závislosti .....	26
2.4 Neuropatologie psychogenního přejídání – souhrn .....	26
<b>3. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace .....</b>	<b>28</b>
3.1 Charakteristika a historie metody.....	28
3.2 Nežádoucí účinky a kontraindikace.....	30
<b>4. RTMS v terapii poruch příjmu potravy .....</b>	<b>32</b>
4.1 RTMS v terapii mentální anorexie.....	32
4.2 RTMS v terapii mentální bulimie.....	35
4.3 RTMS a psychogenní přejídání.....	38
<b>5. Cíle studie a hypotézy:.....</b>	<b>43</b>
<b>6. Metodika .....</b>	<b>44</b>
6.1 Materiál a metody.....	44
6.2 Hodnocení míry bažení pomocí dotazníků.....	45
6.3 Sběr a statistické zpracování dat.....	46
6.4 Parametry stimulace rTMS.....	47
6.5 Model skupinové KBT.....	48

<b>7. Výsledky</b> .....	<b>50</b>
7.1 Charakteristika souboru .....	50
7.2 Posouzení míry bažení po jídle před stimulací.....	54
7.3 Posouzení míry bažení okamžitě po stimulaci .....	54
7.4 Posouzení míry bažení měsíc po ukončení stimulace .....	55
7.5 Vliv BMI a závislosti na alkoholu na efekt léčby.....	60
7.6 Síla experimentu .....	60
<b>8. Diskuze</b> .....	<b>62</b>
8.1 Zhodnocení výsledků práce.....	62
8.2 Limity experimentu a návrhy na změnu metodiky .....	64
8.3 Porovnání výsledků experimentu s publikovanou literaturou.....	69
8.4 RTMS jako potenciální nová metoda léčby psychogenního přejídání? .....	71
8.5 Je metodou volby prevence? .....	72
<b>9. Závěr</b> .....	<b>74</b>
9.1 Zhodnocení hypotéz.....	74
9.2 Zhodnocení splnění cílů disertační práce.....	75
<b>Souhrn:</b> .....	<b>76</b>
<b>Summary:</b> .....	<b>78</b>
<b>Literatura:</b> .....	<b>79</b>
<b>Seznam příloh</b> .....	<b>86</b>

## 1. Charakteristika psychogenního přejídání

### 1.2 Definice psychogenního přejídání

Jídelní chování charakteristické pro psychogenní přejídání (PP) bylo poprvé popsáno v roce 1959 (Stunkard AJ, 1959). Jako samostatná diagnóza se však objevuje poprvé až v roce 2000 v appendixu revidovaného 4. vydání Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-4-TR, 2000). Dále uvádíme charakteristiku onemocnění dle aktuálně platných mezinárodních klasifikačních systémů.

Dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN 10, 2008) spadá PP pod číselný kód F 50.4. Diagnóza je definovaná jako: „Přejídání, které vedlo k obezitě jako reakci na stresující událost.“ Obezita jako příčina psychické poruchy dle příručky do diagnózy nespadá (MKN 10, 2008). Charakteristika psychogenního přejídání dle MKN 10 je velice obecná. Chybí přesně stanovená kritéria např. četnosti a míry přejedení, délky trvání onemocnění či míry obezity. Jak ukázali nedávné epidemiologické studie zabývající se výzkumem poruch příjmu potravy, závažnost symptomatiky nezávisí od hmotnosti postiženého a PP mohou trpět i jedinci s normální hmotností (Smink FR et al., 2012).

Přesnější charakteristiku PP aktuálně poskytuje 5. revize Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-5) vydaná v roce 2013 (český překlad v roce 2015). V DSM-5 je epizoda psychogenního přejídání vymezena jako konzumace takového množství jídla, které je výrazně větší, než by většina lidí zkonsumovala za stejnou časovou jednotku a za stejných okolností a je provázená pocitem ztráty kontroly (DSM-5, 2015). Množství jídla sněženého během záchvatu představuje kalorický příjem 1500 – 4500 kcal (Peterson CB et al., 2012). Záchvat přejedení je typicky provázen větší rychlostí konzumace potravy a/nebo pokračováním v jídle přes pocit sytosti do pocitu nepříjemného přeplnění až bolesti. Nemocní typicky konzumují potravu i v situaci, kdy necítí hlad. Jedí o samotě mimo společnost, pociťují stud z důvodu, kolik

toho sní, případně vůbec za to, že jí. Po proběhlé epizodě obvykle následují pocity znechucení, deprese či viny. Každou epizodu provází velký stres a pocit napětí (DSM-5, 2013). 25 % záchvatů trvá celý den, existuje však velká variabilita chování (Papežová H et al., 2018). Přesto, že nemocní zkonzumují velké množství jídla a zažívají následně nepříjemné psychické a fyzické prožitky, nepoužívají žádné eliminační metody (zvracení, projímadla, nebo excesivní cvičení) (DSM-5, 2015).

Další kritérium zohledňuje četnost epizod přejedení: nejméně jednou týdně, a to po dobu posledních 3 měsíců. To je významná změna proti DSM-4-TR, kde diagnostická četnost záchvatů byla 2 záchvaty za týden během posledních 6 měsíců (DSM-4-TR, 2000). Nicméně bylo prokázáno, že nemocní, kteří se přejídají jednou týdně, se významně neliší od osob s častějšími záchvaty. Neliší se na úrovni psychopatologie ani v úspěšnosti terapie (Hudson JI et al., 2007). Snížení diagnostického prahu umožňuje i časnější terapeutickou intervenci. Závažnost onemocnění je rozlišena na základě četnosti epizod přejedení během týdne na 4 stupně. Od mírného stupně závažnosti (1-3 epizody týdně), přes střední (4-7), závažný (8-13) až po velmi závažný stupeň (více než 14) (DSM-5, 2013).

## ***1.2 Syndrom nočního přejídání***

V rámci diferenciální diagnostiky uvádíme i charakteristiku syndromu nočního přejídání, který má podobně jako PP podíl na vzniku obezity. Syndrom byl popsán již v roce 1955 Stunkardem spolu se syndromem nočního příjmu potravy a pití a noční poruchy příjmu potravy spojené s poruchou spánku (Papežová H et al., 2018). V MKN-10 není porucha diagnosticky definovaná. V DSM-5 je zařazena mezi jiné specifikované poruchy příjmu potravy a jídelního chování (307.59). Je charakterizovaná opakovanými epizodami noční konzumace jídla projevujícími se jedením po probuzení ze spánku či excesivní konzumací jídla po večeři. Jedinec si záchvat přejídání uvědomuje a pamatuje. Syndrom nočního přejídání nelze vysvětlit vnějšími vlivy, jako je změna v jedincově cyklu bdění a spánku či lokální sociální normy. Noční konzumace

jídla způsobuje klinicky významnou nepohodu a funkční narušení. Narušení vzorce konzumace jídla nelze vysvětlit excesivním přejídáním či jinou duševní poruchou, včetně poruch užívání látek, a nelze jej přiřadit k jiné somatické poruše či k důsledkům medikace (DSM-5, 2015).

### ***1.3 Epidemiologie. Prevalence a incidence psychogenního přejídání.***

Do roku 2000 diagnóza psychogenní přejídání neexistovala. Onemocnění bylo zahrnuté dle platné klasifikace (DSM-4, 1994) pod tzv. EDNOS (Eating Disorder Not Otherwise Specified – blíže nespecifikované poruchy příjmu potravy). Pro heterogenitu skupiny jsou do této doby epidemiologické studie zabývající se incidencí a prevalencí onemocnění skrovné.

Po stanovení definice v appendixu revidované DSM-4-TR bylo provedeno několik prevalenčních studií, o kterých informuje souhrnná studie Sminka FR a kol. publikovaná roku 2012. Celoživotní prevalence PP v Evropě (na základě průzkumu v 6 evropských zemích) se pohybovala na úrovni 1,9 % u žen a 0,3 % u mužů, ve Spojených státech pak činil výskyt 3,5 % u žen a 2,0 % u mužů. Vyšší prevalence onemocnění ve Spojených státech mohla být vysvětlena zmírněním diagnostických kritérií v průzkumu na trvání onemocnění minimálně na 3 měsíce, proti 6 měsícům odpovídajícím diagnostickým kritériím v té době připravované DSM-5 (Smink FR et al., 2012). Změnou prevalence onemocnění po zmírnění diagnostických kritérií nově připravovanou klasifikací se zabývali ve studii z r. 2012 také Hudson a kolektiv. Dle jejich výsledků se prevalence onemocnění zvýšila o 0,1 %, teda na 3,6 % u žen a 2,1 % u mužů (Hudson JI et al., 2012).

Po roce 2013, kdy byla vydána 5. revize DSM, bylo dle našich znalostí publikováno 5 prací zabývajících se epidemiologií PP. Rozptyl prevalence je překvapivě vysoký. Od 0,7 % (Mustelin L et al., 2015) po 7,8 % (Filipova AA, Stoffel CL, 2016).



Dle prospektivní studie z r. 2013 vedené v Oregonu (USA) Sticem byla prevalence PP u adolescentních dívek 3 %. Do studie bylo zapojeno 496 adolescentních dívek (od 12-15 let) a studie probíhala 8 let. Data z této studie naznačují, že nejčastějším obdobím začátku onemocnění je věk mezi 18-20 rokem života (Stice E et al., 2013). Nejnovější studie z roku 2016 také ze Spojených států amerických, prováděná mezi studenty vysoké školy, přichází s výsledkem prevalence až 7,8 %. Věk účastníků studie byl 18-24 let. Do studie se zapojili ženy (n=905) i muži (n=260) (Filipova AA, Stoffel CL, 2016). Oproti výše zmíněným datům, v roce 2015 publikovala skupina kolem Musteliniho studii, která stanovila prevalenci PP na 0,7 %. Věk účastnic (n=2825) byl 22-27 let. Studie probíhala ve Finsku a data byla získána v roce 2000 (Musteliny L et al., 2015).

Poslední nám známá publikovaná studie vyšla v listopadu roku 2018. Jde o souhrnnou studii, ve které je uvedená celková prevalence PP 0,9 %, u žen 1,1-1,7 %, u mužů 0,3-0,6 % (Erskine HE, Whiteford HA, 2018). Bližší informace ke studii se nám bohužel nepodařilo dohledat.

Tab. č. 1: Prevalence psychogenního přejídání

Hlavní autor studie	rok	místo	prevalence
Smink	2012	Evropa	2,1 %
Smink	2012	USA	5,5 %
Hudson	2012	USA	5,7 %
Stice	2013	USA	3 %
Musteliny	2015	Finsko	0,7 %
Filipova	2016	USA	7,8 %
Erskine, Whiteford	2018	USA, Austrálie	0,9 %

Diskrepance mezi jednotlivými publikacemi se nám jeví jako velmi zajímavá. Jednak lze pozorovat nárůst četnosti onemocnění v čase (2,1 % v roce 2012 až 7,8 % v roce 2016), kde lze jako faktor změny zvažovat rozšíření diagnostických kritérií zavedením klasifikace DSM-5. Jako další důležitý faktor se jeví místo sběru dat. Jak před vydáním DSM-5, tak posléze se zdá, že prevalence onemocnění v USA je vyšší než na území Evropy. Lze si všimnout, že věkové složení probandů je v každé skupině jiné, což může také hrát roli. Dále diagnostické rozlišení psychogenního přejídání od mentální bulimie (MB) je poněkud obtížné a může zkreslovat výsledky chybným zařazením pacientů s MB do skupiny PP (Cooper Z., Fairburn CG. 2003, Striegel-Moore RH et al., 2001). Ke stanovení prevalence onemocnění jsou proto zajisté nutné další studie.

#### ***1.4 Rizikové faktory vzniku poruch příjmu potravy a specificky psychogenního přejídání.***

Když mluvíme o rizikových faktorech a možnosti jejich ovlivnění v primární, či sekundární prevenci, je vhodné je rozdělit na trvalé a proměnlivé. Trvalé rizikové faktory jsou charakterizovány tím, že je není možné změnit žádným preventivním, či terapeutickým zásahem, zatímco proměnlivé znaky mají schopnost se měnit buď spontánně (například časem, tj. odezněním rizikového věkového období), nebo cílenou intervencí.

Hlavní trvalý rizikový faktor pro vznik poruchy příjmu potravy je ženské pohlaví (Papežová H et al., 2018). Například u psychogenního přejídání jde o rozdíl prevalence výskytu onemocnění 3,5 % nemocných žen a 2,0 % mužů (Smink FR et al., 2012). Jako další trvalý rizikový faktor se nabízí etnický původ. Zejména mentální anorexie (MA) byla dlouho považována za nemoc „bílých“ dívek. Naproti tomu, výskyt psychogenního přejídání byl v USA častější u dívek afroamerického původu (Striegel-Moore a kol., 2000). Proběhlé výzkumy však naznačují, že etnická příslušnost v riziku onemocnění PPP už roli nehraje (Shaw H et al., 2004).

Mezi proměnlivé rizikové faktory můžeme zařadit věk, osobnostní rysy (impulzivita, perfekcionismus), psychopatologii a negativní emocionalitu (obsedantně kompulzivní porucha (OCD), depresivní syndrom, závislosti), nepříznivé životní události a jejich zvládání, sexuální zneužívání, zážitky odloučení a nutnost přizpůsobit se jiné kultuře, riziková prostředí, BMI a nespokojenost s vlastním tělem, s tím související držení diet a tzv. kult štíhlosti (Papežová H et al., 2018). Z vyjmenovaných je nutné vyčlenit ty, které spíš souvisí s purgativním chováním a přejídáním a ty, které jsou charakteristické pro MA. Vzhledem k tématu disertační práce se budeme zabývat zejména první skupinou rizikových faktorů.

Rizikovým věkem pro vznik mentální bulimie a psychogenního přejídání je mladá dospělost a pozdní adolescence (Papežová H et al., 2018, Stice E et al., 2013), tedy pozdější věk než u mentální anorexie. K dalším rizikovým faktorům patří impulzivita

v chování, sklon k depresivnímu prožívání, ale i snaha o perfekcionismus. Podobně jako u MA jako významný rizikový faktor působí držení diet, ale u PP po období restrikce potravy dochází ke kompenzatornímu chování, které je charakterizováno přejídáním (Keys A et al., 1950). U dívek je často popisováno nízké sebevědomí a sebehodnocení, které může souviset s negativním komentářem směrem k jejich hmotnosti či vzhledu ze strany alespoň jednoho z rodičů v období dětství, jak prokázala studie Allena a kolektivu (Allen K et al., 2014). Objektivní nadváha ale v této studii nepredikovala patologické jídelní chování v budoucnosti (Allen K et al., 2014). Z toho vyplývá, že rodičovské povzbuzování ke snížení hmotnosti může vést k zvýšenému zaujetí hmotností a tvarem postavy v adolescenci a dospělosti. Naproti tomu další současná studie tělesnou hmotnost jako rizikový faktor uvádí. Kromě ní dále zmiňuje nízké sebevědomí a nespokojenost s vlastním tělem a depresivní prožívání (Goldsmidt AB et al., 2016).

Pokud mluvíme o nízkém sebevědomí, nespokojenosti s postavou a držení diet, je nutné jako rizikový faktor zdůraznit kult štíhlosti. Jak uvádí Papežová a kol., je velice těžké zkoncipovat studii, která by tento rizikový faktor prozkoumala, protože v západní společnosti chybí kontrolní skupina dívek (vyjma např. Amišské komunity v USA), která by nebyla vystavena všude přítomnému tlaku médií. Musíme vzít v úvahu tlak reklamního, oděvního či modelingového průmyslu (Papežová H et al., 2018). V neposlední řadě jsou v současné době děti, adolescenti a mladí dospělí vystavováni neustálému srovnávání na sociálních sítích. Dopad těchto novodobých komunikačních prostředků ještě není dostatečně prozkoumán. Z klinické praxe známe případy, kdy se dívky prostřednictvím facebookových, či instagramových účtů navzájem podporují ve své hubenosti a schopnosti vydržet nejíst. Naopak jsou známé i výjimky, kdy se vyléčené pacientky snaží dokumentovat reálně zdravý životní styl zahrnující tematiku mimo oblast stravování. Svět instagramu je rychle se rozvíjející prostor, který jde jen stěží regulovat. Na běžném mobilním telefonu lze fotografii upravit k nepoznání proti realitě, a tak vzniklá virtuální skutečnost pak ovlivňuje další odběratele a „followery“ (Holland G., Tiggemann M., 2016).

### ***1.5 Prevence poruch příjmu potravy***

Prevenici můžeme obecně rozdělit na primordiální, primární, sekundární a terciární. Primordiální prevence znamená zabránění vzniku rizikových faktorů pro vznik onemocnění. V případě poruch příjmu potravy by to bylo zejména omezení kultu štíhlosti a „zdravého“ životního stylu, ovlivnění reklamního, módního, či oděvního průmyslu. Na rozhraní primordiální a primární prevence pak stojí ovlivnění vývoje sebevědomí u mladých dívek či chlapců, edukace veřejnosti o nesmyslnosti a nepravdivosti četných reklamních sdělení či výchova k zodpovědnému užívání sociálních sítí.

Primární prevence tedy zahrnuje záchyt skupin ohrožených onemocněním a předcházení rozvoje onemocnění na základě již existujících rizik. Když se budeme přidržovat rizikových faktorů, kterými jsme se zabývali v předchozí kapitole, zde by šlo zejména o psychoterapii OCD, depresi, osobnostních predispozic k PPP jako impulzivita, či perfekcionismus a o terapeutické zpracování sexuálního zneužití. Důležitá může být i terapeutická podpora v obdobích zvládání separace od rodiny nebo akulturace. Neméně důležitou roli v primární prevenci hraje edukace rodin, ale i pedagogů a trénerů, kteří mají v kritickém období vývoje adolescentů vliv na rozvoj jejich sebevědomí a pozitivního sebehodnocení.

Sekundární prevence je charakterizovaná časným záchytem onemocnění v preklinické, resp. časně klinické formě, což umožňuje většinou lepší možnost léčby a také nadějnější prognózu. I zde hraje významnou roli edukace rodičovsko-pedagogické základny, ale i samotných rizikových skupin. Je nutné aby rizikové skupiny věděli o možnosti výskytu PPP v jejich okolí, ale zejména o možnostech jejich léčby a o existence organizací, kde se problematikou zabývají a kde můžou přijít požádat o pomoc.

Poslední úroveň prevence je terciární. Zde se již setkáváme s rozvinutým onemocněním. Účelem terciární prevence je předcházení chronifikaci a relapsům onemocnění a zmírnění následků onemocnění, co zabezpečuje odborná péče (Papežová

a kol., 2018). Dle našich znalostí se terapií PPP zabývají v České republice 3 klinická specializovaná pracoviště (Psychiatrická klinika VFN a 1.LF UK, Psychiatrická klinika Fakultní nemocnice Brno a Dětská psychiatrická klinika 2.LF UK a FN Motol) a Psychiatrická nemocnice Havlíčkův Brod. Na dalších pracovištích jsou pacienti stále častěji hospitaizováni mimo specializované programy.

Závěrem kapitoly uvádíme studii z roku 2012, která porovnávala účinnost preventivních programů na 23 středních školách v Německu. Výsledky studie korelují s předchozími výsledky. Po ukončení programu s měsíčním a půlročním sledováním, autoři hodnotili změny ve znalostech a racionální schopnosti zhodnocení PPP a ve výskytu rizikových faktorů PPP a samotného onemocnění. Výsledkem bylo lepší proškolení skupiny adolescentů, kteří prošli preventivním programem, avšak na rizikové faktory neměl preventivní program žádný efekt. Ve skupině mladších dětí měl dokonce negativní efekt (Gumz A et al., 2017).

Vhodné preventivní programy se proto ještě nadále hledají a neustále se rychle rozvíjejí. Jejich účinnost by měla být vždy ověřována výzkumem. Rozvoj programů by měl být více interdisciplinární. Měl by spojovat metodiky prevence, do kterých patří jak pedagogové (učitelé, trenéři..), tak lékaři (pediatři, praktičtí lékaři, psychiatři) a psychologové. Měl by využívat zařazení do již existujících programů pro metodiky prevence v jiných oblastech (alkohol, drogy, šikana, patologické hráčství). Současné preventivní programy dle doporučení WHO (World Health Organization – Světová zdravotnická organizace) mají být zaměřeny spíše na podporu duševního zdraví než na universální prevenci či prevenci jednotlivých projevů rizikového chování (Papežová H, 2017).

### ***1.6 Prognóza poruch příjmu potravy***

Při snaze o vyhledání údajů o prognóze psychogenního přejídání jsme byli bohužel málo úspěšní. Pravděpodobnou příčinou je pouze krátké období od zavedení definice

diagnózy do klasifikačního systému, a tedy nedostatek času k uskutečnění longitudinálních studií, které by mohly dané výsledky posoudit. Proto se zde budeme věnovat obecné prognóze poruchy příjmu potravy.

Krch uvádí, že v případě poruch příjmu potravy jde o velice heterogenní skupinu onemocnění, proto tomu odpovídají i často rozporuplné výsledky studií. Pokud budeme mluvit o prognóze mentální anorexie, dle dostupných dat 11-50% anorektiček dojde k úplnému uzdravení, k výraznému zlepšení dospěje 20-77% nemocných a cca 20% chronifikuje (Krch D et al., 2005). Mentální anorexi má vyšší mortalitu, než jiné závažné duševní nemoci a to až 5,86 %. Prognóza mentální bulimie je pro nemocné příznivější. Zde je uváděná úmrtnost nejvíce 1,93 % (Papežová H et al., 2018). Avšak i mentální bulimie je dlouhodobé a chronifikující onemocnění. Podle některých studií jen 50% případů dojde k úplnému a trvalému uzdravení. Publikovaná data uvádějí relaps onemocnění až u 30-40% pacientů po 6-8 měsíčním sledování. Přičemž nejvyšší riziko relapsu je právě v prvních 6 měsících po ukončení léčby (Krch D et al., 2005). V literatuře se objevují také první práce zabývající se prognózou a průběhem psychogenního přejídání. Studie Fichtera a Quadfliega, r. 2008, prokázala, že je mortalita psychogenního přejídání srovnatelná s mortalitou mentální bulimie (Papežová H et al., 2018).

### ***1.7 Psychogenní přejídání a obezita***

Prevalence obezity je ve všech průmyslových zemích na vzestupu a blíží se k bodu globální epidemie (World Health Organization, 1998). Dle publikace Matoulka a kol. z roku 2010 je počet obézních lidí v České republice na vzestupu. Obezitou trpí 23 % české populace a dalších 34 % trpí nadváhou (Matoulek M et al., 2010). Obezita zvyšuje riziko civilizačních onemocnění jako je hypertenze, dyslipidémie či diabetes mellitus 2. typu (Flegat KM et al., 2002). Vzhledem k její neustále se zvyšující prevalenci a souvislosti s civilizačními onemocněními se vynořuje čím dál víc studií, které se zabývají jejími příčinami a možnostmi léčby.

Souvislost psychogenního přejídání a obezity je zřejmá již z charakteru onemocnění, kdy pacienti jsou schopni zkonsumovat jen během jednoho záchvatu přejídání až 2,5 násobek doporučeného denního kalorického příjmu (Peterson CB et al., 2012). Dle MKN-10 je obezita dokonce jedním z diagnostických kritérií (MKN 10, 2008). Studie Kesslera a kol. z roku 2013 uvádí, že až 63 % nemocných s PP trpí nadváhou nebo obezitou (Kessler RC et al. 2013). Výsledky recentních studií se však v počtu obézních pacientů liší. Například Stice a kol. neprokázali signifikantně vyšší BMI (body mass index) u probandů s PP proti zdravé kontrole (Stice E et al., 2013). Každopádně, komorbidní obezita zhoršuje compliance pacientů v terapii PP a posiluje nadměrný zájem pacientů věnovaný tělu a tělesné hmotnosti (Papežová H, 2010). Obtížnější možnosti terapeutického zásahu a vyšší riziko dalších somatických komplikací (hypertenze, ateroskleróza, DM 2. typu) zvyšuje mortalitu pacientů s PP (Smink FR et al., 2012).

Dle našich zkušeností však pacienti s PP a komorbidní obezitou vyhledávají odbornou pomoc častěji než pacienti s normální hmotností a obezita se u nich objevuje v rannějším věku. Motivem k léčbě tedy není primárně duševní nemoc, ale zejména touha zhubnout. Epidemiologické studie ukázaly, že mezi účastníky redukčních programů je 18-46 % jedinců s problémy se záchvatovitým přejídáním (Papežová H et al., 2018), na rozdíl od četnosti PP v běžné populaci, která dosahuje 0,7-7,8 % (Filipova AA, Stoffel CL, 2016, Mustelin L et al., 2015). V tomto případě naopak může být obezita považována dokonce za protektivní faktor, protože zvyšuje pravděpodobnost záchytu a terapie pacientů s PP.

### ***1.8 Současné možnosti léčby PP***

Psychogenní přejídání je spojeno s pocity studu, znechucení nad sebou samým a vlastním jídelním chováním. Pacienti často konzumují jídlo o samotě, vyhýbají se společenským událostem, kde se jídlo podává včetně společných večeří. Pocity studu jim často brání přiznat si své onemocnění a vyhledat pomoc. Postižený jedinec tají



nemoc před nejbližšími, kteří by je mohli v boji s nemocí podpořit nebo přivést k odborníkovi. Dochází k oddalování léčby o roky, což výrazně snižuje úspěšnost terapie. Ze zkušeností vyplývá, že pravidelně i po zahájení terapie pacienti udávají před terapeutem menší množství potravy, než ve skutečnosti zkonsumovali.

Terapie je dostupná ambulantně nebo při hospitalizaci. Výhoda léčby na lůžku spočívá v možnosti kontroly množství jídla, které pacient konzumuje a dovoluje upravit původně chaotický jídelní režim nemocného. Po ukončení hospitalizace nezřídka dochází téměř k okamžitému relapsu, protože dodržování stravovacího režimu na psychiatrickém oddělení se výrazně liší od toho v domácím prostředí (Fairburn ChG, 1995).

V současnosti se k léčbě PP používají psychofarmaka, psychoterapie nebo svépomocná terapie ev. jejich kombinace (Tab. č. 2).

Nejčastěji používanou skupinou léků jsou antidepresiva ze skupiny SSRI (selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu). Jejich použití vychází z poznatku narušené serotoninergní a noradrenergní neurotransmise u jedinců trpících poruchami příjmu potravy (McElroy SL et al., 2012, Papežová H et al., 2018, Ramaccotti CE et al., 2013) Účinnost byla prokázána u fluoxetinu (Theiner P, 2011). Mezi zkoušenými léky jsou i další preparáty ze skupiny SSRI, jako sertralin a citalopram. Lze zmínit i studie zkoumající účinek imipraminu, či venlafaxinu. Obecně vychází dobrý efekt při krátkodobém sledování na snížení frekvence přejídání, ale dlouhodobě jsou výsledky neprůkazné. Také nedochází k dlouhodobému snížení hmotnosti pacientů. Ve studiích jsou patrné časté přerušování léčby a silný placebo efekt (Papežová H et al., 2018).

Dále lze uvést aplikaci stabilizátorů nálady (topiramát), které jsou prospěšné zejména v terapii komorbidních psychických onemocnění. Efekt topiramátu byl v studiích prokázán na snížení hmotnosti a frekvenci přejídání, zároveň však působil významné nežádoucí účinky (Papežová H et al., 2018).

Jinou možností je využití tzv. anorektik, ke kterým náleží orlistat, nebo sibutramin, a která svým působením snižují chuť k jídlu. Sibutramin byl však stažen z trhu pro vysoký výskyt kardiovaskulárních příhod u obézních pacientů. Výsledky studií zabývající se účinkem orlistatu jsou nekonzistentní. Obecně lze konstatovat jeho účinek na snížení hmotnosti, ale nedostatečný efekt na psychologickou část problematiky PP (McElroy SL et al., 2012, Papežová H et al., 2018).

K psychofarmakům, které se zkoušejí v terapii PP, patří i naltrexon (vychází z poznatku, že PP vykazuje mechanismy návykového chování), atomoxetin, duloxetinu, či lisdexamifetamin mesylát (Papežová H et al., 2018).

Souhrn testované medikace přinášíme v tabulce č. 3.

K nejúspěšnějším formám psychoterapie patří kognitivně behaviorální terapie (KBT). Efekt psychoterapie spočívá v redukci celkového počtu záchvatů přejídání a počtu dní provázených epizodami přejedení (Fisher S et al., 2014, Ramaccotti CE et al., 2013). Kognitivní část terapie se zaměřuje na změnu extrémního zaujetí tělesnými proporcemi a váhou, na perfekcionismus a myšlení typu všechno-nebo-nic, zatímco behaviorální část na změnu jídelního chování (Hudson JI et al., 2007).

Mezi další psychoterapeutické metody využívané k terapii PP patří interpersonální nebo vícerodinná terapie (Fisher S et al., 2014, Jenkins PE et al., 2014, Tomanová J. Papežová H, 2006).

V přehledu současných metod terapie psychogenního přejídání nesmíme opomenout velké množství publikací obsahujících svépomocné návody. Jako příklady lze uvést publikace: H. Papežová: „Začarovaný kruh: anorexie, bulimie a psychogenní přejídání a cesty ven?“ (Papežová H., 2013), C.M. Bulik: „Runaway eating“ (Bulik CM, Taylor M, 2005), nebo Ch.G. Fairburn „Overcoming binge eating“ (Fairburn ChG, 1995). Vzhledem k podstatě onemocnění, kde velkou část psychopatologie tvoří pocity studu, utajování onemocnění a pocity selhání bránící pacientům vyhledat odbornou pomoc (Trace SE et al., 2012), jde o důležitou a pacienty často využívanou možnost pomoci. V posledních letech je mnoho podobných intervencí ve světě dostupných online.

V praxi jsou jednotlivé postupy úspěšně kombinovány. Některé postupy se alespoň částečně zaměřují na etiologii onemocnění (například KBT). V klinické praxi však převažuje symptomatická léčba (terapie anorektiky/antidepresivy). Hledání účinnější terapie psychogenního přejídání je nezbytné a v současnosti probíhá především v oblasti hledání neurobiologických korelátů jednotlivých symptomů psychogenního přejídání.

Tab. č. 2: Současné možnosti terapie psychogenního přejídání

<b>Možnosti terapie psychogenního přejídání</b>		
Farmakoterapie	Antidepresiva a jejich kombinace	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dobrá zkušenost s terapií bulimie</li> <li>- Terapie doprovázející depresivní symptomatiku, či generalizovanou úzkost</li> <li>- Abnormality v serotoninovém, noradrenergním a dopaminovém systému</li> </ul>
	Antiobesitika	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Snížení hmotnosti</li> <li>- Působení na bažení skrze vyvolání nechutenství</li> </ul>
	Antiepileptika-thymostabilizátory	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Souvislost s jinými onemocněními, které na jejich terapii dobře reagují (poruchy nálady, poruchy osobnosti...)</li> </ul>
Psychoterapie	Kognitivně-behaviorální terapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modifikace jídelních a pohybových zvyklostí člověka</li> <li>- Alternativní možnosti vyrovnávání se se situacemi, které indukují záchvat</li> </ul>
	Interpersonální terapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soustředí se na osobní vztahy</li> <li>- Důraz na: ztrátu, spory, životní změny a izolovanost/osamělost</li> </ul>
Svépomocná terapie a manuály		<ul style="list-style-type: none"> <li>- „Začarovaný kruh: anorexie, bulimie a psychogenní přejídání a cesty ven?“</li> <li>- „Runaway eating“</li> <li>- „Overcoming Binge Eating“</li> </ul>

Tab. č. 3: Medikace u psychogenního přejídání ověřená nejméně jednou randomizovanou placebem kontrolovanou studií (RCT) (Papežová a kol., 2018, str. 518)

<b>Medikace</b>	<b>Klinický účinek RCT</b>	<b>(n)</b>
<b>Tricyklická antidepressiva</b>		
imipramin	PP symptomy a redukce váhy + nutriční poradenství vs. placebo a nutriční poradenství	1
desipramin	Ne větší redukce PP symptomů nebo hmotnosti v kombinaci s KBT a behaviorálním zaměřením na snížení	1
<b>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)</b>		
fluoxetin	Nekonzistentní redukce záchvatů přejídání a zlepšení kontroly hmotnosti vs. placebo	2
	Menší redukce PP symptomů, ale ne menší redukce hmotnosti vs. fluoxetin + KBT	1
citalopram	Redukce záchvatů přejídání a zlepšení kontroly hmotnosti vs. placebo	1
sertralin	Redukce záchvatů přejídání a zlepšení kontroly hmotnosti vs. placebo	1
fluvoxamin	Nekonzistentní redukce záchvatů přejídání a zlepšení kontroly hmotnosti vs. placebo	2
escitalopram	Nesignifikantní redukce záchvatů přejídání, ale zlepšená kontrola hmotnosti vs. placebo	1
<b>Jiná medikace</b>		
atomoxetin	Redukce PP symptomů i hmotnosti vs. placebo	1
topiramát	Redukce PP symptomů i větší ztráta hmotnosti vs. placebo	2
kombinace s KBT	Redukce PP symptomů i větší snížení hmotnosti vs. pouze KBT	1
zonisamid	Redukce PP symptomů i větší ztráta hmotnosti vs. placebo	1
orlistat	Kombinace s behaviorální intervencí nebo řízenou self-help KBT	1
	Redukce PP symptomů i větší ztráta hmotnosti vs. placebo	2
silbutramin	Nezařazen pro nežádoucí účinky	
lisdexamfetamin mesylát	Redukce času stráveného záchvatovitým přejídáním	3
intranazální naloxon	Redukce času stráveného záchvatovitým přejídáním	1
duloxetin	Pozitivní efekt na PP a depresivní symptomy	1

## **2. Neurobiologický korelát bažení po jídle.**

Vzhledem k omezenému množství studií zabývajících se výzkumem PP z důvodu pouze nedávné specifikace diagnózy využíváme k charakterizaci mozkových struktur zodpovědných za psychopatologii onemocnění i studie zabývající se mentální bulimií. Podobnost onemocnění byla prokázána např. prací Beato-Fernandeze (Beato-Fernandez L et al., 2011).

V recentních letech se výzkum v oblasti poruch příjmu potravy soustředí na nalezení mozkových struktur a jejich dysfunkcí, které jsou zodpovědné za psychopatologii provázející tato onemocnění. Tyto výzkumy vedly k sestavení takzvaného „top down versus bottom up“ etiologického modelu PPP. V podstatě navrhují, že základní problematiku PPP vysvětluje narušená interakce na kognitivně („top down“) - emocionálním („bottom up“) rozhraní, kdy anorexie představuje onemocnění s excesivním zdůrazněním „top down“ regulace (Schmidt U, Campbell IC, 2013). Poruchy příjmu potravy mohou být výsledkem pervazivního deficitu seberegulačního systému (vertikálně – „top down“ – přiřazuje chuť životním cílům, hodnotám a dává jim význam). Při vzniku onemocnění jsou neutrální mozkové okruhy, které normálně zajišťují potravní signály nahrazeny okruhy patologickými. Původně neutrální signál (potrava) se postupně spojí s neadekvátním afektivním nábojem a/nebo kompulzivním chováním (Papežová H, 2015).

### ***2.1 Korové oblasti zodpovědné za neuropatologii PP***

Schopnost sebekontroly je obecně uložena ve frontálních oblastech mozku, které zahrnují prefrontální kůru (PFC) a různé podkorové struktury. Prefrontální kůra je oblast v mozku, která je považována za zodpovědnou zejména za exekutivní funkce, které kontrolují a regulují jiné schopnosti a chování. Exekutivní funkce jsou nevyhnutelné pro chování zaměřené na cíl. Zahrnují schopnost iniciovat a zastavit akci,

monitorovat a měnit chování, dle potřeby a plánovat budoucí chování, když se setkává s neznámým vzruchem. V rámci prefrontálního kortexu rozeznáváme různé oblasti, které jsou zodpovědné za specifické funkce. Mediální prefrontální kortex je zodpovědný za motivaci a iniciaci chování. Orbitofrontální kortex (OFC) je zodpovědný za schopnost rozhodování, seberegulaci a empatii. Dorsolaterální kortex zprostředkovává plánování, organizaci a regulaci. Zpracování podnětů vyvolaných jídlem je u bulimických pacientů doprovázen právě poklesem aktivity v laterální PFC (Joss AA et al., 2011), což je kmenová oblast pro kontrolu impulzů.

V posledních letech přibývá důkazů o tom, že patologické jídelní chování souvisí s dysfunkcí prefrontálního kortexu. Studie z roku 2010 dokazuje sníženou funkci prefrontálního kortexu u obézních pacientů s PP proti kontrolní skupině. 180 obézních dospělých vyplňovalo dotazníky zaměřené k hodnocení jejich prefrontálních schopností jako apatie, disinhibice, exekutivní funkce. Skupina byla rozdělena na obézní pacienty s psychogenním přejídáním a na ty bez poruchy příjmu potravy. Skupina probandů s komorbidním PP dosáhla nižší skóre v testech na hodnocení funkcí PFC (Boeka AG, Lokken KL, 2010). Další potvrzení přináší Hege a kol. v roce 2014, který specifikuje, že u pacientů s PP dochází ke snížené aktivitě pravého PFC (Hege MA et al., 2014).

Hare a kol. r 2009 publikoval studii, v které za pomoci fMRI (funkční magnetická rezonance) pozoroval činnost dorsolaterálního (DLPFC) a ventromediální PFC (vmPFC) u zdravých jedinců, kteří sami sebe charakterizovali jako „věčné dietáře“. Účastníci studie (n=37) si měli vybrat jídlo buď pouze na základě preferované chutě, nebo měli do rozhodnutí zahrnout i vliv jídla na zdraví. Dobrovolníci si mohli vybrat, jestli se zařadí do skupiny „sebekontrolujících“, kteří volili jídlo i podle vlivu na zdraví, nebo „nekontrolujících se“, kteří si mohli vybrat i jídlo nezdravé, pokud na něj měli chuť. Výsledkem studie byly odpovědi na dvě otázky behaviorální neurovědy. Za prvé, problém se sebeovládáním se stupňuje v momentu, kdy vmPFC musí k vypočtení cílové hodnoty integrovat rozmanité exogenní faktory. V momentu, kdy do rozhodovací rovnice vstupují dlouhodobé cíle, jako je například zachování zdraví, je k regulaci činnosti vmPCF nutná aktivita DLPFC. Za druhé, schopnost jedince úspěšně

sebekontroly závisí na rozsahu možnosti modulace vmPFC pomocí levého DLPFC. Výsledky této studie potvrzují roli levého DLPFC v kognitivní kontrole, tj. v posílení kognitivně relevantních úkonů a potlačení těch irelevantních (Hare TA et al., 2009).

Jak již bylo zmíněno výše, OFC je zodpovědný za schopnost rozhodování, seberegulaci a empatii. Ve studii Schienla a kol. byla prokázána jeho hyperaktivita jako odpověď na zvýšenou tendenci nemocných k očekávání odměny (specificky pro onemocnění ve formě jídla) (Schienle A et al., 2009). Zároveň ohnisková ztráta šedé kůry mozkové v oblasti anteriorního OFC způsobuje hyperfagii pozorovanou u frontotemporální lobární degenerace. Taky atrofie dráhy OFC-insula-striatum je asociována s PP. Roli OFC můžeme tedy označit jako kontrolní centrum, které odpovídá na zvýšenou potřebu látky (potravy) k uspokojení centra pro odměnu u PP. Při bažení dochází k zvýšené potřebě aktivity OFC, která u PP není možná, pro jeho atrofii (Schienle A et al., 2009).

Další mozkovou strukturou, která se jeví jako zodpovědná za patologické stravovací chování u pacientů s PP, je přední část gyrus cinguli (anterior cingulate cortex, ACC). ACC je zodpovědný za zpětnou regulaci prefrontálního kortexu, který zároveň sleduje a detekuje chyby nebo konfliktní situace (Botvinick MM et al., 2004). ACC také může předpovědět pravděpodobnost konfliktu a připravit (Fassbender C et al., 2006) a předvídat (Quintana J et al., 2004) nadcházející reakce strategickým přidělením pozorovacích procesů, aby se usnadnilo provedení akce. ACC je určen k tomu, aby přímo uskutečnil výběr kontrolních mechanismů a způsob odpovědi, díky jeho hustým projekcím do motorických oblastí (Paus T, 2001).

Výše zmíněná fakta podporují další nepřímé důkazy. U zdravých lidí je hlad spojován se zvýšenou aktivitou ACC. Dysfunkce ACC může být zodpovědná za nedostatek kontroly v případě příjmu potravy. Dále s ním můžeme spojovat symptomy provázející PP jako je špatná nálada, narušené vnímání vlastního těla a impulzivita. (Peñas-Lledo E, 2005) Nakonec s dysfunkcí ACC můžeme spojovat obecnou zranitelnost, která zvyšuje riziko vzniku poruchy příjmu potravy (Eddy KT et al., 2002).



Z uvedeného vyplývá, že narušenou činností ACC dochází k nedostatečné regulaci prefrontálního kortexu, což vede k deficitní schopnosti modulace kognitivní kontroly a schopnosti jí implementovat do činnosti. Tedy nedostatečná činnost ACC znemožňuje nemocnému uspokojivě a efektivně řešit situace, kdy se pacient dostává do kognitivního konfliktu (vzít si nezdravé jídlo, protože po něm bažím a nevzít si ho, protože způsobuje moji obezitu) (Peñas-Lledo E et al., 2007). K názornému vysvětlení využiju výstižný argument zmíněný ve stejné studii. V dnešní době je západní člověk vystavován neustálému pokušení chutným jídlem (reklamy, rozložení potravin v supermarketech, strategické umístění občerstvení a pekáren v obchodních centrech či specificky pro Prahu v metru..). A tudíž se denně dostává do konfliktních kognitivních situací. Narušená funkce ACC v takovém případě pro něj znamená velké riziko vzniku patologického jídelního chování, ve smyslu psychogenního přejídání, respektive mentální bulimie (Peñas-Lledo E et al., 2007).

## ***2.2 Podkorová centra zodpovědná za neuropatologii PP***

Výzkum zaměřující se na osobnostní variabilitu, která souvisí s bulimickým typem patologického stravovacího chování, identifikoval jako nejčastější příčinu vzniku PP impulzivitu (Steiger, 2010). Nedávná meta-analýza porovnávala různé dimenze impulzivity a jejich souvislost s bulimickými symptomy. Negativní urgence (tendence reagovat impulzivně v stresujících situacích) byla dimenzí, která prokazovala nejsilnější vazbu k bulimickému chování (Fisher S et al., 2008). Impulzivita je charakterizovaná zvýšenou citlivostí k odměně a sníženou schopností inhibiční kontroly (Bechara A, 2005). Studie zaměřené na výzkum odměny formou jídla u nemocných s MB prokázala sníženou responsibilitu mozkových struktur na chutné jídlo u těchto pacientů. Tato dysfunkce může být kompenzována právě přejídáním. To znamená, že pacienti trpící MB, resp. PP, potřebují oproti zdravým jedincům přijmout větší množství jídla, aby došlo k stimulaci systému odměny v ekvivalentním rozsahu. Špatná nálada u popsáných pacientů byla pozitivně asociována s aktivitou bazálních ganglií, striata a pallida, tj.

struktur působících na zvýšenou potřebu stimulace centra odměny (Bohon C, Stice E, 2012).

Zapojení bazálních ganglií do neuropatologie studovala i výzkumná skupina kolem Wangu. Posuzovali účast dopaminových drah do motivace pro konzumaci potravy u pacientů s PP. U 10 obézních přejídačů a 8 obézních subjektů bez diagnózy PP byl proveden PET (pozitronová emisní tomografie) sken za využití [<sup>11</sup>C] raclopidu (selektivní antagonist dopaminu D2 / D3) k posouzení změn dostupnosti dopaminu v striatu. Změny extracelulárního dopaminu v striatu byly hodnoceny u subjektů po období potravinové deprivace po podání placebo, resp. metylfenidátu, který blokuje zpětné vychytávání dopaminu a tím zvyšuje jeho extracelulární koncentraci. Reakcí pacientů s psychogenním přejídáním po podání metylfenidátu na stimulaci jídlem byla zvýšená koncentrace dopaminu v nucleus caudatus a v putamen, zatímco u obézních pacientů bez poruchy příjmu potravy ke změně koncentrace dopaminu nedošlo. Výsledky této studie dokazují souvislost dopaminové neurotransmise v nucleus caudatus s neurobiologií PP (Wang GJ et al., 2011).

Souhrnná studie z roku 2015, D. Val-Lailleta a kol. potvrzuje roli striata a dopaminových drah v neuropatologii PP. Narušenou činností bazálních ganglií, dochází k nedostatečné odpovědi na odměnu a tím k potřebě větší stimulace (větší odměny) k dosažení adekvátní odpovědi (Val-Lailleta D et al., 2015). Otázkou zůstává, jestli jde primárně o změny v bazálních gangliích, které vyvolávají větší impulzivitu u pacientů s PP, nebo patologické stravovací chování způsobí poškození zmíněných mozkových struktur. Studie Stice a kol. z roku 2011 popisuje u štíhlých dětí s vyšším rizikem rozvoje obezity pro genetickou zátěž ve formě obézních rodičů spíše zvýšenou než sníženou schopnost mozkových center reagovat na odměnu, to dokazuje že patologické chování předchází změnám v mozku (Stice E et al., 2011). Jde však o ojedinělou studii a k vytvoření závěru bude potřeba ještě dalšího výzkumu.

### ***2.3 Neurobiologická podobnost PP a závislosti***

Společným jmenovatelem pro psychogenní přejídání a závislost je bažení - craving (Wang GJ et al., 2004). Bažení je charakterizováno jako neodolatelná touha po konzumaci látky. Studie využívající zobrazení pomocí PET scanu prokázaly, že jak pacienti trpící obezitou, tak i ti závislí na drogách, mají sníženou hladinu dopaminových D2 receptorů (Wang GJ et al., 2004, Wang GJ et al., 2011).

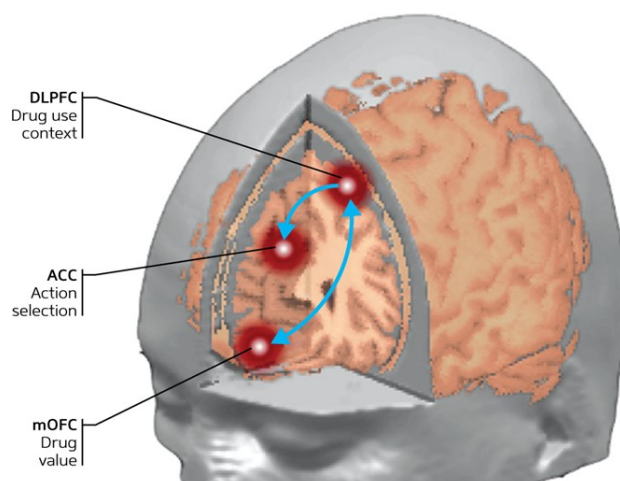
Souhrnná publikace z roku 2014 dále potvrdila, že MB a závislost na drogách má na neurobiologické úrovni více společných znaků než rozdílů. Specificky její výsledky indikují, že dopaminergní systém, glutaminergní signalizace, opiodní systém a korová aktivita hrají podobnou roli. Zejména pokud jde o přejídání jídly bohatými na cukr. Historie střídání přejídání a sacharidové deprivace vede k snížení úrovně dopaminových receptorů v nucleus accumbens, stejně jako podobné chování u látkové závislosti. Předběžná data naznačují, že glutamatergní adaptace v nucleus accumbens, po anamnéze záchvatů přejídání, připravuje postsynaptické neurony v oblasti k silnější odpovědi na signály spojené s chutným jídlem (Hadad NA, Knackstedt LA, 2014).

### ***2.4 Neuropatologie psychogenního přejídání – souhrn***

Velice zjednodušeně lze říct, že u psychogenního přejídání dochází k hyperaktivitě bazálních ganglií, ACC a OFC a k nedostatečné inhibici DLPFC. Zatímco podkorové struktury nesou zodpovědnost zejména za impulzivitu v chování a samotné bažení po jídle, které lze vysvětlit sníženou schopností adekvátní odpovědi na odměnu jídlem, korové oblasti nesou zodpovědnost za nedostatečnou regulaci impulzů a neschopnost integrovat dlouhodobé, tzv. vyšší cíle (jako následek na zdraví) do rozhodovacího procesu. Jako nadřazená korová struktura se jeví levý DLPFC (Hare TA et al., 2009). Z uvedeného vyplývá, že posílením aktivity DLPFC lze díky jeho regulační schopnosti vůči podřízeným korovým a podkorovým oblastem upravit jejich činnost. Tohoto poznatku využívají výzkumy zabývající se možnostmi ovlivnění patologického jídelního

chování u poruch příjmu potravy pomocí neinvazivních neurostimulačních metod jako jsou repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) nebo transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) (obr. 1).

Obr. 1: Schéma souvislosti DLPFC, ACC a OFC v neuropatologii PP



<http://www.riken.jp>

### **3. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace**

#### ***3.1 Charakteristika a historie metody***

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazní stimulační metoda, při které jsou stimulovány neurony mozkové kůry, s využitím principu magnetické indukce. Prvním, kdo objevil, že přechodem elektrického proudu přes cívku dochází ke vzniku magnetického pole, byl Michael Faraday v roce 1881. Od té doby se snaží medicína využít tohoto poznatku. První moderní přístroj magnetické stimulace byl však představen až roku 1985 (více než 100 let po objevu fenoménu) Anthony Barkerem (Barker AT et al, 1985). Přechodem elektrického proudu v cívce přístroje dochází ke vzniku silného magnetického pole, které má schopnost působit změnu polarity buněčného membránového potenciálu. Oscilací elektro-magnetického pole dochází ve tkáni k indukci slabých proudů, které vyvolají změnu aktivity nervových sítí. Hloubka přímého průniku stimulace se odhaduje do 1,5 až 3 cm pod povrch lebky. Využitím spojení nervových sítí má však TMS schopnost ovlivnit i vzdálenější mozkové struktury. TMS stimulaci lze použít jak ve formě jednorázového pulzu, tak v repetitivním modu, kdy repetitivní model je používán častěji pro prokázaný dlouhodobý účinek vyvolaných změn způsobených dlouhotrvající depresí (LTD - long-term depression) respektive dlouhodobou potenciací (LTP – long-term potentiation) na neuronálních synapsích (Durmaz O, Ates MA, 2013). Stimulační metoda využívající repetitivní model stimulace je nazývána repetitivní transkraniální magnetická stimulace.

Existuje několik teorií mechanismu účinku rTMS. Mezi hlavní, které účinek rTMS vysvětlují, patří neuromodulace, neuroplasticita, modulace v sekreci endogenního dopaminu a některých neurotrofických faktorů jako je BDNF (brain-derived neurotrophic factor) a modifikace serotoninergních a dopaminergních receptorů. (Baeken C et al., 2011, Gersner R et al., 2011, Müller MB et al., 2000, Pell GS et al., 2011)

Jak již bylo zmíněno výše, rTMS má schopnost aktivovat (potenciace) nebo inhibovat (deprese) aktivitu neuronů. Tato schopnost závisí na frekvenci oscilace

magnetického pole cívky. Pokud je frekvence oscilace nižší než 1 Hz, dochází k inhibičnímu efektu na transmembránový neuronální potenciál a mluvíme o nízkofrekvenční rTMS (low frequency-rTMS: LF-rTMS). Vysoko frekvenční rTMS (high frequency-rTMS: HF-rTMS), s frekvencí oscilace vyšší než 1 Hz, má naopak potenciál zvyšovat neuronální excitabilitu oblastí pod cívkou. Nejčastěji používanými frekvencemi u HF-rTMS jsou 5, 10 a 20 Hz.

Dalším pohyblivým parametrem rTMS je intenzita použitého magnetického pole. Nastavení intenzity rTMS se obvykle odvíjí od stanovení minimálního/klidového motorického prahu (minimal/resting motor threshold –M/RMT). MMT se obvykle stanovuje za pomoci motorické odpovědi musculus abduktor policis brevis (muscl. ab. pol. brev.) na jednorázový pulz TMS. Posouváním cívky nad oblastí motorické kůry se pod vizuální kontrolou nalezne místo odpovědné za řízení pohybu muscl. ab. pol. brev. a postupně se snižuje intenzita magnetického pole do nejnižší hodnoty, která je ještě schopná vyvolat motorickou odpověď palce. MMT je pak definována jako minimální intenzita magnetického pole potřebná k adekvátní motorické odpovědi (min. 3/5 odpovědi z 5/10 pulzů). Motorická odpověď je kontrolována buď pouze vizuálně, nebo za pomoci elektromyografického zařízení, kdy nejnižší hodnota evokované odpovědi je 50uV (Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ, 2012).

Nejčastějším místem stimulace je DLPFC. K jeho stimulaci dochází jak u léčby deprese, tak úzkostné poruchy, ale i ve studiích zabývajících se poruchami příjmu potravy. Nejspolehlivější metodou zaměření DLPFC je využití neurovizuálních metod, jako je MRI (magnetická rezonance). Nejčastější metodou je však nepřímé zaměření. Umístění DLPFC se předpokládá 5 cm rostrálně od místa (5 cm anteriorně ve stejné parasagitální rovině), jako místo nejvyšší odpovědi na stimulaci muscl. ab. pol. brev.

Aplikace rTMS se většinou provádí vsedě, nebo v pololeže v pohodlném polohovatelném medicínském křesle. Cívka se přikládá na pokožku hlavy v uhlu 450 stupňů vůči středové sagitální rovině. Nejčastěji je používaná cívka ve tvaru ležaté osmičky, respektive motýlích křídel. Může být použita i kruhová cívka, u které je ale

popisována její nižší účinnost (Durmaz O, Ates MA, 2013). Dle značky použitého přístroje se mění poměr doby stimulace s tzv. mezi-intervalem. Během jedné stimulace dochází k vyslání 1000-2000 pulzů elektromagnetického pole. Přitom dochází k zahřívání cívky. Aby nedošlo k přehřátí přístroje, musí být mezi jednotlivými stimulačními zařazenými mezi-intervaly k jeho chlazení. Délka nutná k chlazení přístroje pak ovlivňuje celkovou délku potřebnou k stimulaci, která se standardně pohybuje mezi 15-30 min. Různé parametry stimulace budou popisovány níže.

### ***3.2 Nežádoucí účinky a kontraindikace***

Výhodou rTMS je její neinvazivnost. Lze ji provádět během hospitalizace i ambulantně, není potřebná anestezie ani sedace. Metoda je dobře snášená. Nežádoucí účinky jsou všeobecně považovány za přechodné a vyskytují se u 15-20 % pacientů (Bae EH et al., 2007, Slotema CW et al., 2010).

K nejčastějším přechodným nežádoucím účinkům patří bolest hlavy a nepříjemný pocit v místě stimulace. K terapii případně vzniklé bolesti hlavy postačují běžná analgetika jako ibuprofen, nebo paracetamol (Raboch J et al., 2012). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je potenciál rTMS vyvolat epileptický záchvat. Ohroženi jsou zejména jedinci s určitými predisponujícími faktory svědčícími o zvýšené paroxysmální pohotovosti nebo jedinci užívající léčbu snižující epileptický práh (Raboch J et al., 2012). Přestože je anamnéza epileptického záchvatu kontraindikací k podání rTMS, riziko vyvolání záchvatů HF-rTMS u epileptiků bylo stanoveno pouze na 1,4 % (Bae EH et al., 2007).

Kromě zmíněných nežádoucích účinků se ještě můžou objevovat přechodné změny sluchového prahu, vazodepresorická synkopa, záškuby obličeje, plačtivost, lokální zarudnutí a závrať. Nežádoucí účinky jsou častější u vysokofrekvenční rTMS (Slotema CW et al., 2010). Vliv na paměťové a rozpoznávací schopnosti (například řízení automobilu) je žádný nebo minimální. V souhrnné studii Wassermana je však

popisován mírný, přesto signifikantní pokles kognitivních schopností u subjektů stimulovaných frekvencí 20 Hz (Wasserman EM, 2000) Jako kazuistiky jsou ojediněle popisovány přesmyky depresivních pacientů do mánie, nebo vyvolání psychotických příznaků. Avšak není jasné, jestli šlo o přímý následek léčby rTMS nebo pouze o přirozený vývoj onemocnění, ke kterému by došlo i bez terapeutické intervence (Durmaz O, Ates MA, 2013).

V animálních studiích byla studována možnost strukturálních změn mozku působením rTMS. Ani nebezpečné hladiny intenzity rTMS a prodloužená expozice nevyvolala strukturální poškození mozku studovaných zvířat (Wasserman EM, 2000). Lze tedy konstatovat, že pokud minimalizujeme riziko vyvolání epileptického záchvatu, jde o velice bezpečnou a dobře snášenou terapeutickou metodu.

Další oblastí výzkumu je vliv rTMS na neuroendokrinní a imunitní systém. Byly popsány souvislosti rTMS s měřitelnými změnami v sérové koncentraci kortizolu, prolaktinu, BDNF (brain-derived neurotrophic factor), TSH (thyroid-stimulated hormon) (Gersner R et al., 2011, Rossi S et al., 2009). Existuje několik prací, které popisují změny v počtu lymfocytů, přičemž stimulace levé hemisféry působí zvýšení jejich hladiny, a naopak stimulace pravé hemisféry jejich snížení (Wassermann EM et al., 1998).

Absolutní kontraindikací použití rTMS je onemocnění epilepsií, nebo anamnestický údaj o epileptických křečích a případy zvýšeného rizika vyvolání epileptického paroxysmu jako je zvýšený intrakraniální tlak, tumor CNS, cerebrovaskulární onemocnění, resp. akutní kraniální trauma. Z důvodu působení elektromagnetického pole na feromagnetické látky je to i přítomnost kovového materiálu v kraniu, vyjma ústní dutiny (např. kochleární implantát), implantovaný peacemaker a léková pumpa. Relativní kontraindikací je těhotenství, i když nebyl prokázán nežádoucí účinek na plod a vzhledem k lokálnímu působení a dobré snášenlivosti lze spíše uvažovat o využití metody u těhotných žen (Kim DR et al., 2011). Další relativní kontraindikací jsou alkoholismus a závažné kardiální nebo metabolické onemocnění.



## 4. RTMS v terapii poruch příjmu potravy

I když aktuálně probíhá intenzivní výzkum na poli využití rTMS v terapii různých psychiatrických onemocnění, schválenou terapeutickou metodou je prozatím pouze pro léčbu endogenní deprese. FDA (Food and Drug Administration) schválila rTMS jako metodu druhé volby v léčbě endogenní deprese při neúčinnosti farmakoterapie v roce 2008. Dále se budeme zabývat možností využití metody v léčbě poruch příjmu potravy.

### 4.1 RTMS v terapii mentální anorexie

Pilotní studie zabývající se možností terapie mentální anorexie pomocí rTMS byla publikovaná roku 2013 F. Van den Eyndem. Sledovali změny symptomů po jednorázové aplikaci rTMS u 9 pacientek s mentální anorexií. Místem stimulace byl levý DLPFC. Protokol stimulace byl: frekvence 10 Hz, 110 % MMT, 1000 pulzů, v průběhu 20 min., 20 x po 5 sekundovém intervalu stimulace a 55 s mezi-interval. Efekt rTMS byl předpokládán následovně: 1. Dojde ke zlepšení seberegulace a snížení zaujetí jídlem a tělem, 2. Posílí se interocepce (zejména v oblasti pocitu přeplnění a tloušťky), 3. Nedojde k okamžitým změnám nálady, napětí a hladu, 4. Metoda bude bezpečná a dobře akceptovatelná, 5. Sníží se reaktivita na stres, tudíž dojde ke snížení hladiny kortizolu ve slinách. Studie prokázala efekt rTMS na zlepšení interocepce, došlo k zmírnění pocitů plnosti a tloušťky. Avšak efekt na komplexnější patologické vzorce chování jako potřeba restrikce potravy, či urgencye cvičit zůstal nezodpovězen. Dle předpokladů jednorázová stimulace nezpůsobila změnu nálady, tenze či hladu. Hladina kortizolu zůstala nezměněná. Studie potvrdila, že jde o dobře tolerovanou a bezpečnou metodu (Van den Eynde F et al., 2013).

Na předchozí publikaci navazuje studie z roku 2013 s hlavní autorkou J. McClelland. Jde o publikaci dvou kazuistik pacientek se závažnou mentální anorexií do té doby

nereagující na léčbu. Protokol stimulace byl obdobný jako u předcházející práce: frekvence 10 Hz, 1000 pulzů rozdělených do 20 intervalů po 5 vteřinách následovaných 55 vteřinovým mezi-intervalem, intenzita stimulace byla stanovena na 110 % MMT. Pacientky byly na rozdíl od předchozí studie stimulovány opakovaně k docílení dlouhotrvajícího efektu. V prvních dvou týdnech absolvovali 3 sezení týdně, následně byla frekvence zvýšena na 5 sezení týdně do celkového počtu 20 sezení. Cílem stimulace byl levý DLPFC. Pacientky byly sledovány během stimulace a pak s měsíčním odstupem. Vzhledem k tomu, že se jedná pouze o kazuistiky, změny v symptomatologii před stimulací a po ní nebyly statisticky zhodnoceny. U obou pacientek autorka popisuje zlepšení nálady a zmírnění úzkosti. Obě pacientky popisují lepší schopnost vypořádání se s emocemi, respektive s obtížnými situacemi. Pacientka A dále udává zlepšení schopnosti přistupovat k věcem racionálně a akceptovat je. U pacientky A došlo během terapie k zvýraznění purgativního chování, zatímco pacientka B popisuje zmírnění nutkání ke zvracení. U obou pacientek jsou změny jídelného chování minimální. Efekt na zlepšení nálady a zmírnění úzkosti přetrvával v obou případech i při pozorování po měsíci. Tato kazuistická studie potvrzuje výsledky publikace z roku 2008, kdy Kamolz referoval zlepšení stavu pacientky s mentální anorexií a komorbidní depresí po aplikaci rTMS (Kamolz a kol., 2008). V obou případech došlo k výraznému zlepšení nálady. Avšak efekt na specifické příznaky mentální anorexie (zaujatost jídlem a postavou, urgence k restrikcí, cvičení či purgativní chování) byl minimální (McClelland J et al., 2013).

Rozšířením studie z roku 2013 vznikla publikace v roce 2016 realizovaná stejným výzkumným týmem. Série kazuistik byla rozšířena o další 3 pacientky a délka sledování na 6 a na 12 měsíců. Výsledkem studie je potvrzení předchozího sdělení ve smyslu projasnění nálady, zmírnění úzkosti a posílení schopnosti vypořádání se s různými situacemi. U více než poloviny pacientek bylo také popsáno odeznění symptomatiky související přímo s poruchou příjmu potravy a byly, dle aktuálně platné klasifikace nemocí, považovány za „vyléčené“. I přes výrazné zlepšení tzv. kvalitativních symptomů (nálada, úzkost, jídelné chování), u sledovaných kvantitativních symptomů

(hmotnost) nebyla zaznamenána změna. BMI zůstalo před terapií i po šestiměsíčním sledování stejné (McClelland J et al., 2016a).

Vyvrcholením série výzkumu realizovaného týmem McClellandové je publikace v časopisu Plos One v roce 2016. Jde o randomizovanou, placebem kontrolovanou studii. Studie se účastnilo 49 subjektů s diagnózou mentální anorexie. Pacientky byly náhodně rozděleny do 2 skupin – stimulovány reálnou a shamovou cívkou rTMS. Opět šlo o jednorázovou stimulaci. Stimulační protokol byl obdobný jako u předchozích studií. Místem stimulace byl levý DLPFC – navigace byla prováděná na základě MRI, která předcházela stimulaci. Jako u předchozích studií byly sledovány změny v jídelním chování, v náladě a v hladině kortizolu v slinách. Zároveň byla sledována schopnost kognitivní kontroly. I když u pacientek stimulovaných reálnou cívkou došlo k výraznějšímu zlepšení anorektické symptomatiky, byl pozorován i placebo efekt. Shrnutím výsledků této studie lze nastínit několik závěrů. Za prvé, efekt reálné cívky rTMS proti kontrolní skupině je signifikantní. Dochází ke zlepšení na poli anorektické symptomatiky, zejména ve vnímání pocitů plnosti a tloušťky. Za druhé, zlepšení anorektické symptomatiky nesouvisí s projasněním nálady a zmírněním úzkosti. Při jednorázové stimulaci nedochází ke změnám zmíněných symptomů (úzkost, deprese). Na rozdíl od toho dlouhodobá stimulace právě úzkost a depresi u anorektických pacientek ovlivňuje (McClelland J et al., 2016a). Otázka souvislosti afektivní a anorektické symptomatiky a jejich reaktivity na rTMS tedy zůstává otevřená. Za třetí, rTMS pozitivně ovlivňuje schopnost kognitivní kontroly pacientů. (Tu sledovala studie pomocí použití úkolu soustředěného na kontrolu impulzivity, kdy zodpovědnou mozkovou strukturou byl temporální lalok. Pacientky si měly vybrat mezi menším obnosem peněz dostupným okamžitě a větším obnosem hotovosti dostupné po delší době. Přičemž výběr větší hotovosti po prodlení demonstroval lepší kontrolu impulzivního chování). Za čtvrté, nedochází k zvýšení hladiny kortizolu ve slinách. A na závěr lze konstatovat, že i u skupiny anorektických pacientek jde o metodu, která je dobře snášená a má minimální nežádoucí účinky, které nebrání dokončení jednorázové stimulace (McClelland J et al., 2016b).

Na základě slibných výsledků předchozích publikací, jsme na Psychiatrické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy (VFN a 1. LF UK) nabídli možnost léčby rTMS pacientce s chronifikovanou a na dosavadní léčbu rezistentní mentální anorexií, která komorbidně trpěla úzkostně-depresivní poruchou. Mentální anorexie se u ní vyvinula kolem 23 roku života a v 29 letech měla za sebou 4 roky neúspěšné léčby, během kterých byla 5x hospitalizovaná na Jednotce pro léčbu poruch příjmu potravy Psychiatrické kliniky VFN a 1.LF UK. Během 4. hospitalizace jí terapeutický tým navrhl léčbu rTMS, s kterou souhlasila. Protokol stimulace byl obdobný jako u studií zmíněných výše: cíl levý DLPFC, frekvence 10 Hz, intezita 100 % MMT, 1500 pulzů v 15 deset vteřinových intervalech s 107 s mezi-intirvaly, celkově 10 sezení ve 2 týdnech. Medikace během stimulace zůstávala konstantní na 5 mg olanzapinu a 15mg escitalopramu. Pacientka referovala, že metodu vnímá jako bolestivou, přesto se rozhodla proceduru dokončit. Na závěr stimulace subjektivně nevnímala změny v anorektické, ani úzkostně-depresivní symptomatice. BMI zůstávalo stejné na 12 kg/m<sup>2</sup> a výsledek Zungovy sebehodnotící škály deprese byl stejný (70 bodů) jako před stimulací. Pacientkou i terapeutickým týmem byla léčba rTMS zhodnocena jako neúspěšná. Záhy po dimisi následovala další hospitalizace pro přetrvávání obtíží. Úpravy hmotnosti a parciální remise onemocnění bylo u pacientky dosaženo až implantací PEG (perkutánní endoskopické gastrostomie) (Jaššová K et al., 2018).

#### ***4.2 RTMS v terapii mentální bulimie***

Dle našich znalostí je první publikovanou studií, která popisuje účinek rTMS u MB kazuistika Hausmanna a kol. z roku 2004. Popisuje případ 28leté ženy, která trpěla mentální bulimií a komorbidní depresí. Místem stimulace byl levý DLPFC shodně s místem stimulace u depresivních pacientů. Protokol stimulace byl stanoven na frekvenci 20 Hz, 80 % MMT, 10 intervalů stimulace po 10 vteřinách se šedesáti vteřinovým mezi-intervalem, celkem tedy 2000 pulzů. Celkový počet sezení byl 10

v průběhu 2 týdnů, tj. 5 sezení za týden. Výsledkem, po dokončení série stimulací, bylo úplné odeznění bulimické symptomatiky a projasnění nálady. Autoři diskutují o možnosti silného placebo efektu, stejně jako o významném podílu vysoké frekvence sezení, a tedy vlivu zvýšené terapeutické pozornosti na pacientku. Přesto u zmíněné pacientky šlo o první zaznamenané zlepšení symptomatiky v průběhu posledního roku. Další limitací studie je absence dlouhodobého sledování pacientky (Hausmann A et al., 2004).

Pokračováním předchozí kazuistiky byla randomizovaná, dvojitě-slepá studie publikovaná Walpotem v roce 2008. Čtrnáct pacientek s mentální bulimií podstoupilo tří týdenní stimulaci rTMS. Náhodně byly rozděleny do skupiny stimulované reálnou a shamovou cívkou. Jako základní výstupní ukazatel úspěšnosti stimulace byla posuzována četnost záchvatů přejedení a zvracení. Po ukončení stimulace signifikantně poklesl počet záchvatů u obou skupin. Rozdíl mezi skupinami však byl statisticky nevýznamný. Studie nepotvrdila efekt rTMS proti placebo (Walpoth M et al., 2008).

V roce 2010 publikoval randomizovanou studii Van den Eynde, ve které pozoroval změnu cravingu u pacientů s MB, resp. EDNOS (eating disorder not otherwise specified). Ze skupiny EDNOS byla vybrána onemocnění se záchvaty přejídání minimálně 6x do týdne. Skupina 38 pacientů byla rozdělena do skupiny podstupující stimulaci reálnou cívkou a skupinu se shamovou cívkou, placebem. Dva subjekty studii nedokončily pro diskomfort související s aplikací rTMS (po jednom z obou skupin). Pacienti byli vystaveni krátkému filmu propagujícímu lidi, kteří si užívali chutné vysokokalorické jídlo a následně byli sami vystaveni místnosti s daným jídlem. Hodnotili bažení po jídle pomocí vizuálních analogových škál a dotazníků FCQ-T (Food Craving Questionnaire-Trait) před stimulací a hned po stimulaci. S odstupem 24 hodin sledovali výskyt záchvatu přejedení. Zvoleným místem pro stimulaci byl levý DLPFC. Parametry stimulace ve studii nejsou uvedeny. Lze však předpokládat, že se výzkumná skupina držela svých standardních parametrů, tedy: frekvence 10 Hz, 110 % MMT, 1000 pulzů, v průběhu 20 min., 20 x po pětisekundovém intervalu stimulace a 55 s mezi-intervalem. Výsledkem bylo statisticky významné snížení bažení po jídle ve

skupině stimulovaných pacientů proti kontrole. V této skupině došlo i k podstatnému snížení záchvatů přejedení v následujících 24 hodinách, proti skupině stimulované shamovou cívkou. Podle našich poznatků jde o jednu z mála studií, která zahrnuje i pacienty trpící psychogenním přejídáním (Van den Eynde F et al., 2010).

Další zajímavou studií zabývající se efektem rTMS na bulimické symptomy je kazuistika z roku 2012. Downar a kol. popisují případ 43leté ženy s endogenní depresí rezistentní na farmakoterapii s komorbidní mentální bulimií. Při volbě místa stimulace vycházeli ze studií využívajících neurovizuálních metod, které jako potenciální místo zodpovědné za regulaci patologického chování udávají i dorsomediální PFC (DMPFC). Pacientka byla informovaná, že rTMS bude použito ke zlepšení jejich afektivních symptomů. O možném efektu na bulimickou symptomatiku nevěděla. I protokol stimulace se proti dosud zmiňovaným studiím podstatně lišil. Frekvence stimulace byla stanovena na 10 Hz v 60 intervalech po 5 vteřinách s 10 ti vteřinovým mezi-intervalem. Intenzita stimulace byla stanovena na 120 % MMT. Celkově pacientka dostala dávku 3000 pulzů, stimulované byly obě hemisféry. Pacientka absolvovala 20 sezení. Výsledkem bylo rychlé zlepšení nálady, ale zejména odeznění bulimických příznaků již po 2. sezení. V průběhu první série se přechodně objevily jednotlivé záchvaty přejedení a zvracení, po jejich dokončení však efekt terapie přetrvával 64 dní. Poté pacientka popisovala relaps onemocnění. Po 84 dnech od 1. dne první série stimulace zahájili druhou sérii 20 sezení. Opět došlo k okamžitému odeznění příznaků, a to přetrvávalo po celou dobu stimulace. Další sledování pacientky není dostupné (Downar J et al., 2012).

Poslední studii, o které se zmíníme v souvislosti s léčbou MB pomocí rTMS, je práce z roku 2016, kterou publikovala Aurelia Gay. Pojednává o nedostatečném klinickém efektu HF-rTMS. Jedná se o randomizovanou, dvojité slepou studii. Do studie bylo zařazeno 47 pacientů s mentální bulimií, 5 pacientů však studii nedokončilo. Parametry stimulace byly stanoveny obdobně jako u předchozích studií. Cílem stimulace byl levý DLPFC, frekvence 10 Hz, 1000 pulzů, 20 stimulací po 5 vteřinách s 55 ti vteřinovým mezintervalem, 110 % MMT. Celkový počet sezení byl 10. Hlavním výstupním

parametrem úspěšnosti terapie byl počet záchvatů přejedení a zvracení v průběhu 15 dnů (účastníci studie byli na jídelní chování dotazováni mezi 15. a 21. dnem od poslední stimulace). Subjekty byly náhodně rozděleny do dvou skupin – skupina stimulovaná reálnou cívkou a shamovou cívkou. Ani u jedné skupiny nedošlo k signifikantnímu zlepšení bulimické symptomatiky při posledním setkání v porovnání se setkáním prvním. Nebyla pozorována statisticky významná odchylka mezi skupinou dostávající léčbu a kontrolní skupinou s placebem. Autoři diskutují o možnosti ovlivnění výsledku nepřesným zaměřením DLPFC (neprováděli neurovizuální metodu navádění rTMS pomocí MRI), možností většího vlivu na kontrolu bulimického chování jinými strukturami, např. DMPFC, či pravostranným DLPFC. Výsledek studie sice potvrzuje, že pokud se jedná o bezpečnost, rTMS lze považovat za velice slibnou a dobře snášenou metodu. Efekt na bulimickou symptomatiku byl však slabý (Gay A et al., 2016).

Lze shrnout, že jedinou studií, která porovnávala účinnost rTMS proti placebo je poslední zmíněná studie a efekt na bulimickou symptomatiku byl nízký. I přes úspěšnost metody popisovanou v kazuistikách (nutno podotknout, že obě kazuistiky měli jiný stimulační protokol), nebyl efekt metody u bulimie potvrzen. Zároveň však nutno říct, že studie Van den Eydena z roku 2010 potvrzuje účinek rTMS na zmírnění cravingu souvisejícího s jídlem, a to nejen u bulimických pacientů, ale i u pacientů klasifikovaných dle DSM-IV, jako EDNOS.

### ***4.3 rTMS a psychogenní přejídání***

Dle našich znalostí existuje doposud pouze jedna publikace, která se přímo věnuje efektu rTMS u nemocného s psychogenním přejídáním. Této publikaci se však budeme věnovat na závěr kapitoly. Úvodem zmíníme publikace zabývající se možností využití rTMS k zmírnění bažení po jídle. Bažení po jídle, jak jsme zmiňovali výše, patří mezi základní symptomy psychogenního přejídání. Při jeho ovlivnění lze předpokládat zmírnění symptomatiky nemocných, a tím zlepšení jejich stavu.

První známá studie, která se věnuje problematice bažení po jídle a možnosti jeho ovlivnění rTMS je z roku 2005. Uher a kol. studovali změnu míry bažení po jídle u zdravých jedinců, kteří referovali vysokou míru bažení po jídle v běžném životě. Ke kvantifikaci míry bažení byl použit dotazník Food Craving Scale. Studie se účastnilo 30 žen. Kritériem vyloučení byla anamnéza poruchy příjmu potravy, levorukost, užívání psychofarmak, kouření více než 5 cigaret denně a přítomnost kontraindikací k rTMS. Před experimentem byly ženy požádány k lačnění od 13:00 hod, přičemž experiment probíhal mezi 16.00 a 18.00 hod. Subjekty byly náhodně rozděleny do dvou skupin – stimulovaných reálnou a shamovou cívkou. Na začátku experimentu byly vystaveny talířům plným chutného, vysokokalorického jídla (čokoláda, sušenky a brambůrky). Na VAS měly naškálovat míru bažení po jídle a náladu. Poté byly odvedeny do stimulační místnosti, kde byla aplikována rTMS. Parametry stimulace byly následovné: frekvence 10 Hz, 1000 pulzů, 20 intervalů stimulace po 5 s, mezi-interval 55 s a intezita 110 % MMT. Po dokončení stimulace účastnice studie opět podstoupily expozici jídlům a škálování bažení a nálady. Poté byly ponechány 5 min samy v místnosti a byla jim nabídnuta konzumace jídel, kterým byly předtím vystaveny. Výsledky ukazují, že u žen, které podstoupily reálnou stimulaci, nedošlo k navýšení cravingu po stimulaci, dokonce lze konstatovat mírný pokles, zatímco u kontrolní skupiny došlo k navýšení cravingu. Míra cravingu přitom nesouvisela s náladou. Zajímavostí však bylo množství zkonsumovaného jídla, kdy průměrná kalorická hodnota jídla zkonsumovaného kontrolní skupinou byla 1327kJ a druhou skupinou byla 1524kJ. Závěrem však autoři konstatují, že „stimulace DLPFC má na látce nezávislý inhibiční efekt na bažení“ (Uher R et al., 2005).

Další studii hodnotící bažení po jídle publikoval až roku 2011 Barth a kol. U 10 zdravých žen opět hodnotili změnu míry bažení po jídle před stimulací a po ní. Upravili však podmínky shamové cívky, která na rozdíl od cívky použité ve studii Uhra a kol., byla reálnější, co se týká nežádoucích účinků, tj. působila bolestivý podnět podobný reálné cívce. Efektivnost napodobení reálné stimulace potvrdila i pouze 40% úspěšnost uhodnutí subjektů, zda šlo o reálnou, či shamovou cívku. Taky parametry stimulace byly upraveny na intenzivnější hodnoty: frekvence 10 Hz, 100 % MTT, 3000 pulzů, 10



vteřin interval stimulační, 20 vteřin mezi-interval, celkově 15 minut stimulační. Místo zaměření cívky zůstává stejné, levý DLPFC. Subjekty byly před stimulací vystaveny obrázkům s velice chutnými jídly a byly požádány o zhodnocení míry bažení pomocí VAS. Škálování se opakovalo 15 minut po ukončení stimulační. Shodně s předchozími studii došlo po aplikaci rTMS k statisticky významnému poklesu bažení po jídle. Na rozdíl od předchozí studie však autoři nezaznamenali statisticky významný rozdíl proti kontrolní skupině, kde byl zaznamenán také signifikantní pokles bažení. Autoři polemizují s možností výraznějšího efektu placebo na základě jeho větší autenticity, konkrétně výrazného bolestivého zážitku (Barth KS et al., 2011).

Jako další uvádíme metaanalýzu, která hodnotí efekt neinvazivních stimulačních metod na bažení nezávisle na vyvolávající látce a onemocnění. Do meta-analýzy byly tedy zahrnuty jak studie zkoumající účinnost rTMS v ovlivnění bažení, tak efekt tDCS. Do analýzy bylo zahrnuto 16 různých studií (440 subjektů) zkoumajících bažení po různých látkách rozdělených následovně: 5 po nikotinu, 6 po jídle, 5 po alkoholu. Výsledkem metaanalýzy byl závěr, že neinvazivní metody jsou účinné v snižování míry cravingu, proti kontrolním, shamem stimulovaným, skupinám. Zároveň nebyl prokázán rozdíl v účinnosti tDCS a rTMS. Autory také zaujal rozdíl v účinnosti stimulační jednotlivých hemisfér. Nebyl prokázán vyšší efekt levostranné či pravostranné stimulační. Limitací analýzy je její heterogenita a nízký počet srovnávaných studií (Jansen JM et al., 2013).

Závěrem bychom chtěli zmínit jedinou nám známou studii, která se věnuje přímo účinku rTMS na psychogenní přejídání, definované v DSM-5. Jde o kazuistiku publikovanou v roce 2014 Tathianou P. Baczynski. Pojednává o případě 19leté mladé ženy trpící psychogenním přejídáním a komorbidní depresí. Pacientka byla dlouhodobě léčená kombinací psychoterapie a farmakoterapie. Z psychoterapeutických přístupů byla využívána dynamická a kognitivně-behaviorální terapie. Medikována byla vysokou dávkou fluoxetinu (60mg/d) a topiramatem. (200mg/d). Léčba byla neúspěšná. U dívky přetrvávala depresivní symptomatika a záchvaty přejídání, které vedly k morbidní obezitě, BMI 48 kg/m<sup>2</sup>. Bariatrická operace pro závažnost PP nebyla možná. Pacientka

byla levačka. Měsíc před zahájením léčby rTMS byla pozastavená veškerá dosavadní terapie mimo 20mg/d fluoxetinu. Pacientka podstoupila 20 sezení v průběhu 4 týdnů a 2 dnů po 30 minutách. Parametry stimulace byly následovné: frekvence 10 Hz, 4 vteřiny stimulace, 26 vteřin mezi-interval, celkově 2400 pulzů denně o intenzitě 120 % MMT. Cílem stimulace byl levý DLPFC. Pacientka hodnotila změny nálady pomocí Beckovy sebeposuzovací škály deprese a závažnosti psychogenního přejídání použitím Binge Eating Scale. Po dokončení stimulace došlo u pacientky k parciálnímu, a přesto významnému zmírnění symptomatiky obou onemocnění, které u ní nebylo pozorováno při žádné jiné terapeutické intervenci. Zajímavostí studie je levorukost pacientky. Předchozí studie se zaměřují na pravoruké subjekty, s cílem vyhnoutí se hemisferální diferenciaci (Baczynski T et al., 2014).

Níže uvádíme tabulku shrnující výsledky dosavadních publikovaných studií (Tab. č. 4).

Legenda k Tab. č. 4: RPK studie = randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, BPK = bez kontroly placebem, EDNOS = eating disorder not otherwise specified, MA = mentální anorexie

Tab. č. 4: Přehled publikovaných studií použití rTMS v léčbě poruch příjmu potravy

rok	studie	druh studie	onemocnění	počet probandů	parametry stimulace	místo stimulace	počet stimulací	efekt metody
2004	Hausmann a kol.	kazuistika	mentální bulimie a deprese	1	20 Hz., 80% MMT, 2000 pulzů	levý DLPFC	10	dobrý efekt
2005	Uher a kol.	RPK studie	bažení po jídle, zdravé ženy	30	10Hz, 110% MMT, 1000 pulzů	levý DLPFC	1	snížení bažení
2008	Walpotom a kol.	RPK studie	mentální bulimie	14	?	levý DLPFC	15	nepotvrдила efekt proti placebo
2010	Van den Eynde a kol.	RPK studie	mentální bulimie, EDNOS	38	10Hz, 110% MMT, 1000 pulzů	levý DLPFC	1	efekt proti placebo
2011	Barth a kol.	RPK studie	bažení po jídle, zdravé ženy	10	10Hz, 110% MMT, 3000 pulzů	levý DLPFC	15	nepotvrдила efekt proti placebo
2012	Dowmar a kol.	kazuistika	mentální bulimie a deprese	1	10Hz, 120% MMT, 3000 pulzů	DMPFC oboustranně	1	dobrý efekt
2013	Jansen a kol.	meta-analýza	na látece nezávislé bažení	440	různé	různé	různé	potvrдила efekt proti placebo
2013	McClelland a kol.	soubor kazuistik	mentální anorexie	2	10Hz, 110% MMT, 1000 pulzů	levý DLPFC	20	částečný, nezahrnuje kmenové příznaky MA
2013	Van den Eynde a kol.	studie BPK	mentální anorexie	9	10Hz, 110% MMT, 1000 pulzů	levý DLPFC	1	částečný, nezahrnuje kmenové příznaky MA
2014	Baczyński a kol.	kazuistika	psychogenní přejídání a deprese	1	10Hz, 120% MMT, 2400 pulzů	levý DLPFC	20	částečný, ale významný efekt
2016	Gay a kol.	RPK studie	mentální bulimie	42	10Hz, 110% MMT, 1000 pulzů	levý DLPFC	10	nepotvrдила efekt proti placebo
2016	McClelland a kol.	RPK studie	mentální anorexie	49	10Hz, 110% MMT, 1000 pulzů	levý DLPFC	1	zmiňuje anorektické symptomatiky
2016	McClelland a kol.	soubor kazuistik	mentální anorexie	5	10Hz, 110% MMT, 1000 pulzů	levý DLPFC	20	zlepšení kvalitativních symptomů
2018	Jáššová a kol.	Kazuistika	mentální anorexie	1	10Hz, 100% MMT, 1500 pulzů	levý DLPFC	10	bez efektu

## 5. Cíle studie a hypotézy

Hlavním cílem disertační práce bylo zhodnocení účinnosti repetitivní transkraniální magnetické stimulace aplikované na levý dorsolaterální prefrontální kortex v léčbě psychogenního přejídání posouzením zmírnění bažení po jídle a jeho udržení po měsíčním odstupu od stimulace.

Vedlejším cílem disertační práce bylo porovnat účinnosti léčby rTMS se skupinovou kognitivně behaviorální psychoterapií.

Byly stanoveny tyto hypotézy:

H1: Repetitivní transkraniální magnetická stimulace zmírní bažení po jídle u pacientů s psychogenním přejídáním okamžitě po ukončení série stimulací.

H2: Míra bažení po jídle bude po ukončení stimulace ve skupině léčených reálnou cívkou rTMS menší než ve skupině, které bylo aplikováno placebo.

H3: Účinek rTMS bude přetrvávat i měsíc po ukončení léčby.

H4: Přetrvávající efekt snížení bažení po jídle bude výraznější ve skupině stimulované reálnou cívkou proti skupině stimulované shamovou cívkou.

H5: Kombinace rTMS a KBT bude účinnější ve zmírnění bažení po jídle než kombinace KBT a placebo.

## 6. Metodika

### 6.1 Materiál a metody

Výzkum související s disertační prací probíhal v letech 2013–2018 na Psychiatrické klinice Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) a 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy (1. LF UK). Práce byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice rozhodnutím ze dne 23.1.2014, č.j. 1867/13 S-IV (individuální výzkum). Studie je registrována v mezinárodní databázi výzkumů [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Nábor pacientů probíhal na Psychiatrické klinice VFN a 1. LF UK. Propagace studie probíhala formou inzerátů na nástěnkách Psychiatrické kliniky, na internetových stránkách Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, 1. Lékařské fakulty UK, Asociace pro léčbu poruch příjmu potravy ([www.asociaceppp.eu](http://www.asociaceppp.eu)) i zmíněním se o studii v populárním časopisu v rozhovoru se školitelkou disertační práce, prof. MUDr. Hanou Papežovou.

Ke stanovení diagnózy a zhodnocení možnosti zařazení do studie byli pacienti, kteří se dobrovolně přihlásili k účasti na výzkumu, vyšetřeni dvěma psychiatry. Vzhledem k nedostatečné specifikaci psychogenního přejídání v Mezinárodní klasifikaci nemocí, 10. revize, jsme jako diagnostická kritéria pro zařazení pacientů do studie použili kritéria, zveřejněná v 5. revizi Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch. Po stanovení diagnózy byla pacientům vysvětlena rizika a nežádoucí účinky související s aplikací rTMS. Dále byli pacienti informováni o tom, že jde o placebem kontrolovanou studii. V případě úspěšnosti léčby rTMS byla pacientům stimulovaných placebem nabídnuta možnost zopakování terapie reálnou cívkou, po odkrytí výsledků studie.

Vyřazujícími kritérii studie byly kontraindikace k aplikaci rTMS. Tedy onemocnění epilepsií nebo epileptický paroxysmus v anamnéze, implantovaný kovový materiál

v craniu mimo ústní dutinu, poranění crania, zvýšený intrakraniální tlak, tumor CNS, a cerebrovaskulární onemocnění. Dále byli vyřazeni účastníci, kteří nebyli pro non-compliance schopni absolvovat 10 za sebou následujících stimulačních sezení. Do studie byli zařazeni pacienti nad 18 let. Při výběru probandů jsme nezohledňovali hemisferální vyhraněnost (pravorukost/levorukost).

Po podepsání informovaného souhlasu byly subjekty zařazeny do výzkumu a náhodně rozděleny (podle systému náhodných čísel) do dvou skupin: skupina stimulovaná reálnou cívkou (skupina A-aktivní) a kontrolní skupina (skupina P-placebo) stimulovaná shamovou cívkou rTMS.

Zároveň s aplikací rTMS byla pacientům nabídnutá možnost kombinace léčby s kognitivně behaviorální skupinovou terapií. Účast na skupinové terapii byla dobrovolná, nebyla podmínkou pro zařazení do studie (detaily viz níže).

Studie byla koncipovaná jako randomizovaná dvojitě zaslepená klinická studie. Randomizaci prováděl na studii nezávislý statistik. Dvojitého zaslepení bylo dosaženo tím, že hlavní autor práce prováděl vyšetření účastníků studie, sběr dat, vyhodnocování dotazníků a skupinovou kognitivně-behaviorální terapii, zatímco samotná stimulace probíhala za přítomnosti spoluautora a školené zdravotní sestry. Pacienti byli zaslepeni díky možnosti využití shamové cívky rTMS.

## ***6.2 Hodnocení míry bažení pomocí dotazníků***

K hodnocení míry bažení u pacientů jsme podle vzoru Van den Eyndena (Van den Eynde a kol., 2010) použili dotazníky FCQ – tj. Food Craving Questionnaire. Dotazníky byly sestaveny v roce 2000 Capeta-Benitem a kol. Důvodem byla potřeba objektivizace hodnocení cravingu u jednotlivců a také potřeba k obsáhnutí komplexnosti a multidimenzionality, kterou symptom bažení po jídle představuje. To se sestavením dotazníku povedlo a FCQ byl validizován v stejném roce (Capeta-Benito A et al.,

2000). K zachycení komplexnosti symptomu byl dotazník vytvořen ve dvou různých formách: FCQ-S (Food Craving Questionnaire – State) a FCQ-T (Food Craving Questionnaire – Trait). U obou jde o sebehodnotící dotazníky, kdy dotazovaný vybírá ze 6 stupňů závažnosti výskytu jednotlivých příznaků bažení po jídle. Závažnost je odstupňovaná od „nikdy“ (0 bodů), přes „výjimečně“, „občas“, „často“, „obyčejně“, až po „vždy“ (5 bodů) (Capeta-Benito A et al., 2000).

FCQ-S obsahuje 15 otázek, které jsou zaměřené na posouzení na stavu závislém bažení. Zkoumá, jestli se bažení mění na základě specifické, momentální situace, respektive na základě změny psychologického, či fyziologického stavu. Naproti tomu se FCQ-T, který sestává z 39 dotazů, zaměřuje na hodnocení bažení jako v čase stabilní vlastnosti a posuzuje vlastnosti cravingu, které jsou specifické pro určitou skupinu, či populaci a nemění se na základě změn aktuálního stavu subjektu (nálada, hlad apod.) (Capeta-Benito A et al., 2000).

Oba dotazníky poskytují dobrou vnitřní konzistenci, uspokojivou test-retest stabilitu a adekvátní reliabilitu a validitu (Capeta-Benito A et al., 2000a). Navíc byla prokázána možnost multikulturní aplikace dotazníků poté, co byly přeloženy do španělského jazyka. Španělský překlad dotazníků dosáhl adekvátní psychometrické kvality (Capeta-Benito A et al., 2000b).

Pro potřeby disertační práce byl dotazník přeložen z anglického do českého jazyka. Český překlad byl následně schválen Etickou komisí VFN k použití ve studii. Českou verzi dotazníků lze najít v přílohách disertační práce.

### ***6.3 Sběr a statistické zpracování dat***

Účastníci studie byli požádáni o vyplnění souboru dotazníků EDE-Q (Eating Disorder Examination – Questionnaire), FCQ-S a FCQ-T před zahájením stimulace. Dotazník EDE-Q sloužil k získání demografických dat a posouzení závažnosti

onemocnění. V den ukončení série 10 stimulací, a s měsíčním odstupem od posledního dne stimulace, vyplnili pacienti dotazníky FCQ-S a FCQ-T znovu. Poté odevzdali vyplněné dotazníky hlavnímu autorovi studie. Administrace dvojice FCQ dotazníků trvá asi 20 minut. Dotazníky jsou hodnoceny pomocí součtu celkového skóre závažnosti cravingu. Po administraci byla získaná data odeslána ke statistickému zpracování.

K statistickému zpracování dat bylo využito statistického balíku R, verze 3.4.2 (R Core Team, 2017). K porovnání rozdílu míry bažení mezi subjekty stimulovanými reálnou a shamovou cívkou před zahájením stimulace, po ukončení stimulace a měsíc po ukončení stimulace byla použita metoda dvouvýběrového t-testu. Ke zhodnocení změny bažení po jídle v čase, což je rozdíl v bažení před stimulací a okamžitě po ukončení série stimulací a rozdíl v bažení okamžitě po ukončení stimulace a s měsíčním odstupem byla použita metoda párového t-testu. K posouzení možného vlivu anamnézy závislosti na alkoholu a BMI na efekt léčby byl použit lineární model se smíšenými efekty.

#### ***6.4 Parametry stimulace rTMS***

K stimulaci byl využit rTMS přístroj MAGSTIM Super Rapid 2 s cívkou ve tvaru ležaté osmičky. Skupina pacientů dostávající placebo byla stimulována shamovou cívkou, která vyvolávala obdobný taktilní i auditivní efekt jako reálná cívka.

Místem stimulace byl levý dorsolaterální prefontální kortex. Jeho polohu jsme určovali pomocí pravidla 5 cm: Po stanovení místa nejvyšší motorické odpovědi musculus abduktor pollicis brevis jsme posunuli cívku rTMS 5 cm anteriorně v stejné parasagitální rovině. Stanovené místo stimulace jsme následně zakreslili na čepičku, kterou pacient obdržel při první stimulaci. Tím jsme předcházeli nutnosti opětovného zaměřování DLPFC při opakované stimulaci.



Počet stimulačních sezení byl stanoven na 10. Frekvence stimulace byla 10 Hz po 15 intervalech aktivní stimulace dlouhých 10 vteřin a 107 vteřin dlouhým mezi-intervalem. Celková hodnota pulzů aplikovaných během jednoho dne byla 1500. Intenzita stimulace byla nastavena na 100 % individuálního minimálního motorického prahu (MMT). MMT byl stanoven na základě nejnižší nutné energie k vyvolání motorické odpovědi muscl. ab. pol. brev., která byla stanovena vizuální kontrolou a kontrolou pomoci EMG měření. Stimulace probíhaly v průběhu dvou týdnů, od pondělí do pátku, s vynecháním víkendů. Jedno stimulační sezení trvalo přibližně 20 min.

Parametry stimulace jsme volili na základě standardů používaných na Psychiatrické klinice VFN a 1. LF UK k terapii rezistentní deprese a publikovaných prací zabývajících se výzkumem účinnosti rTMS na zmírnění cravingu (Baczynski T et al., 2014, Barth KS et al., 2011, Jansen JM et al., 2013, Uher R et al., 2005, Van den Eynde F et al, 2010).

Během samotné procedury byli pacienti uloženi do pohodlného polohovatelného medicínského křesla a cívka jim byla přiložena k hlavě. Zaměření místa stimulace prováděl spoluautor studie. Zároveň hodnotil snášenlivost metody subjekty. V případě diskomfortu, který nedovoloval pokračování v proceduře, byla stimulace okamžitě ukončena. Další simulace probíhaly za přítomnosti školené sestry a s dohledem lékaře v případě výskytu nežádoucích účinků.

### ***6.5 Model skupinové KBT***

Skupinová terapie probíhala pod vedením hlavní autorky a zdravotní sestry, specializované v oboru léčby poruch příjmu potravy v roli koterapeuta. Skupina byla koncipovaná jako otevřená. Jediným kritériem pro přijetí do skupiny byla diagnóza psychogenního přejídání a plnoletost. Do skupiny docházeli jak účastníci studie, tak pacienti, kteří účast ve studii odmítli. Doba skupinové terapie byla pro časové možnosti autorky a prostorové možnosti Psychiatrické kliniky stanoven na 13:45, 1x týdně,

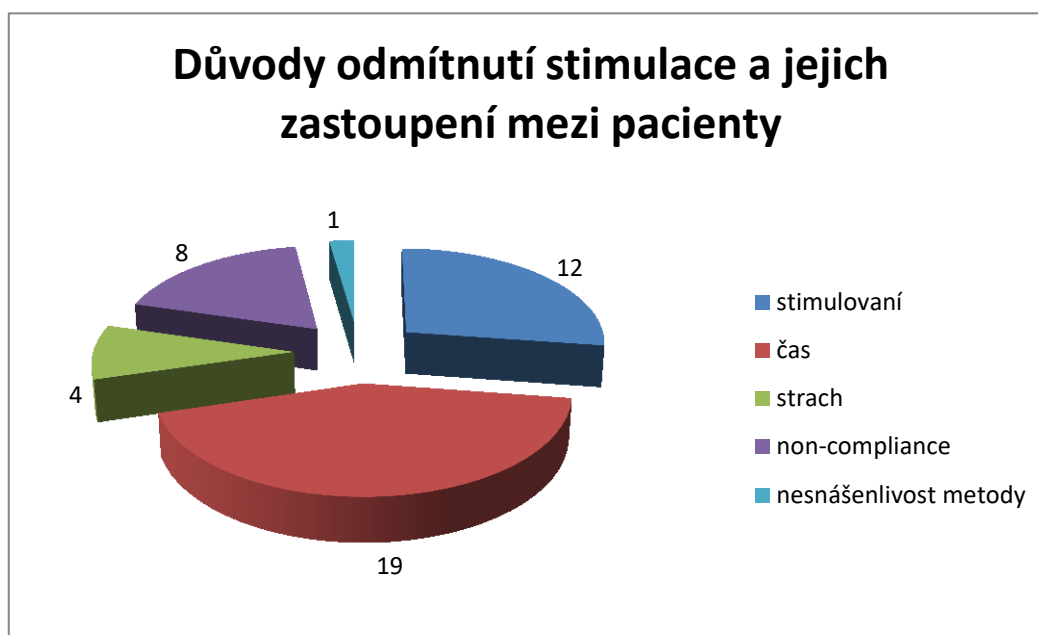
v úterý. Terapie trvala vždy 1 hodinu. Na úvod skupiny se účastníci terapie vzájemně představili a stanovila se pravidla skupinové terapie. Vzhledem k otevřenosti skupiny, bylo nutné úvodní část opakovat téměř při každém setkání. Následně byla zopakována pravidla zdravého jídelníčku, stanovena četnost a velikost porcí. Účastníci terapie si vytvářeli vlastní denní záznamy zkonzumovaného jídla, které na jednotlivá sezení přinášeli. Následovala otevřená diskuze nad jídelníčky jednotlivých účastníků a zpětné vazby. Dalším krokem byla identifikace spouštěčů bažení po jídle, nácvik schopnosti jim předcházet a vyhnout se jim. V případě výskytu bažení, jsme diskutovali možnosti jeho zvládnutí. Hledali jsme možnosti, jak bažení překonat. Součástí terapie byl i nácvik organizace času, rozvrhu dne, pravidelné životosprávy, a to nejen v oblasti příjmu potravy. Závěr skupiny jsme věnovali zpětným vazbám a stanovením úkolů do příštího setkání. Možnost docházky do KBT skupiny byla otevřená v době od léta r. 2013 do jara 2017.

## 7. Výsledky

### 7.1 Charakteristika souboru

Z celkového počtu vyšetřených pacientů, kteří se přihlásili do výzkumu na základě zveřejněných inzerátů, 44 splňovalo diagnostická kritéria pro Psychogenní přejídání na základě DSM-5. Přestože pacientům byla nabídnuta lékařská omluvenka pro zaměstnavatele, 19 odmítlo účast na studii pro časovou náročnost metody a nemožnost uvolnění se z práce. Druhou nejčastější příčinou nezařazení do výzkumu byla celková špatná compliance a nespolehlivost pacientů (neschopnost pravidelného docházení na stimulační sezení). Z toho důvodu bylo výzkumným týmem odmítnuto 8 subjektů. Další 4 odmítli zapojení do studie z důvodu strachu z neznámé metody. Dle verbálních sdělení subjektů se báli, že metoda způsobí neočekávanou změnu funkce mozku, nebo onemocnění ještě zintenzivní. Třináct pacientů souhlasilo s podmínkami výzkumu a splňovalo všechna kritéria (Graf. 1). Po podepsání informovaného souhlasu byli zařazeni do studie.

Graf č. 1: Důvody odmítnutí stimulace a jejich zastoupení mezi pacienty



Do studie se zapojily pouze ženy, ve věku od 24 do 62 let. Muži se k účasti na studii nepřihlásili. Z 13 pacientek jedna nedokončila již první simulaci, pro nesnášenlivost metody (Graf č. 1). Referovala výraznou bolest v místě stimulace. Ve výsledcích její odpovědi proto dále nezohledňujeme. Průměrný věk v souboru byl 46,7 roku (v rozmezí 24-62 let). Průměrné BMI pacientek bylo 34,96kg/m<sup>2</sup> (nejnižší BMI 21,1kg/m<sup>2</sup> a nejvyšší 44,27 kg/m<sup>2</sup>). Všechny pacientky měly ukončené minimálně středoškolské vzdělání, tři dokončily vysokou školu. Tři z pacientek připustily příležitostné kouření, jedna anamnestickou závislost na alkoholu, přičemž v době stimulace abstinovala. 8 z pacientek se aktivně věnovalo sportovní činnosti (Tab. č. 5).

V souboru pacientek (N=12) bylo 7 stimulováno reálnou cívkou rTMS a 5 shamovou cívkou. Tři pacientky neodevzdaly dotazníky s měsíčním odstupem od stimulace, z toho 2 z aktivní skupiny. U stimulace jsme nezohledňovali hemisferální lateralizaci pacientek. 11 pacientek docházelo k stimulaci ambulantně, zatímco 1 pacientka byla stimulovaná v průběhu hospitalizace na Psychiatrické klinice VFN a 1.LF UK. Důvodem této hospitalizace byla depresivní fáze bipolární afektivní poruchy. Všechny

pacientky se zapojily do skupinové KBT psychoterapie. Účast na sezeních byla však nepovinná a obecně velice nepravidelná.

U 6 pacientek se vyskytovala komorbidní psychiatrická onemocnění. U dvou pacientek se vyskytovala bipolární afektivní porucha, u dalších 2 smíšená úzkostná a depresivní porucha, u jedné pacientky porucha přizpůsobení a u další neorganická nespavost. Pacientky během terapie rTMS užívaly svojí chronickou medikaci beze změn dávky. Mezi užívanými farmaky byly látky neovlivňující epileptogenní práh SSRI, SNRI, SARI, ale i látky, které působí antikonvulzivně jako carbamazepin, alprazolam a zolpidem. Vzhledem k závažnosti komorbidit jsme léky pro účely experimentu nevysazovali (Tab. č. 6, Graf č. 3).

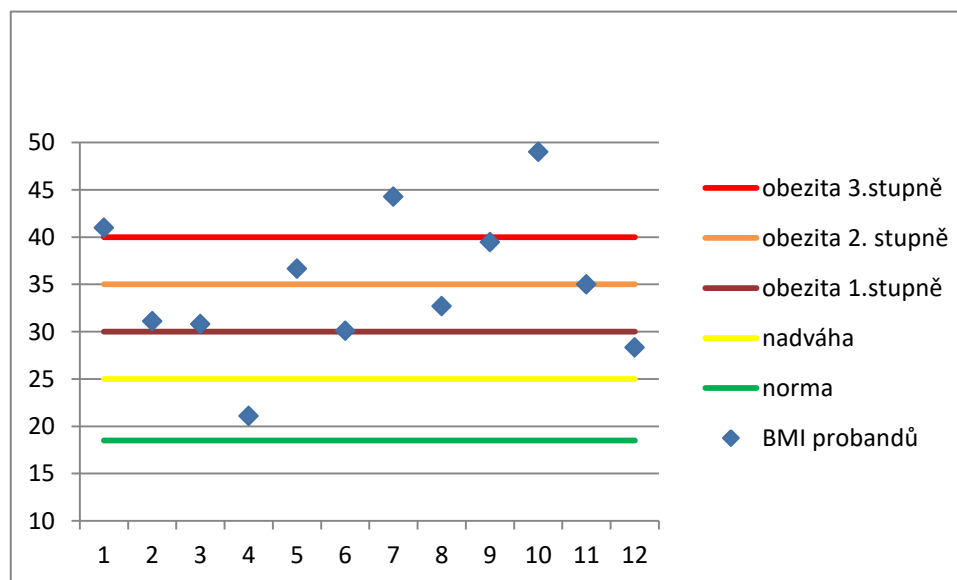
Tab. č. 5: Demografická data účastníků studie

rodinný stav	vzdělání	kouření	alkohol	sport	BMI	věk
vdaná	SŠ	0	0	0	41	35
vdaná	SŠ	0	0	ano	31,1	62
svobodná	VŠ	1-2/d	0	ano	30,8	24
svobodná	VŠ	0	příležitostně	ano	21,1	28
rovedená	SŠ	0	příležitostně	0	36,67	56
rozvedená	SŠ	0	0	ano	30,1	53
vdova	SŠ	příležitostně	závislost anamnesticky	0	44,27	50
vdaná	SŠ	0	příležitostně	ano	32,7	61
vdaná	SŠ	10-15/d	příležitostně	ano	39,45	62
vdaná	VŠ	0	0	0	49	42
svobodná	SŠ	0	příležitostně	ano	35	41
vdova	SŠ	0	příležitostně	ano	28,34	46

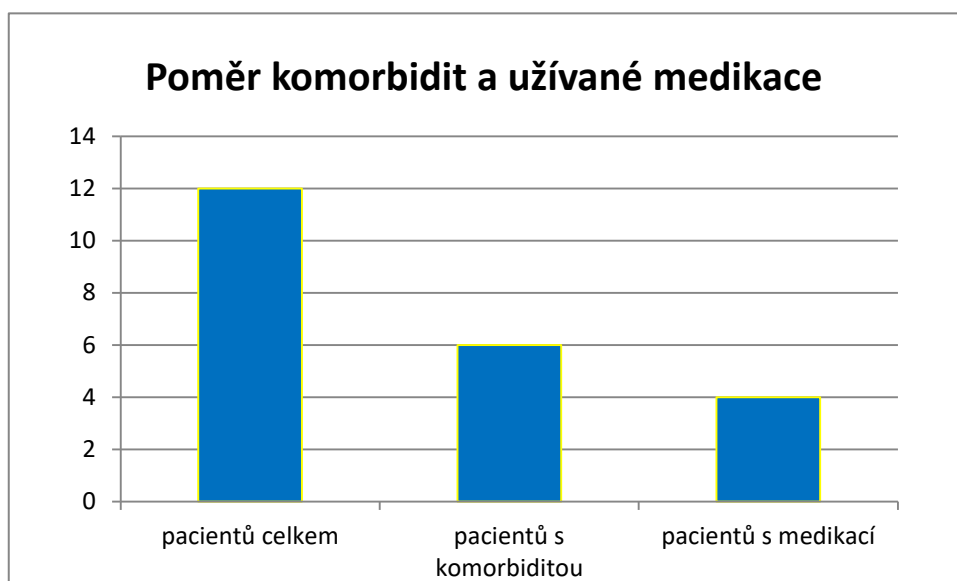
Tab. č. 6: Přehled komorbidit a užívané medikace u účastníků studie

pacient	komorbidita	medikace
1	F 31.3, F 60.4	carbamazepin, trazodon, quetiapin, venlafaxin
2	F51.0	Trazodone
3	0	0
4	F41.2	Escitalopram
5	F41.2	0
6	0	0
7	0	0
8	F43.2	trazodon, bromazepam, zolpidem
9	0	0
10	0	0
11	F31.3	sertralin, aripiprazol, alprazolam, lamotrigin, lithium
12	0	0

Graf č. 2: Rozložení BMI probandů oproti normě



Graf č. 3: Poměr komorbidit a užívané medikace proti souboru



### ***7.2 Posouzení míry bažení po jídle před stimulací***

Při hodnocení dotazníků FCQ-S nedošlo k statisticky významnému rozdílu mezi skupinou stimulovanou reálnou cívkou ( $N_1=7$ ) a shamovou cívkou ( $N_2=5$ ) ( $p=0,4268$ ). Mediánem míry bažení u stimulované skupiny byla hodnota 34 a u kontrolní skupiny 39. U dotazníku FCQ-T jsme shodně dospěli k statisticky nevýznamnému ( $p=0,1400$ ) rozdílu v míře bažení před stimulací, med=112 pro aktivní skupinu a med=127 pro placebo skupinu. Lze tedy tvrdit, že co do míry bažení šlo o homogenní skupinu subjektů.

### ***7.3 Posouzení míry bažení okamžitě po stimulaci***

Pro FCQ-S dotazník: Ve skupině stimulované aktivní cívkou rTMS došlo k poklesu míry bažení na med.=23, zatímco u placebem stimulované skupiny pouze na med.=26 bodů. U aktivní skupiny jde o statisticky významný pokles ( $p=0,0168$ ), zatímco u

placebo skupiny nikoliv ( $p=0,0773$ ). Rozdíl mezi aktivní a kontrolní skupinou je nesignifikantní. ( $p=0,8753$ )

Pro FCQ-T dotazník: U obou skupin dochází k signifikantnímu poklesu míry bažení a to na med. = 71 bodů u skupiny stimulované reálnou cívkou ( $p=0,0114$ ) a med. = 67 u kontrolní skupiny ( $p=0,0132$ ). Rozdíl mezi oběma skupinami je opět statisticky nevýznamný ( $p=0,1732$ )

#### ***7.4 Posouzení míry bažení měsíc po ukončení stimulace***

Pro FCQ-S dotazník: Na rozdíl od okamžitého efektu stimulace, zde lze vidět výraznější účinek placebo, kdy při dlouhodobém sledování dochází k signifikantnímu ( $p=0,0053$ ) poklesu mediánu hodnoty cravingu na 13 bodů. Zatímco v aktivní skupině zůstává medián téměř stejný, a to 20 bodů, tedy pokles v čase není statisticky významný ( $p=0,2184$ ). Opět však rozdíl mezi poklesem ve skupině s aktivním rTMS oproti skupině s placebem není statisticky významný. ( $p=0,3136$ )

Pro FCQ-T dotazník: Pro bažení hodnocené dotazníkem FCQ-T pokračuje signifikantní zmírnění v čase pro obě skupiny. A to na med. = 73,5 u aktivní skupiny ( $p=0,0368$ ) a med. = 46 bodů u placebo skupiny ( $p=0,0031$ ). Dochází zde k signifikantnímu rozdílu při porovnání placebo a aktivní skupiny ( $p=0,0111$ ) ve prospěch pacientů stimulovaných placebem.

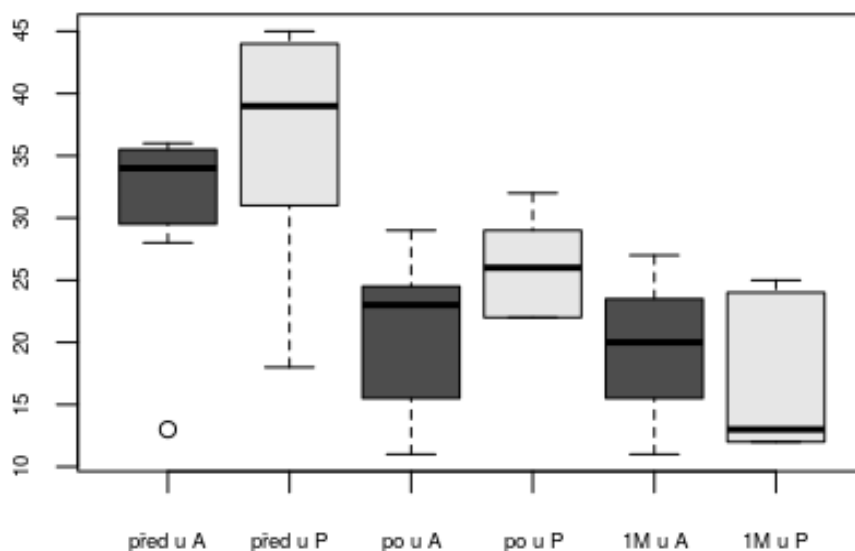


Tab. č. 7: Výsledky pro dotazník FCQ-S

FCQ-S	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
před u A	13	29.50	34	30.4286	35.50	36	8.31	7	0
před u P	18	31.00	39	35.4000	44.00	45	11.37	5	0
po u A	11	15.50	23	20.4286	24.50	29	6.71	7	0
po u P	22	22.00	26	26.2000	29.00	32	4.18	5	0
1M u A	11	17.75	20	19.5000	21.75	27	6.74	4	3
1M u P	12	12.00	13	17.2000	24.00	25	6.58	5	0
okamžitý efekt u A	-23	-12.00	-12	-10.0000	-6.50	2	8.0623	7	0
okamžitý efekt u P	-18	-16.00	-9	-9.2000	-7.00	4	8.06	5	0
dlouhodobý efekt u A	-23	-17.75	-12	-10.0000	-4.25	7	12.41	4	3
dlouhodobý efekt u P	-26	-21.00	-19	-18.2000	-19.00	-6	7.59	5	0

Legenda: A = skupina stimulovaná aktivní cívkou, P = placebem stimulovaná skupina, osa x: změna dosaženého skóre v čase, , osa y = dosažené skóre dotazníků, před u A = skóre dotazníků u A před stimulací, před u P = skóre dotazníků u P před stimulací, po u A = skóre dotazníků u A okamžitě po ukončení stimulace, po u P = skóre dotazníků u P okamžitě po ukončení stimulace, 1M u A = skóre dotazníků u A 1 měsíc po ukončení stimulace, a 1M u P = skóre dotazníků u P 1 měsíc po ukončení stimulace

Graf č. 4: Výsledky pro dotazník FCQ-S



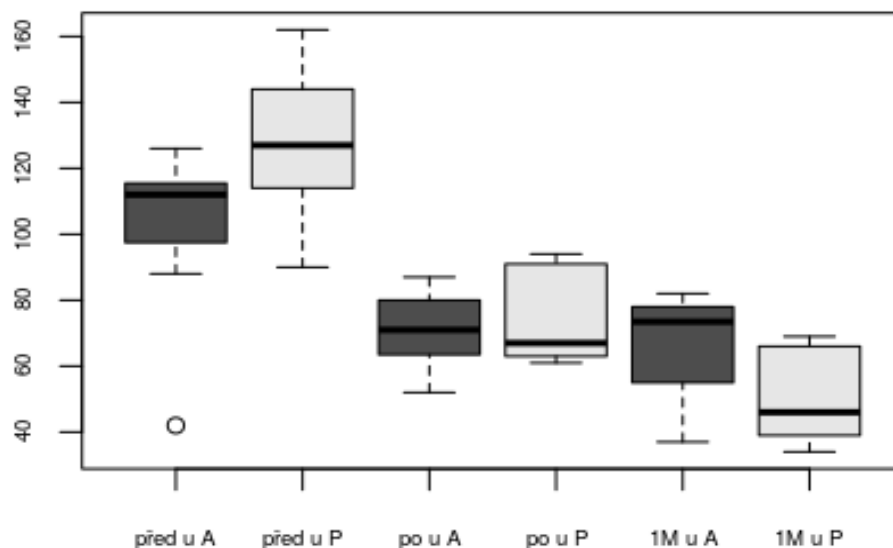
Legenda: A = skupina stimulovaná aktivní cívkou, P = placebem stimulovaná skupina, osa x: změna dosaženého skóre v čase, , osa y = dosažené skóre dotazníků, před u A = skóre dotazníků u A před stimulací, před u P = skóre dotazníků u P před stimulací, po u A = skóre dotazníků u A okamžitě po ukončení stimulace, po u P = skóre dotazníků u P okamžitě po ukončení stimulace, 1M u A = skóre dotazníků u A 1 měsíc po ukončení stimulace, a 1M u P = skóre dotazníků u P 1 měsíc po ukončení stimulace

Tab. č. 8: Výsledky pro dotazníky FCQ-T

FCQ-T	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
před u A	42	97.5	112.0	100.8571	115.50	126	28.5098	7	0
před u P	90	114.0	127.0	127.4000	144.00	162	27.6188	5	0
po u A	52	63.5	71.0	71.0000	80.00	87	12.52	7	0
po u P	61	63.0	67.0	75.2000	91.00	94	15.9750	5	0
1M u A	37	64.0	73.5	66.5000	76.00	82	20.0749	4	3
1M u P	34	39.0	46.0	50.8000	66.00	69	15.8651	5	0
okamžitý efekt u A	-49	-47.0	-39.0	-29.8571	-18.50	10	21.9502	7	0
okamžitý efekt u P	-99	-50.0	-47.0	-52.2000	-36.00	-29	27.4900	5	0
dlouhodobý efekt u A	-38	-35.0	-32.0	-26.7500	-23.75	-5	14.8633	4	3
dlouhodobý efekt u P	-110	-93.0	-81.0	-76.6000	-51.00	-48	26.8198	5	0

Legenda: A = skupina stimulovaná aktivní cívkou, P = placebem stimulovaná skupina, osa x: změna dosaženého skóre v čase, , osa y = dosažené skóre dotazníků, před u A = skóre dotazníků u A před stimulací, před u P = skóre dotazníků u P před stimulací, po u A = skóre dotazníků u A okamžitě po ukončení stimulace, po u P = skóre dotazníků u P okamžitě po ukončení stimulace, 1M u A = skóre dotazníků u A 1 měsíc po ukončení stimulace, a 1M u P = skóre dotazníků u P 1 měsíc po ukončení stimulace

Graf č. 5: Výsledky pro dotazník FCQ-T



Legenda: A = skupina stimulovaná aktivní cívkou, P = placebem stimulovaná skupina, osa x: změna dosaženého skóre v čase, , osa y = dosažené skóre dotazníků, před u A = skóre dotazníků u A před stimulací, před u P = skóre dotazníků u P před stimulací, po u A = skóre dotazníků u A okamžitě po ukončení stimulace, po u P = skóre dotazníků u P okamžitě po ukončení stimulace, 1M u A = skóre dotazníků u A 1 měsíc po ukončení stimulace, a 1M u P = skóre dotazníků u P 1 měsíc po ukončení stimulace

### ***7.5 Vliv BMI a závislosti na alkoholu na efekt léčby***

V závěru jsme uvažovali nad možností vlivu vstupního BMI, či anamnestické závislosti na alkoholu na výsledky. Statistické posouzení dat však neprokázalo signifikantní vliv těchto skutečností. Pro dotazník FCQ-S bylo  $p(\text{BMI}) = 0.7838$  a  $p(\text{alkohol}) = 0.0806$ . Pro dotazník FCQ-T  $p(\text{BMI}) = 0.9395$  a  $p(\text{alkohol}) = 0.1996$ .

### ***7.6 Síla experimentu***

Vzhledem k celkovému počtu účastníků studie nás zajímala síla experimentu. Nejnižší sílu měl experiment v hodnocení rozdílu mezi okamžitým efektem stimulace a placebem, tj. 3,36 %. Nejvyšší sílu, tj. 96,84 %, měl v určení dlouhodobého efektu placebo při použití dotazníku FCQ-T. Podrobné procentuální hodnoty síly experimentu pro jednotlivá pozorování uvádíme v tabulce č. 9 (Tab. č. 9).

Tab. č. 9: Hodnory síly experimentu pro jednotlivá pozorování

Hodnoty síly experimentu pro jednotlivé výsledky			
Pro dotazník	Hodnocený parameter	síla experimentu v %	n v jedné skupině pro sílu 80%
FCQ-S	Rozdíl mezi A a P před experimentem	11.63	81
	Okamžitý efekt experimentu	55.23	12
	Okamžitý efekt placeba	20.83	24
	Dlouhodobý efekt experiment	62.73	10
	Dlouhodobý efekt placebo	61.67	7
	Rozdíl mezi okamžitým efektem experimentu a placeba	3.36	1858
	Rozdíl mezi dlouhodobým efektem experimentu a placeba	14.23	40
	FCQ-T	Rozdíl mezi A a P před experimentem	36.06
	Okamžitý efekt experimentu	43.74	15
	Okamžitý efekt placeba	74.48	6
	Dlouhodobý efekt experiment	54.49	12
	Dlouhodobý efekt placebo	96.84	3
	Rozdíl mezi okamžitým efektem experimentu a placeba	20.47	25
	Rozdíl mezi dlouhodobým efektem experimentu a placeba	73.09	6

## 8. Diskuze

### 8.1 Zhodnocení výsledků práce

Použité dotazníky, které jsme zvolili k hodnocení míry bažení po jídle, se kvalitativně liší. Zatímco FCQ-S hodnotí spíš bažení, které se odvíjí od aktuálního psychického či fyziologického stavu subjektu, FCQ-T hodnotí bažení, které je na aktuálním stavu nezávislé. RTMS má kromě schopnosti ovlivnění bažení, samozřejmě vliv i na psychický stav pacienta. Byl prokázán její účinek na deprese, úzkostnou symptomatiku i OCD. Lze proto uvažovat o možném ovlivnění výsledku změnou psychického stavu pacientů. Zde se jeví jako stabilnější a vhodnější dotazník FCQ-T. Stejný dotazník použili k hodnocení změny bažení po jídle i Van den Eynde roce 2010 (Van den Eynde F et al., 2010). Ve výsledcích našeho výzkumu u dotazníku FCQ-T pozorujeme výraznější odchylky míry bažení před a po stimulaci.

Dle výsledků lze tvrdit, že rTMS bylo úspěšné v pozitivním ovlivnění míry bažení u obou skupin. Rozdíl v efektu aktivní stimulace a placebo je však statisticky nevýznamný, v případě dlouhodobého efektu hodnoceného FCQ-T dotazníkem dokonce převládá efekt placebo. Dle našich výsledků je tedy nutno připustit, že efekt placebo u metody léčby rTMS se jeví jako velice signifikantní.

Placebo efekt připisuje výzkumný tým třem fenoménům. Za prvé dobrému taktilnímu a auditivnímu napodobení reálného rTMS, kdy bolestivý podnět, který shamová cívka vyvolává, může způsobit posílení efektu léčby (Barth KS et al., 2011). Za druhé efektu provázejícího nutnou compliance subjektů se studií. Je nutno připustit, že k účasti na experimentu byla od začátku nutná určitá motivace pacientů k léčbě a disciplína. Pacienti museli docházet na sezení ve stanovený čas a často kvůli experimentu zameškali část pracovního dne. (Až 19 pacientů odmítlo účast na studii z důvodu časové náročnosti. Graf č. 1) Třetím faktorem, který mohl posilovat efekt placebo, byla přítomnost zdravotního personálu během stimulací. Zvýšená pozornost zdravotníků vůči pacientkám s poruchou příjmu potravy může sehrávat léčebnou roli.

Zejména pokud uvážíme, že nedostatek pozornosti či ocenění, hrají v rozvoji poruch příjmu potravy významnou úlohu (Papežová a kol., 2010). Zvýšenou pozornost zdravotního personálu a vysokou frekvenci návštěv v zdravotnickém zařízení zmiňují jako možnou příčinu placebo efektu i ve studii Hausmanna a kol. (Hausmann A et al, 2004).

Souběžně s terapií rTMS probíhala skupinová psychoterapie formou KBT. Skupiny byly otevřené a účast jednotlivých subjektů na nich byla velice nepravidelná. Vzhledem k času, kdy se skupina konala, častou omluvou neúčasti byly pracovní povinnosti účastníků. Předpokládali jsme, že u skupiny pacientů léčené placebem, bude mít hlavní terapeutický efekt skupinová psychoterapie. Vzhledem k tomu, že rozdíl mezi skupinou stimulovanou reálnou a schamovou cívkou je nesignifikantní, nelze tuto skutečnost potvrdit. Zároveň se odvažujeme tvrdit, že efekt na změnu bažení měla až samotná stimulace. Ve skupině A i P došlo k okamžitému snížení bažení po ukončení série 10 ti stimulací, a to jak v dotazníku FCQ-S, tak v dotazníku FCQ-T. Předtím bylo skóre bažení u obou skupin vysoké a nelze předpokládat tak rapidní (2 sezení za 2 týdny) účinek KBT.

Jako velice důležité vnímáme, že efekt zlepšení přetrvával i s měsíčním odstupem. Dle našich znalostí, jde o první studii, která sleduje schopnost rTMS udržet dlouhodobý efekt na zmírnění bažení po jídle. Dle našich výsledků nejen, že dochází k udržení zlepšení stavu pacientů měsíc po ukončení léčby, ale dochází k dalšímu signifikantnímu poklesu míry bažení (zejména sledované dotazníkem FCQ-T). Opět však rozdíl mezi skupinou A a P není statisticky významný. Lze předpokládat jednak silný a přetrvávající vliv placebo. Zároveň je zde nutno připustit možnost vlivu KBT, kdy pacienti mohli ve skupinách pokračovat i po ukončení stimulace. Bohužel chybí informace o rozdílu v pravidelnosti návštěv a v aktivitě jednotlivých účastníků na skupinách. Tedy nelze např. výraznější pokles bažení ve skupině P (v FCQ-T) připsat intenzivnější psychoterapeutické práci této skupiny pacientů. Přesto se domníváme, že kombinace rTMS a KBT může být prospěšná. Zmírněním bažení po jídle pomocí rTMS dojde u



pacientů k poklesu napětí a k parciálnímu úspěchu, který může další psychoterapeutická péče a zejména pravidelný a neustálý kontakt s odborníkem posílit.

## ***8.2 Limity experimentu a návrhy na změnu metodiky***

Jako hlavní limitaci studie vnímáme počet subjektů. Pro dotazník FCQ-S dosahuje statisticky síla experimentu 3,36 % až 62,73 %. Nejnižší sílu dosahuje v porovnání okamžitého účinku stimulace a placebo, zatímco nejvyšší pro dlouhodobý efekt experimentu. Výtěžnost dotazníku FCQ-T je vyšší. Zde dosahuje síla experimentu od 20,47 % pro rozdíl okamžitého efektu stimulace a placebo až po 96,84 % pro posouzení dlouhodobého efektu placebo. Pro dotazník FCQ-T proto můžeme u některých sledovaných parametrů pokládat zkoumaný vzorek za dostatečný (okamžitý efekt placebo, dlouhodobý efekt placebo a porovnání rozdílu mezi dlouhodobým efektem placebo a stimulace) (Tab. č. 8).

Původní počet nemocných s psychogenním přejídáním, kteří se do studie přihlásili, byl 44, ale nakonec se stimulací souhlasilo pouze 13 a experiment dokončilo 12 účastníků. Počet subjektů v jiných publikovaných pracích (např. Barth KS et al., 2011 stimuloval 10 žen a Walpoth M et al., 2013 soubor 14 žen) se od našeho souboru neliší. U obou publikací také šlo o randomizovanou dvojité slepou studii. Jedinou publikací s větším počtem pacientů je studie Gayové a kol., v které se povedlo sledovat 42 pacientů s MB s 15 až 21 ti denním odestupem od poslední stimulace (Gay A. et al., 2016). V publikacích, které popisují stimulace významnějšího počtu subjektů, se jedná pouze o jednorázovou stimulaci, nezatěžující subjekty opakovanou docházkou na stimulace v průběhu dvou týdnů (McClelland J et al., 2016b, Van den Eynde F et al., 2010, Uher R et al., 2005.). Nutno tedy podotknout, že pokud se jedná o časově náročnější experiment jako je docházení 5x týdně v době 2-4 týdnů (což je pro dlouhodobý efekt rTMS vyžadováno), celosvětově se zatím nedaří získat statisticky významný vzorek subjektů.

Nízký zájem o účast na studii výzkumný tým překvapil. Předpokládal, že v době, kdy jsou nemocní s nadváhou ochotní dát tisíce korun za nutriční poradenství a různé zázračné hubnoucí metody/nápoje/přípravky, bude větší zájem o experimentální metodu, která by mohla pomoci pacientům s psychogenním přejídáním, u kterého je výskyt obezity vysoký (Kessler RC et al., 2013, MKN 10, 2008). Přičemž zvýšená hmotnost byl skutečně jeden z hlavních důvodů, proč se pacienti s PP hlásili do výzkumu. To je patrné i z rozložení BMI mezi probandy (Graf č. 2).

Všimli jsme si, že i přes celoroční přítomnost inzerátů se probandi hlásili spíš sezónně, a to hlavně v období před létem a před Vánoci. Statistická data k tomuto faktu nám chybí. Zamýšlíme se však nad možností, že v těchto „kritických“ obdobích se pacienti snažili, zejména na internetu, najít způsob jak zhubnout a pod heslem „prejídání“ našli i náš inzerát. Zmíněné by stálo za bližší prozkoumání a využití k cílené inzerci v „kritických“ obdobích, kdy by mohl být vyšší záhyt nemocných.

Dalším nedostatkem práce se jeví nízká možnost sledování efektu samotné psychoterapie. Zpětně bychom doporučili pro další výzkum třetí kontrolní skupinu, která by byla léčená pouze psychoterapií. V rámci sledování účinnosti psychoterapie by však muselo jít o časově náročnější experiment, kdy by minimální délka trvání musela být 20 týdnů, respektive 20 psychoterapeutických sezení, což je standardní minimální délka trvání KBT (Kratochvíl S, 2012). Jako komplikaci takto uspořádaného experimentu vnímáme nízkou compliance pacientů s psychogenním přejídáním, s kterou jsme se potýkali v rámci návštěvnosti KBT skupin vedených hlavní autorkou. Časová náročnost 2týdenní stimulace odradila od účasti většinu původních zájemců (Graf č. 1).

S tím souvisí i návrh dlouhodobějšího sledování. Sice se v případě naší práce jedná o první studii, která se pokouší sledovat dlouhodobý vliv rTMS na symptomatiku poruch příjmu potravy, přesto považujeme za důležité, aby se příští výzkumy zajímaly o udržení efektu stimulace s půlročním či ročním odstupem od ukončení stimulace.

Vzhledem k tomu, že bažení po jídle souvisí se změnami psychického stavu, do metodiky v budoucnosti bude nutné zařazení současného sledování změn nálady během procesu stimulace. I v naší studii je možná diferenciací výsledků mezi dotazníkem sledujícím bažení nezávisle na psychickém stavu a dotazníkem, který psychickému stavu věnuje pozornost. Z publikovaných studií víme, že depresivní syndrom a psychogenní přejídání či mentální bulimie, patří k častým komorbiditám (Casper RC, 1998, Ulfvebrand S et al., 2015). Také dle v teoretické části uvedených kazuistik lze pozorovat, že rTMS se úspěšně využila právě u pacientů, u kterých se vyskytuje PPP jako komorbidní k rezistentní depresi (Baczynski T et al., 2014, Downar J et al., 2012, Hausmann A et al., 2004). Na našem pracovišti souběžně probíhala studie, která hodnotila změnu nálady po stimulaci rTMS pomocí Zungova sebehodnotícího dotazníku. V dotazníku byly zároveň zvláště sledovány otázky, týkající se změny jídelního chování u stimulovaných pacientů. Dle výsledků tohoto experimentu dochází k signifikantnímu zlepšení jídelního chování po stimulaci rTMS a z toho vyplývá, že změna jídelního chování má přímou souvislost se zmírněním depresivní symptomatiky (Jaššová K et al, submitted 2019).

Neuroanatomickým cílem stimulace jsme zvolili DLPFC. Jde o nejčastěji volený cíl stimulace jak u depresivního syndromu, tak ve výzkumu účinku rTMS na poruchy příjmu potravy. Některé publikace ale demonstrují, že možnou alternativou může být DMPFC (Downar J et al., 2012), u kterého byl také prokázán značný účinek. Další možností se nabízí oboustranná stimulace. Zejména pokud vezmeme v úvahu lateralitu subjektů. Avšak v jediné publikované metaanalýze, která kromě jiného hodnotí i rozdíl ve volbě stimulace pravé nebo levé hemisféry, autoři dospěli k závěru, že se účinek rTMS volbou strany nemění (Jansen JM et al., 2013). V našem projektu jsme stranovou preferenci subjektů nezohledňovali.

K zaměření DLPFC jsme použili pravidlo 5 cm. Místo stimulace jsme poté zakreslili na čepičku, kterou si subjekt při každé opakované stimulaci opět nasazoval. I přes snahu o přesné nasazení stimulační čepičky měřením vzdálenosti jejího okraje od kořene nosu, mohlo při opakovaném použití rTMS docházet k drobným odchylkám. Také přibližné

zaměření DLPFC pomocí posunutí cívky 5 cm rostrálně od místa nejvyšší motorické odpovědi muscl. abd. pol. brev. může být zavádějící. Navádění místa stimulace neurozobrazovacími metodami je určitě přesnější. V tomto případě však zůstává otázka, jak docílit přesného navedení při opakovaných stimulacích, kdy nejlepší dlouhotrvající účinek prokazuje až 20 ti opakování stimulace (McClelland J et al., 2013, McClelland J et al., 2016a)? Efektivita použití neurozobrazovacích metod při každé stimulaci je sporná, zrovna tak, jako možnost zaznamenání přesného místa umístění cívky na povrch hlavy pacientů.

Podle vzoru Van den Eynda a kol., 2010, jsme použili dotazníky Food Craving Questionnaire, a to obě jeho varianty. Po ukončení studie uvažujeme o možnosti rozšíření dotazníkových metod k posouzení bažení například o vizuální analogovou škálu, která by byla pro účastníky k vyplnění pohodlnější. Soubor všech otázek, které pacientky musely zodpovědět, byl 54. To mohlo na účastníce působit zdlouhavě. Přesto se delší z dotazníků (FCQ-T) jeví jako lepší volba pro hodnocení okamžité míry cravingu a její změny v čase, jak již jsme popsali výše.

Navrhujeme, aby kromě míry bažení byly sledovány v příštích experimentech zaměřených na léčbu psychogenního přejídání i jiné příznaky onemocnění, které mohou být ovlivněny stimulační metodou. Jak bylo zmíněno v teoretickém úvodu práce, prefrontální kortex je zodpovědný za kognitivní regulaci impulzivního chování. Přemýšlíme o možnostech sledování změny impulzivity chování nejen v oblasti výběru jídla, ale i v jiných životních situacích. Například možnost sledování změny jídelníčků během stimulace, po jejím dokončení a s časovým odstupem. Způsob, jakým může stále dlouhodobější sledování subjektů odborníky během 2-4 týdenní stimulace ovlivnit jejich jídelné chování a možnosti jeho přetrvávání v budoucnosti se jeví jako zajímavé téma pro další výzkum. Pokud mluvíme o stravovacím chování, máme na mysli nejen výběr druhů potravy (změna z vysokokalorických sladkých a tučných jídel za plnohodnotnější stravu), ale také způsob konzumace jídla. Je známo, že pacienti s PP jedí obvykle sami, tajně, protože se za příjem potravy stydí. Mění se sociální návyky u léčených pacientů? A jakým způsobem?

Kýženým efektem zmírnění bažení, a tedy snížení počtu záchvatů přejídání během určitého časového úseku, je snížení kalorického příjmu potravy, a tedy hmotnosti nemocných. Jak jsme zmiňovali v úvodu, velice častou komorbiditou PP je obezita a zároveň až 30 % obézních pacientů trpí psychogenním přejídáním. Proto sledování změny hmotnosti, BMI či obvodu pasu považujeme za další vhodný parametr. V námi prováděném experimentu jsme vzhledem ke krátkosti trvání stimulace a následného sledování neměli ambici k dosažení trvalého snížení hmotnosti. I to byl důvod, proč jsme změny hmotnosti nesledovali. Sledování hmotnosti také považujeme za posilující placebo efekt. V případě, že bychom subjektům sdělili, že na konci experimentu budeme kontrolovat změnu hmotnosti, mohlo by dojít k záměrnému dietnímu chování.

Ve výsledcích jsme se snažili zohlednit vliv BMI pacientek na změny bažení a také možný vliv anamnézy závislosti, vzhledem k jejich společnému neurobiologickému základu (Wang GJ et al., 2004, Wang GJ et al., 2011). Odchytky však neměly statisticky významnou hodnotu. Velikost vzorku byla bohužel příliš malá na to, aby bylo možné zohlednit tyto parametry. Také by bylo zajímavé sledovat vliv komorbidit, případně užívaných psychofarmak na efekt rTMS. Opět jsme se však potýkali s problematikou nedostatečně velkého vzorku k tomu, aby se vliv jednotlivých faktorů mohl statisticky na výsledcích projevit. K minimalizaci jejich vlivu jsme neumožnili změny medikace v období stimulace a stimulaci jsme prováděli v období remise komorbidního onemocnění (s výjimkou hospitalizované pacientky).

Účinek na zmírnění bažení po kouření byl prokázán ještě před nastartováním studií, zabývajících se zmírnění bažení po jídle (Amiaz R et al., 2009). V našem vzorku se nachází 3 kuřačky. Bylo by zajímavé sledovat, jestli došlo ke změně bažení i v oblasti jiné substance než je jídlo. Opět jde však pouze o nesignifikantní vzorek a šlo by spíš o sérii kazuistik.

### ***8.3 Porovnání výsledků experimentu s publikovanou literaturou***

V následné kapitole porovnáváme naše výsledky s již publikovanými studiemi. Zaměřujeme se na ty, které pojednávají o účinku rTMS na pacienty s MB, resp. na zmírnění bažení po jídle. Vzhledem k odlišné symptomatice mentální anorexie a také k odlišnému očekávanému efektu toto onemocnění PPP zde vynecháváme.

Naše výsledky se víceméně shodují s výsledky studií publikovaných Walpothem (Walpoth M et al., 2008) a Gayovou (Gay A et al., 2016). V obou případech zvolili stejné místo stimulace a obdobné parametry stimulace, i když počet stimulací byl vyšší (15-20 sezení). Přesto u obou zmíněných studií nedošlo k prokázání efektu rTMS proti placebo. Celkově bylo v obou studiích stimulováno 56 pacientek. Sice ve skupině Walpotha došlo k signifikantnímu zlepšení symptomatiky, ale efekt rTMS proti placebo byl nevýznamný. Naproti tomu ve studii Gayové nedošlo ani k zmírnění pozorovaných symptomů. Gayová se zabývá řešením obdobných limitů studie, jako v případě našeho experimentu, a to možností ovlivnění jiných mozkových struktur (DMPFC) nebo přesnějším naváděním stimulační cívky neurovizuálními metodami.

Naproti tomu naše studie nepotvrzuje kazuistické úspěchy Hausmanna, 2004 a Downara, 2012. Zatímco Hausmann připouští pravděpodobně významnou složku placebo na efekt terapie, Downar ji vylučuje s odůvodněním dlouhodobé rezistence pacientky na jinou terapii a také tím, že pacientka o efektu na bulimickou symptomatiku nebyla informována (Downar J et al., 2012, Hausmann A et al., 2004). Významná míra placebo efektu v rámci terapie rTMS je ale prokazována dalšími studiemi (Barth KS et al., 2011, Gay A et al., 2016, Walpoth M et al., 2008). Dle našeho názoru jí proto nelze ignorovat. V obou případech jde o pacientky s komorbidním depresivním onemocněním. Diskutujeme o možnosti, že právě zlepšení depresivní symptomatiky mělo přímý vliv na zlepšení komorbidního onemocnění. Toto zjištění koreluje se zjištěním paralelní studie probíhající na našem pracovišti (Jaššová K et al., submitted 2019). Jde však pouze o potvrzení zlepšení jídelního chování u pacientů s depresivní symptomatikou bez komorbidní poruchy příjmu potravy. Proto vliv rTMS a mechanismus jeho účinku na komorbiditu zůstává otázkou pro další studie.

Jednorázové stimulační úspěchy Uhra (Uher a kol., 2005), Van den Eynda (Van den Eynde F et al., 2010) a jejich porovnání s našimi výsledky je diskutabilní. V zmiňovaných studiích sledovali okamžitý efekt jednorázové stimulace. Barth (Barth KS et al., 2011) přitom zpochybňuje předchozí výsledky, kdy nedosáhl v experimentu signifikantně výraznější změny bažení po stimulaci reálnou ve srovnání se shamovou cívkou. Připisuje to lepšímu přístrojovému vybavení, kdy shamová cívka dokázala důvěryhodněji napodobit nežádoucí účinky reálného rTMS. Potvrzuje tedy důležitost zohlednění placebo efektu u rTMS stimulace. Uvažujeme, jestli v případě našeho experimentu mohl mít tento faktor také své opodstatnění. Bohužel chybí porovnání schopnosti účastníků odhadnout, jestli šlo o reálnou, či shamovou cívku, tedy chybí porovnání o úspěšnosti zaslepení.

Výsledky našeho experimentu se neshodují s výsledkem jediné publikované meta-analýzy, která potvrzuje stimulační efekt rTMS proti placebo. Jak jsme již zmiňovali, jde o velice heterogenní a malou analýzu. Zahrnuje 16 různých studií, v kterých porovnává účinnost rTMS, tDCS u na substanci nezávislém bažení. Heterogenita studie, nízký počet sledovaných výzkumů a zároveň nízký počet subjektů (440) snižují výtěžnost studie. Dle našich statistických výsledků, pro porovnání okamžité účinnosti rTMS a placebo při použití dotazníku FCQ-S, by bylo potřeba k statisticky významnému výsledku až 3716 subjektů (samozřejmě je zde nutné zohlednit, že dotazník je tím pádem pro tento typ výzkumu nejspíš nevhodný) (Tab. č. 9). Avšak samotní autoři publikace zdůrazňují, že je nutné dalších studií ke zlepšení výtěžnosti (Jansen JM et al., 2013).

Závěrem zmiňujeme jedinou nám známou studii, která se přímo zabývá účinkem rTMS na psychogenní přejídání, Baczynski a kol., 2014. Pacientka podstoupila 20 sezení v průběhu 4 týdnů a 2 dnů po 30 minutách. Parametry stimulace byly následovné: frekvence 10 Hz, 4 vteřiny stimulace, 26 vteřin mezi-interval, celkově 2400 pulzů denně o intenzitě 120 % MMT. Cílem stimulace byl levý DLPFC. Zde je podle našeho názoru nutné uvažovat o značné míře účinku placebo. V porovnání s ostatními studii jde o značně intenzivní a dlouhodobou stimulaci. 2400 pulzů o intenzitě 120 %

MMT jsou proti jiným studiím nestandardně vysoké parametry. Také délka terapie 4 týdny a 2 dny je proti jiným studiím významně delší (Tab. č. 3). Zajímavostí je, že autorka studie v diskusi možnosti placebo účinku nevěnuje velkou pozornost. Přesto v podstatě můžeme konstatovat, že výsledek kazuistiky můžeme naší studií potvrdit. U pacientek s psychogenním přejídáním došlo po aplikaci rTMS k zmírnění bažení po jídle, a tedy k pozitivní úpravě symptomatiky onemocnění.

#### ***8.4 rTMS jako potenciální nová metoda léčby psychogenního přejídání?***

Pro aktuálně omezené možnosti léčby poruch příjmu potravy, psychogenní přejídání nevyjímaje, se hledají nové, alternativní možnosti léčby. rTMS se, vzhledem k její schopnosti ovlivnit podkorová centra, která jsou zodpovědná za bažení a kontrolu impulzů, a zároveň dobrou snášenlivost a neinvazivnost, jeví jako slibná metoda. Přesto, jak je vidět z uváděných studií, není bezpečně prokázán efekt této léčby proti placebo. Studie, které se zabývají pouze jednorázovým snížením bažení po jídle, vykazují dobré výsledky proti placebo (Uher R et al., 2005, Van den Eynd F et al., 2010). Avšak ty, které zkoumají jeho dlouhodobý účinek, tyto výsledky spíše vyvracejí (Gay A et al, 2016, Walpoth M et al., 2008). Zároveň, obdobně jako v naší disertační práci, je prokázán výrazný efekt placebo, zejména pokud taktilní a auditivní prožitek terapie vykazuje obdobnou míru nepříjemnosti (Barth KS et al., 2011). V našem experimentu bylo dosaženo výrazného zmírnění bažení po jídle nejen okamžitě po ukončení stimulace, ale také s měsíčním rozestupem. Efekt placebo však byl v případě sledování bažení pomocí dotazníku FCQ-T dokonce významnější než efekt rTMS. Zde vyvstává otázka, zda a do jaké míry se tato neinvazivní stimulační metoda může podílet na léčbě psychogenního přejídání.

Přes převážně negativní výsledky, dle našeho názoru, ještě nelze metodu zcela zahrnout. Publikované práce obsahují pouze malé množství stimulovaných probandů a data jsou proto chudá. Jak můžeme vidět z tabulky síly našeho experimentu (při počtu



probandů 12), experiment dosahoval dostatečné síly pouze v jednotlivých kategoriích (Tab. č. 9). V závěrech publikovaných prací ostatní autoři také zmiňují nedostatečnou velikost vzorku pacientů. Nejvhodnější nastavení parametrů stimulace je prozatím také spíše obsahem výzkumu. Zůstává tedy otevřená otázka, jestli je rTMS účinnější než placebo? Dle našeho názoru ano. Nutno připomenout, že experiment disertační práce je první známou randomizovanou dvojitě-slepou studií zaměřenou přímo na diagnózu psychogenního přejídání, a tedy prostor pro další zkoumání zůstává otevřený.

Kazuisticky vychází rTMS jako účinné u pacientek s komorbidní depresí. Podíl zlepšení depresivní symptomatiky na celkovém zlepšení popsanych případů je neznámý. Z paralelní studie na našem pracovišti víme, že zlepšení jídelního chování souvisí se zmírněním deprese po stimulaci rTMS (Jaššová et al., 2019). Je i obecně známý fakt, že zmírněním příznaků jednoho onemocnění dochází k snížení závažnosti komorbidity. Zároveň medicína založená na důkazech nezakládá své poznatky na kazuistikách, ale na velkých randomizovaných dvojitě slepých placebo kontrolovaných studiích, ve kterých je v oblasti výzkumu rTMS a poruch příjmu potravy důkazů zatím velice málo.

Proto si na základě aktuálních poznatků dovoluujeme tvrdit, že rTMS prozatím nelze přijmout za ověřenou terapeutickou metodu pro poruchy příjmu potravy. Zároveň však zůstává výzva dalšího výzkumu v této oblasti.

### ***8.5 Je metodou volby prevence?***

Když vezmeme do úvahy četnost, prognózu a terapeutické možnosti poruch příjmu potravy včetně psychogenního přejídání, nutně vyvstává otázka důležitosti prevence. O rizikových faktorech onemocnění a možnostech prevence jsme již pojednali v úvodní části disertační práce. Z dostupné literatury je znát, že se rozvíjejí preventivní snahy a programy v této oblasti, ale prozatím je jejich úspěšnost přinejmenším sporná.

Již zmiňovaná studie z roku 2017 prováděná na středních školách v německém Hamburгу zkoumala možnosti preventivního edukačního programu ve snížení četnosti poruch příjmu potravy. K účasti na výzkumu bylo osloveno 144 středních škol, ale 111 škol na výzvu ani neodpovědělo. Zůstává pouze spekulací proč. Nezáměr, zaneprázdněnost, snaha chránit studenty? Do výzkumu se zapojilo 23 škol. Náhodně byly rozděleny na ty, v kterých proběhl preventivní program a na kontrolní skupinu. Efektivitu programu ověřovali okamžitě po edukaci, měsíc po ukončení a půl roku po ukončení edukace. Výsledek studie bohužel nebyl překvapivý a koreloval s dosavadními známými daty. U edukované skupiny se skutečně zlepšilo povědomí o poruchách příjmu potravy a adolescenti získali náhled na chorobnost specifického jídelního chování. Zároveň u mladší věkové skupiny žáků došlo k zhoršení ve smyslu vyššího zaměření se na tělo a hmotnost a větší nespokojenosti s vlastním tělem. To výzkumníci připisují skutečnosti, že se díky prevenci setkali s možností, že s vlastním tělem lze být nespokojený (Gumz A et al., 2017). Úkoly preventivních edukačních materiálů mají mít dostatečnou varovnou sílu před nebezpečím onemocnění, kvalitně edukovat rizikové skupiny adolescentů, ale také bránit negativnímu i iatrogennímu poškození.

O možnostech ovlivnění jiných rizikových faktorů, jako je vliv médií, sociálních sítí, či reklamního a módního průmyslu se zmíníme vzhledem k účelu disertační práce jen krátce. Jak popisuje ve své učebnici profesorka Papežová, či PhDr. Krch, snaha o ovlivnění veřejnosti či zákonodárců je v neustálém zájmu odborníků. Tento pomyslný boj lze však často přirovnat k souboji s větrnými mlýny, kdy má síla peněz výhodnější pozici (Krch D et al., 2005, Papežová H et al., 2010).

## 9. Závěr

### 9.1 Zhodnocení hypotéz

**H1:** Repetitivní transkraniální magnetická stimulace zmírní bažení po jídle u pacientů s psychogenním přejídáním okamžitě po ukončení série stimulací.

Hypotézu H1 se podařilo potvrdit. Ve sledování oběma dotazníky došlo k statisticky významnému poklesu míry bažení.

**H2:** Míra bažení po jídle bude po ukončení stimulace ve skupině léčených reálnou cívkou rTMS menší než ve skupině, které bylo aplikováno placebo.

Hypotéza H2 se ukázala jako nepravdivá. Experiment prokázal významnou míru účinnosti placebo na zmírnění bažení po jídle.

**H3:** Účinek rTMS bude přetrvávat i měsíc po ukončení léčby.

Hypotézu H3 lze opět označit jako pravdivou. Dlouhodobý efekt, měsíc po ukončení stimulace, přetvával opět při sledování oběma dotazníky, jak FCQ-S, tak FCQ-T. Při hodnocení dotazníkem FCQ-S byl tento efekt pozorován pouze v placebem stimulované skupině.

**H4:** Přetrvávající efekt snížení bažení po jídle bude výraznější ve skupině stimulované reálnou cívkou proti skupině stimulované shamovou cívkou.

Podobně jako v případě hypotézy H2, jsme hypotézu H4 vyvrátili. Přetrvávání míry bažení sice zůstává signifikantní v obou skupinách, dokonce má klesající tendenci.

Avšak zejména v případě sledování dotazníkem FCQ-T, je pokles v placebo skupině statisticky významně výraznější než ve skupině stimulovaných pacientů.

**H5:** Kombinace rTMS a KBT bude účinnější ve zmírnění bažení po jídle než kombinace KBT a placebo.

Pro nedostatek údajů nelze zhodnotit míru podílu KBT na efektivitě léčby psychogenního přejídání v rámci našeho experimentu

## ***9.2 Zhodnocení splnění cílů disertační práce***

Hlavním cílem disertační práce bylo zhodnocení účinnosti repetitivní transkraniální magnetické stimulace aplikované na dorsolaterální prefrontální kortex v léčbě psychogenního přejídání posouzením zmírnění bažení po jídle a jeho udržení po měsíčním odstupu od stimulace. Experiment potvrdil signifikantní snížení míry bažení okamžitě po ukončení stimulace i v měsíčním sledování. Zároveň však nedošlo k statisticky významné odchylce při porovnání skupiny stimulované aktivní cívkou proti kontrolní skupině. Studie potvrdila důležitost efektu placebo v použité léčebné metodě.

Vedlejším cílem disertační práce bylo porovnání rTMS v kombinaci s KBT a placebo s KBT. Během průběhu experimentu vyvstaly nedostatky v metodice práce a komplikace v compliance pobandů, které znemožňují dostatečně přesnou odpověď na otázku, zdali a jakou roli KBT v terapii sehrávalo.

## **Souhrn:**

Úvod: Psychogenní přejídání je nejčastější nemocí ze spektra poruch příjmu potravy s prevalencí až 7,8%. Jedná se o onemocnění často spojené s nadváhou, až obezitou. Terapie psychogenního přejídání spočívá zejména v režimové terapii, psychoterapii, případně farmakoterapii. Recentně se jako nadějná léčebná metoda jeví repetitivní transkraniální magnetická stimulace, která je v současnosti účinně využívána například k terapii rezistentní deprese. Vzhledem k její neinvazivnosti, dobré snášenlivosti a minimu nežádoucích účinků se hledá její další využití. Jednou z cílových skupin jsou právě poruchy příjmu potravy. Hlavním experimentálním místem stimulace u psychogenního přejídání je levý dorsolaterální prefrontální kortex, který je zodpovědný za kontrolu impulzů a bažení po jídle.

Metodika: Jde o randomizovanou dvojité zaslepenou placebo kontrolovanou studii. Aktivní skupina byla stimulována vysokofrekvenční rTMS, s parametry stimulace: frekvence 10Hz, 1500 pulzů, 107s mezi-interval, 100% minimálního motorického prahu, 10 stimulačních sezení. Kontrolní skupina byla stimulována shamovou cívkou. Obě skupiny vyplnily dotazníky FCQ-S a FCQ-T před stimulací, po 10. sezení a měsíc po ukončení stimulace.

Výsledky: Pro dotazník FCQ-S jsme zaznamenali statisticky významný pokles bažení ihned po ukončení stimulace ( $p=0,0168$ ), zatímco v měsíčním sledování byl pokles bažení nesignifikantní ( $p=0,2184$ ). Při sledování poklesu bažení pomocí dotazníku FCQ-T dochází k statisticky významné změně jak hned po ukončení stimulace ( $p=0,0114$ ), tak po měsíci ( $p=0,0368$ ). V porovnání s placebem jde však o nevýznamné rozdíly, kromě měsíčního sledování bažení dotazníkem FCQ-T, kdy je pokles bažení u kontrolní skupiny signifikantní proti aktivně stimulovaným pacientům ( $p=0,0111$ ).

Závěr: Lze konstatovat, že po terapii vysokofrekvenční transkraniální magnetickou stimulací došlo k poklesu bažení po jídle. Avšak rozdíl mezi skupinou pacientů stimulovaných reálnou a shamovou cívkou byl nesignifikantní.

**Klíčová slova:** psychogenní přejídání, bažení po jídle, repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

**Summary:**

Introduction: Among eating disorders, the binge eating is the most common disorder with prevalence to 7,8%. It is frequently connected with overweight, or obesity. Current treatment of binge eating is based on psychotherapy, pharmacotherapy and regime approach. Recently, repetitive transcranial magnetic stimulation appears as hopeful therapeutic method, for example used with success as an alternative therapy to treatment of resistant major depression. Because of its non-invasiveness, good tolerability and minimal side effects, new options of its use are studied. It seems to be a promising therapeutic method for treatment of eating disorders. Dorsolateral prefrontal cortex is considered as main experimental target of stimulation for treatment of binge eating disorder.

Methods: Study was conceived randomized double-blind placebo controlled. The active group was stimulated by high-frequency rTMS, with stimulation parameters: frequency 10Hz, 1500 pulses, 107s inter-train, 100 % minimal motor threshold and 10 sessions of stimulation. The control group was stimulated by sham rTMS coil. Both groups completed FCQ-S and FCQ-T questionnaire before stimulation, after 10. session and one month after 10. session.

Results: We noticed statistically significant decrease of craving in FCQ-S questionnaire after 10. session of stimulation ( $p=0,0168$ ) and non-significant decrease after a month ( $p=0,2184$ ). For FCQ-T questionnaire, the change in craving was significant in both cases, after 10. session and after a month ( $p=0,0114$ ,  $p=0,0368$ ). When we compared results with control group, they were insignificant, except the situation after month in FCQ-T evaluation, when in control group, craving was significantly more reduced, than in stimulated group ( $p=0,0111$ ).

Conclusion: We are able to tell, that the therapy by high-frequency rTMS can significantly reduce craving among patient with binge eating disorder. However, the difference between real rTMS and sham rTMS group was insignificant.

**Key words:** binge eating disorder, craving, repetitive transcranial magnetic stimulation

## **Literatura:**

- Allen KL et al. Risk factors for binge eating and purging eating disorders: Differences based on age of onset. *Int. J. Eat. Disord.* 2014. 47:802-812.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., Text Revision). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Amiaz R et al. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction.* 2009. 104(4):653-660.
- Baczynski TP. High-Frequency rTMS to Treat Refractory Binge Eating Disorder and Comorbid Depression: A Case Report *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets.* 2014. 13:771-775.
- Bae EH et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2007. 10:521-528.
- Baeken C et al. The impact of HF-rTMS treatment on serotonin (2A) receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimul.* 2011. 4:104-111.
- Barker AT et al. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet.* 1985;1:1106-110
- Barth KS et al. Food cravings and the effects of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation using an improved sham condition. *Front Psychiatry.* 2011. 14;2:9.
- Beato-Fernandez L et al. Psychopathological alterations and neuroimaging findings with discriminant value in eating behavior disorder, *Actas Esp Psiquiatr.* 2011. 39(4):203-210.
- Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci.* 2005. 8(11):1458-1463.
- Boeka AG, Lokken KL. Prefrontal systems involvement in binge eating. *Eat Weight Disord.* 2011. 16(2):121-126.
- Bohon C, Stice E. Negative affect and neural response to palatable food intake in bulimia nervosa. *Appetite.* 2012. 58(3):964-970.
- Botvinick MM et al. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci.* 2004. 8(12):539-546.
- Bulik CM, Taylor N. *Runaway eating.* Rodale Books. USA. 2005:304



- Casper RC. Depression and eating disorders. *Depress Anxiety*. 1998. 8(1):96-104
- Cepeda-Benito A et al. The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires. *Behavior Therapy*. 2000a. 31(1):151-173.
- Cepeda-Benito A et al. The development and validation of Spanish versions of the State and Trait Food Cravings Questionnaires. *Behav Res Ther*. 2000b. 38(11):1125-1138.
- Cooper Z, Fairburn CG. Refining the definition of binge eating disorder and nonpurging bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2003. 34:89-95.
- Downar J et al. Unanticipated Rapid Remission of Refractory Bulimia Nervosa, during High-Dose Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsomedial Prefrontal Cortex: A Case Report, *Front Psychiatry*. 2012; 3: 30.
- Durmaz O, Ateş MA. A Review of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Use in Psychiatry. *Dis Mol Med*. 2013. 1:77-86.
- Eddy KT et al. Kongitudinal comparioson of anorexia nervosa subtypes. *Int J Eat. Disord*. 2002. 31:191-201.
- Erskine HE, Whiteford HA, Epidemiology of binge eating disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018. 31(6):462-470.
- Fairburn ChG. *Overcoming binge eating*. New York: A Division of Guilford Publication. 1995: 246.
- Fassbender C et al. Mapping the functional anatomy of task preparation: priming task-appropriate brain networks. *Hum Brain Mapp*. 2006, 27(10):819-827.
- Filipova AA, Stoffel CL. The prevalence of binge eating disorder and its relationship to work and classroom productivity and activity impairment. 2016. 64(5):349-361.
- Fischer S et al. Another look at impulsivity: a meta-analytic review comparing specific dispositions to rash action their relationship to bulimic symptoms. *Clin Psychol Rev*. 2008. 28(8):1413-1425.
- Fisher S et al. Short-term cognitive-behavioral therapy for binge eating disorder: Long-term efficacy and prediction of long-term treatment success. *Behavioral Research and Therapy*. 2014. 58: 36-42.
- Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul*. 2012. 5(3):287-296.
- Flegal KM et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1723-1727.
- Gay A et al. A Lack of Clinical Effect of High-frequency rTMS to Dorsolateral Prefrontal Cortex on Bulimic Symptoms: A Randomised, Double-blind Trial. *Eur Eat Disord Rev*. 2016. 24(6):474-481.

- Gersner R et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals. *J Neurosci*. 2011. 31:7521-7526.
- Goldschmidt AB et al. Overeating and binge eating in emerging adulthood: 10-year stability and risk factors. *Dev Psychol*. 2016. 52(3):475-483.
- Gumz A et al. Efficacy of a prevention program for eating disorder in schools: a cluster-randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2017. 17:293
- Hadad NA, Knackstedt LA. Addicted to palatable foods: comparing the neurobiology of Bulimia Nervosa to that of drug addiction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014. 231(9):1897-1912.
- Hare TA et al. Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science*. 2009. 324(5927):646-648.
- Hege MA et al. Attentional impulsivity in binge eating disorder modulates response inhibition performance and frontal brain networks. *Int J Obes (Lond)*. 2015 39(2):353-360.
- Hausmann A et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the double-blind treatment of a depressed patient suffering from bulimia nervosa: a case report. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004. 7(3):371–373.
- Holland G, Tiggemann M. A systematic review of the impact of the use of social networking sites on body image and disordered eating outcomes. *Body Image*. 2016. 17:100–110
- Hudson JI et al. The prevalence and correlates of eating disorders in the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry*. 2007. 61:348-358.
- Jansen JM et al. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013. 37(10 Pt 2):2472-2480.
- Jaššová K et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment of Depression and Anxiety in a Patient with Anorexia Nervosa. *Med Sci Monit*. 2018. 24: 1-3.
- Jaššová K et al. Transcranial Magnetic Stimulation Significantly Influence the Eating Behavior in Depressive Patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019. 15: 2579-2586.
- Jenkins PE et al. Comparison of face-to-face versus email guided self-help for binge eating: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014. 15: 181.
- Joos AA et al. Frontocingular dysfunction in bulimia nervosa when confronted with disease-specific stimuli. *Eur Eat Disord Rev*. 2011. 19(5):447-453.
- Kamolz S et al. Transcranial magnetic stimulation for comorbid depression in anorexia. *Nervenarzt*. 2008. 79(9):1071-1073.

- Kessler RC et al., The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization world mental health surveys. *Biol Psychiatry*. 2013; 73: 904-914.
- Keys A et al. *The Biology of Human Starvation*. Minneapolis, MN: University of Minneapolis Press. 1951, 41(2):236-237.
- Kim DR et al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011. 20:255-261.
- Kratochvíl S. *Základy psychoterapie*, 6. aktualizované vydání, Praha, Portál, 2012. s. 403.
- Krch D et al *Poruchy příjmu potravy*, 2., aktualizované a doplněné vydání Praha, Grada Publishing, a.s., 2005:255
- Matoulek M. Výskyt obezity a jejich komplikací v České republice. *Vnitř Lék*. 2010. 56(10): 1019-1027
- McClelland J et al. Improvements in symptoms following neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in severe and enduring anorexia nervosa: findings from two case studies. *Eur Eat Disord Rev*. 2013. 21(6):500-506.
- McClelland J et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment in Enduring Anorexia Nervosa: A Case Series. *Eur Eat Disord Rev*. 2016a, 24(2):157-163.
- McClelland J et al. A Randomised Controlled Trial of Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Anorexia Nervosa, *PLoS One*. 2016b. 23;11(3):e0148606.
- McElroy SL et al. Pharmacological management of binge eating disorder: current and emerging treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2012. 8: 219-241.
- Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: MKN-10, desátá revize, Praha: Bomton Agency, 2008.
- Mustelin L et al. Incidence and weight trajectories of binge eating disorder among young women in the community. 2015. 48(8):1106-1112.
- Müller MB et al. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000. 23:205-215.
- Papežová H. *Spektrum poruch příjmu potravy*. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2010: 424.
- Papežová H. *Začarovaný kruh: anorexie, bulimie a psychogenní přejídání a cesty ven?* Nakladatelství: Psychiatrické centrum. 2013: 148
- Papežová H. *Poruchy příjmu potravy*. In: Hosák L et al. *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, 2015: s278-299.

- Papežová H. Prevence poruch příjmu potravy. Čas. Lék. Čes. 2017. 156: 68–73
- Papežová H et al. Anorexie, bulimie a psychogenní přejídání. Interdisciplinární a transdiagnostický pohled. Praha: Mladá fronta a.s.; 2018: 607.
- Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. Nat Rev Neurosci. 2001. 2(6):417-424.
- Pell GS et al. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. Progress in Neurobiology. 2011. 93:59–98.
- Peñas-Lledo E.: An integrative explanation of binge eating behavior. Trends in eating disorders research. New York. Nova Science. 2005: 45-62.
- Peñas-Lledo EM et al. Anterior cingulate activity in bulimia nervosa: A fMRI case study. Eating Weight Disord. 2007. 12:78-82.
- Peterson CB et al. Longitudinal stability of binge-eating type in eating disorders. Int J Eat Disord. 2012. 45:664-669.
- Quintana J et al. Anterior cingulate dysfunction during choice anticipation in schizophrenia. Psychiatry Res. 2004. 15;132(2):117-130.
- R Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, (2017). Vienna, Austria, [www.R-project.org](http://www.R-project.org).
- Raboch et al. Psychiatrie. Praha: Nakladatelství Karolinum. 2012:466.
- Ramaccotti CE et al. Therapeutic options for binge eating disorder. Eat Weight Disord. 2013. 18: 3-9.
- Rossi S et al. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009. 120:2008-2039.
- Shaw H. et al. Body image and eating disturbances across ethnic groups: more similarities than differences. Psychol Addict Behav. 2004. 18:12-18
- Schienze A et al. Binge-eating disorder: reward sensitivity and brain activation to images of food. Biol Psychiatry. 2009. 15;65(8):654-661.
- Schmidt U, Campbell IC. Treatment of eating disorders can not remain 'brainless': the case for brain-directed treatments. Eur Eat Disord Rev. 2013. 21(6):425-427.
- Slotema CW et al. 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. 71:873-884.
- Smink FR et al. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. Curr Psychiatry Rep, 2012. 14(4):406-414.

- Spitzer, R. et al. Binge eating disorder: A multisite field trial of the diagnostic criteria. *International Journal of Eating Disorders*. 1992. 11, 191-203
- Steiger H et al. Trait-defined eating-disorder subtypes and history of childhood abuse. *Int J Eat Disord*. 2010. 43(5):428-432.
- Stice E et al. Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. *J Neurosci*. 2011. 23;31(12):4360-4366.
- Stice E et al. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. 2013. 122(2):445-457.
- Striegel-Moore RH et al. Eating disorder symptoms in a cohort of 11 to 16-year-old black and white girls: the NHLBI growth and health study. *Int J Eat Disord*. 2000. 25:49-66.
- Striegel-Moore RH et al. Comparison of binge eating disorder and bulimia nervosa in a community sample. *Int J Eat Disord*. 2001. 29 (2):157-165.
- Stunkard AJ. Eating patterns and obesity. *Psychiatr Q*. 1959 Apr;33:284-95.
- Theiner P. Léčba deprese u pacientů s poruchou příjmu potravy. *Psychiatrie pro praxi*. 2011. 12(3): 105-107.
- Tomanová J., Papežová H. Vícerodinná terapie pacientek trpících mentální anorexií v Centru pro léčbu poruch příjmu potravy. *Čes a Slov Psychiatrie*. 2006. 102(7).
- Trace SE et al. Effect of reducing the frequency and duration criteria for binge eating on lifetime prevalence of bulimia nervosa and binge eating disorder, implications for DSM-V. *Int J Eat Disord* 2012. 45: 531-536.
- Uher R et al. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry*. 2005. 58:840-842
- Ulfvebrand S et al. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. *Psych Res*. 2015. 230:294-299.
- Val-Laillet D et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin*. 2015. 24;8:1-31.
- Van den Eynde F et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study. *Eur Psychiatry*. 2013. 28(2):98-101.
- Walpoth M et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: preliminary results of a single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychother Psychosom*. 2008. 77(1):57-60.
- Wang GJ et al. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis*. 2004. 23(3):39-53.

Wang GJ et al. Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder. *Obesity (Silver Spring)*. 2011. 19(8):1601-1608.

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.

Wassermann EM. Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. Depression and anxiety. 2000. 12(3):124-129.

World Health Organization, 1998 Prevention and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June.

<http://www.riken.jp>

## **Seznam příloh**

*Příloha č. 1 – Eating Disorder Examination Questionnaire*

*Příloha č. 2 – Food Craving Questionnaire – State – česká verze*

*Příloha č. 3 – Food Craving Questionnaire – Trate – česká verze*

*Příloha č. 4 – Informovaný souhlas*

*Příloha č. 5 – Rozhodnutí etické komise*

*Příloha č. 6 – článek publikovaný autorkou v Medicine Science Monitor*

*Příloha č. 7 – článek publikovaný autorkou v Neuropsychiatric Disease and Treatment*