

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**  
Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

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

MUDr. Katarína Jaššová

20.3.2019

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor: Léčnická psychologie a psychopatologie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc

Školící pracoviště: Psychiatrická klinika 1.LF UK a VFN

Školitel: Prof. MUDr. Hana Papežová, CSc

## Obsah

<b>Souhrn:</b> .....	<b>4</b>
<b>Summary:</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Úvod</b> .....	<b>6</b>
1.1 Definice a epidemiologie psychogenního přejídání .....	6
1.2 Současné možnosti léčby .....	6
1.3 Neurobiologický korelát psychogenního přejídání .....	7
1.4 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v terapii psychogenního přejídání.....	7
<b>2. Cíle studie a hypotézy</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Metodika</b> .....	<b>8</b>
3.1 Materiál a metody.....	8
3.2 Hodnocení míry bažení pomocí dotazníků.....	8
3.3 Sběr a statistické zpracování dat .....	8
3.4 Parametry stimulace rTMS.....	9
3.5 Model skupinové KBT .....	9
<b>4. Výsledky</b> .....	<b>9</b>
4.1 Charakteristika souboru.....	9
4.2 Posouzení míry bažení po jídle před stimulací.....	10
4.3 Posouzení míry bažení okamžitě po stimulaci .....	10
4.4 Posouzení míry bažení měsíc po ukončení stimulace .....	10
4.5 Vliv BMI a závislosti na alkoholu na efekt léčby .....	11
<b>5. Diskuse</b> .....	<b>11</b>
5.1 Zhodnocení výsledků práce.....	11
5.2 Limity experimentu a návrhy na změnu metodiky.....	11
<b>6. Závěr</b> .....	<b>13</b>
6.1 Zhodnocení hypotéz .....	13
6.2 Zhodnocení splnění cílů disertační práce .....	13
<b>Literatura:</b> .....	<b>14</b>
<b>Seznam publikací</b> .....	<b>18</b>

## **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 dvojitě 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 succes as a 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.

**Methodes:** 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 treshold 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

## 1. Úvod

### 1.1 Definice a epidemiologie psychogenního přejídání

Dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí spadá psychogenní přejídání (PP) pod číselný kód F 50.4. Diagnóza je definovaná jako: „Přejídání, které vedlo k obezitě jako reakci na stresující událost.“ Charakteristika psychogenního přejídání dle MKN 10 je velice obecná. Chybí přesně stanovená kritéria, např. četnosti a míry přejedení, délky trvání onemocnění, či míry obezity.

Přesnější charakteristiku PP poskytuje 5. revize Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-5) vydaná v roce 2013 (český překlad v roce 2015). V DMS-5 je epizoda psychogenního přejídání vymezena jako konzumace takového množství jídla, které je výrazně větší (1500-4500kcal), než by většina lidí zkonsumovala za stejnou časovou jednotku a za stejných okolností a je provázená pocitem ztráty kontroly. Záchvat přejedení je typicky provázen větší rychlostí konzumace potravy, pokračováním v jídle přes pocit sytosti, následující ho pocity viny, výčitky svědomí, znechucení nad samým sebou, deprese. Každou epizodu provází velký stres a pocit napětí. Přesto, že nemocní zkonsumují velké množství jídla a zažívají následně nepříjemné psychické a fyzické prožitky, nepoužívají žádné eliminační metody (zvracení, projímadla nebo excesivní cvičení). Kritérium zohledňující četnost epizod přejedení stanovuje minimálně jedno přejedení týdně za poslední 3 měsíce.

Prevalence psychogenního přejídání se pohybuje od 0,7% podle Mustelinioho (2015) až po 7,8% podle Filipové (2016).

### 1.2 Současné možnosti léčby

V současnosti se k léčbě PP používají psychofarmaka, psychoterapie nebo svépomocná terapie ev. jejich kombinace.

Nejčastěji používanou skupinou léků jsou antidepresiva ze skupiny SSRI. Účinnost byla prokázána u fluoxetinu, mezi další zkušované preparáty patří sertralin a citalopram. Dále lze uvést aplikaci stabilizátorů nálady (topiramát), které jsou prospěšné zejména v terapii komorbidních psychických onemocnění. Jinou možností je využití tzv. anorektik, ke kterým náleží orlistat nebo sibutramin. 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.

K neúspěšnějším formám psychoterapie patří kognitivně behaviorální terapie (KBT). Kognitivní část terapie se zaměřuje na změnu extrémního zaujetí tělesnými proporcemi a váhou, perfekcionismus a myšlení typu všechno-nebo-nic, zatímco behaviorální část na změnu jídelního chování. Mezi další psychoterapeutické metody využívané k terapii PP patří interpersonální nebo vícerodinná terapie.

V přehledu současných metod terapie psychogenního přejídání nesmíme opomenout velké množství publikací obsahující svépomocné návody. Například: H. Papežová: „Začarovaný kruh: anorexie, bulimie a psychogenní přejídání a cesty ven?“, C.M. Bulik: „Runaway eating“, Ch.G. Fairburn „Overcoming binge eating“.

V praxi jsou jednotlivé postupy s výhodou kombinovány.

### ***1.3 Neurobiologický korelát psychogenního přejídání***

Zjednodušeně lze říct, že u psychogenního přejídání dochází k hyperaktivitě bazálních ganglií, předního cingulárního kortexu a orbitofrontálního kortexu a k nedostatečné inhibici dorsolaterálního prefrontálního kortexu (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.

### ***1.4 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v terapii psychogenního přejídání***

Posílením aktivity DLPFC lze díky jeho regulační schopnosti vůči podřízeným korovým a podkorovým oblastem upravit jejich činnost. Tohoto poznatku využívají výzkumy zabývající se možností ovlivnění patologického jídelního chování u poruch příjmu potravy pomocí neinvazivních neurostimulačních metod jako je repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).

Možnost využití rTMS v terapii poruch příjmu potravy se zkoumá u všech základních onemocnění spektra. Nejnovější studie se zaměřují zejména na mentální anorexii (MA), kde skupina kolem McClellandové prokázala dobrou snášenlivost metody pacientkami trpícími MA, avšak efekt metody je diskutabilní. Existují i studie zabývající se terapií mentální bulimie, které předpokládají ovlivnění bažení po jídle, cravingu, a tím snížení bulimické symptomatiky. Příkladem jsou publikace Hausmanna či Van den Eyndeho. Jediná nám známá práce pojednávající o psychogenním přejídání je kazuistika T. Baczynski, která popisuje ústup symptomatiky po aplikaci rTMS.

## **2. Cíle studie a hypotézy**

Hlavním cílem disertační práce bylo zhodnocení účinnosti repetitivní transkraniální magnetické stimulace aplikované na levý DLPFC 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.

### **3. Metodika**

#### ***3.1 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 VFN rozhodnutím ze dne 23.1.2014, č.j. 1867/13 S-IV (individuální výzkum). Studie byla registrována v mezinárodní databázi výzkumů [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Nábor pacientů probíhal na Psychiatrické klinice VFN a 1. LF UK.

Jako diagnostická kritéria jsme použili ta, zveřejněná v 5. revizi Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch. Vyřazujícími kritérii studie byly kontraindikace k aplikaci rTMS. 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 nabídnuta možnost kombinace léčby s kognitivně behaviorální skupinovou terapií. Studie byla koncipovaná jako randomizovaná, dvojité zaslepená klinická studie. Randomizaci prováděl na studii nezávislý statistik.

#### ***3.2 Hodnocení míry bažení pomocí dotazníků***

K hodnocení míry bažení u pacientů jsme podle vzoru Van den Eyndena použili dotazníky FCQ – tj. Food Craving Questionnaire 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 z 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). Dotazníky jsou hodnoceny pomocí součtu celkového skóre závažnosti cravingu (Capeta-Benito A et al., 2000).

#### ***3.3 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 sesbírání 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.

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. K zhodnocení změny bažení po jídle v čase, to 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.

### ***3.4 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 abductor pollicis brevis jsme posunuli cívku rTMS 5 cm anteriorně v stejné parasagitální rovině.

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 pomocí EMG měření. Stimulace probíhaly v průběhu dvou týdnů, od pondělí do pátku, s vynecháním víkendů. Jedno stimulační sezení trvalo přibližně 20 min.

### ***3.5 Model skupinové KBT***

Skupinová terapie probíhala pod vedením 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. Terapie trvala vždy 1 hodinu.

## **4. Výsledky**

### ***4.1 Charakteristika souboru***

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. 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. 3 z pacientek připustily příležitostné kouření, jedna anamnestickou závislost na alkoholu, přičemž v době stimulace abstinovala. 8 z pacientek se aktivně věnovalo sportovní činnosti.

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 bipolární afektivní porucha, u jiných 2 smíšená úzkostná a depresivní porucha, u jedné pacientky porucha přizpůsobení a u další neorganická nespavost. Pacientky během terapie rTMS užívaly svoji chronickou medikaci bez 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.

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

Při hodnocení dotazníků FCQ-S nedošlo k statisticky významnému rozdílu mezi skupinou stimulovanou reálnou cívkou (N<sub>1</sub>=7) a shamovou cívkou (N<sub>2</sub>=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.

#### ***4.3 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)

#### ***4.4 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. 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.

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

V závěru jsme uvažovali nad možností vlivu vstupného 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  $p(\text{alkohol}) = 0.1996$ .

## **5. Diskuse**

### **5.1 Zhodnocení výsledků práce**

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. 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. Za třetí, zvýšené pozornosti zdravotního personálu během dvou týdenní terapie.

Ve výsledcích našeho výzkumu u dotazníku FCQ-T pozorujeme výraznější odchylky míry bažení před a po stimulaci. Dotazník se jeví jako stabilnější a vhodnější pro hodnocení bažení, protože nezohledňuje aktuální stav pacienta (jako např. náladu apod.)

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. Podle našich výsledků, nejenže dochází k udržení zlepšení stavu pacientů měsíc po ukončení léčby, ale dochází k dalšímu signifikantnímu poklesu míry bažení. (zejména sledované dotazníkem FCQ-T).

### **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. Výťažnost 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.

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 minimální délka trvání by musela být 20 týdnů, respektive 20 psychotherapeutických sezení, což je standardní minimální délka trvání KBT.

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.

Neuroanatomický cíl 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 dorsomediální prefrontální cortex, u kterého byl také prokázán značný účinek. Další možností se nabízí oboustranná stimulace.

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. Přesnější metodou by bylo navedení místa stimulace neurozobrazovacími metodami.

Podle vzoru Van den Eynda a kol., 2010, jsme použili dotazníky Food Craving Questionnaire, a to obě jeho varianty. Po ukončení studie diskutujeme o možnosti rozšíření dotazníkových metod k posouzení bažení například o vizuální analogovou škálu, která by byla pro účastníky k vyplnění pohodlnější.

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. Přemýšlíme o možnostech sledování změny impulzivitu chování nejen v oblasti výběru jídla, ale i v jiných životních situacích. Je známo, že pacienti s PP jedí obvykle sami, tajně, za příjem potravy se 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. Proto sledování změny hmotnosti, BMI či obvodu pasu považujeme za další vhodný parametr.

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 kuřáčky. 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 spíše o sérii kazuistik.

## 6. Závěr

### 6.1 Zhodnocení hypotéz

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

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

H3: 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: 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 v skupině stimulovaných pacientů.

H5: Pro nedostatek údajů nelze zhodnotit míru podílu KBT na efektivitě léčby psychogenního přejídání v rámci našeho experimentu

### 6.2 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 vystaly nedostatky v metodice práce a komplikace v compliance probandů, které znemožňují dostatečně přesnou odpověď na otázku, zdali a jakou roli KBT v terapii sehrávalo.

## 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 (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Krch D et al. *Poruchy příjmu potravy, 2., aktualizované a doplněné vydání* Praha, Grada Publishing, a.s., 2005:255
- 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.

Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: MKN-10, desátá revize, Praha: Bomton Agency, 2008.

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

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.

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.

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.

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.

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.



Tomanová J., Papežová H. Vícerodinná terapie pacientek trpících mentální anorexií v Centru pro léčbu poruch příjmu potravy. *Čes a Slov Psychiatrie*. 2006. 102(7).

Uher R et al. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry*. 2005. 58:840-842

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.

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 publikací

### *1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace*

a) s impact factorem (IF)

Jaššová K, Albrecht J, Papežová H, Anders M. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment of Depression and Anxiety in a Patient with Anorexia Nervosa. *Medicine Science Monitor* 2018; 24:5279-5281, DOI: 10.12659/MSM.908250

IF = 1,98 (2018)

Jaššová K, Albrecht J, Čerešňáková S, Papežová H, Anders M. Repetitive transcranial magnetic stimulation significantly influences the eating behavior in depressive patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019, 15: 2579-2586.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S203486>

IF = 2,228 (2018)

Jaššová K, Albrecht J, Anders M, Papežová H. Repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of binge eating disorder. A double blind placebo controlled study.

Submitted to *European Eating Disorder Review*. ID: ERV-RA-2019-09-2246

IF = 3,154 (2018)

b) bez IF

Kviatkovská (Jaššová) K, Albrecht J, Papežová H. Psychogenní přejídání, současné a alternativní možnosti léčby. *Česká a slovenská psychiatrie*, 2016, 122(6): 275-279

### *2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace*

a) s IF

b) bez IF

Albrecht J, Mareš T, Jaššová K, Raboch J, Anders M. Stimulační parametry repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě neuropsychiatrických onemocnění - protokoly a lokalizace. *Česká a slovenská psychiatrie* 2017;113(4): 158 -165