

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Psychologie

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



**1. LÉKAŘSKÁ  
FAKULTA**  
Univerzita Karlova

**MUDr. Silvie Baumann (rozená Čerešňáková)**

**Léčba poruch příjmu potravy pomocí neuromodulačních metod**

Treatment of eating disorders through neurostimulation methods

Disertační práce

Školitelka: prof. MUDr. Hana Papežová, CSc.

Konzultant: doc. MUDr. Martin Anders, Ph. D.

Praha, 2021

**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 své práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 31.5.2021

MUDr. Silvie Baumann

**Identifikační záznam:**

BAUMANN, Silvie. *Léčba poruch příjmu potravy pomocí neuromodulačních metod.* [Treatment of eating disorders through neurostimulation methods]. Praha, 2021. 112 s., 3 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta. Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN. Vedoucí práce Papežová, Hana.

## **Poděkování**

Poděkování za sdílení mnohaletých zkušeností a vedení doktorského studia patří mé školitelce prof. MUDr. Haně Papežové, CSc.

Dále děkuji svému konzultantovi doc. MUDr. Martinu Andersovi, Ph.D. a svým kolegům MUDr. Jakubu Albrechtovi a MUDr. Tadeáši Marešovi za předávání informací, zkušeností, propůjčení vybavení stimulační laboratoře Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN a za pomoc s praktickou částí mé disertační práce.

Děkuji také sestřičkám a lékařům 3. oddělení Psychiatrické kliniky za laskavou spolupráci a všem pacientům a pacientkám, kteří byli ochotni se studie zúčastnit, a tak umožnili její provedení.

V neposlední řadě děkuji za velkou podporu a trpělivost svému manželovi, rodině a všem blízkým.

**Vypracování disertační práce bylo podpořeno projektem GAUK č. 104121 a LO1611.**

# Obsah

<b>ÚVOD</b> .....	10
<b>1 PORUCHY PŘÍJMU POTRAVY</b> .....	12
1.1 Charakteristika poruch příjmu potravy .....	12
1.1.1 Mentální anorexie .....	12
1.1.2 Mentální bulimie.....	13
1.1.3 Přejídání spojené s jinými psychickými poruchami .....	13
1.1.4 Zvracení spojené s jinými psychickými poruchami .....	14
1.1.5 Pika a další poruchy příjmu potravy .....	14
1.2 Epidemiologie poruch příjmu potravy .....	14
1.3 Etiologie poruch příjmu potravy .....	15
1.3.1 Psycho-sociálně-kulturní rizikové faktory .....	15
1.3.2. Genetika a poruchy příjmu potravy .....	16
1.4 Práh bolesti .....	17
1.5 Současné možnosti léčby poruch příjmu potravy .....	18
1.6 Prognóza u poruch příjmu potravy .....	20
<b>2 NEUROBIOLOGIE PORUCH PŘÍJMU POTRAVY</b> .....	<b>21</b>
2.1 MRI a fMRI .....	21
2.2 PET a SPECT.....	21
2.3 EEG.....	22
2.4 Závěr .....	23
<b>3 NEUROMODULACE V LÉČBĚ PORUCH PŘÍJMU POTRAVY</b> .....	<b>24</b>
3.1 Elektrokonvulzivní terapie.....	24
3.1.1 Varianty ECT a její indikace .....	24
3.1.2 ECT a nežádoucí účinky .....	26
3.1.3 Kontraindikace ECT .....	26
3.1.4 ECT v léčbě poruch příjmu potravy .....	26
3.2 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace .....	30
3.2.1 Varianty rTMS a jejich indikace.....	31
3.2.2 RTMS a nežádoucí účinky.....	31
3.2.3 Kontraindikace rTMS .....	32

3.2.4 RTMS v léčbě poruch příjmu potravy .....	32
3.3 Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem .....	38
3.3.1 Varianty tDCS a jejich indikace .....	39
3.3.2 TDCS a nežádoucí účinky .....	41
3.3.3 Kontraindikace tDCS .....	41
3.3.4 tDCS v léčbě poruch příjmu potravy .....	42
3.4 Hluboká mozková stimulace .....	46
3.4.1 Indikace DBS a základní parametry .....	47
3.4.2 DBS a nežádoucí účinky .....	49
3.4.3 Kontraindikace DBS .....	49
3.4.4 DBS v léčbě poruch příjmu potravy .....	50
3.5 Závěr .....	54
<b>4 CÍLE STUDIE A HYPOTÉZY .....</b>	<b>55</b>
<b>5 METODIKA .....</b>	<b>56</b>
5.1 Nábor pacientů a charakter studie .....	56
5.2 Medikace pacientů .....	56
5.3 Nástroje a hodnotící metody .....	57
5.4 Parametry stimulace .....	59
5.5 Sběr a statistické zpracování dat .....	60
<b>6 VÝSLEDKY .....</b>	<b>62</b>
6.1 Charakteristika souboru .....	62
6.2 Demografické údaje .....	64
6.3 Pilotní pacientka .....	65
6.4 Výsledky sledovaných parametrů .....	66
6.4.1 Analýza rozptylu (ANOVA) .....	66
6.4.2 OPLS .....	69
6.5 Nežádoucí účinky .....	72
6.6. Zhodnocení hypotéz .....	73
<b>7 DISKUSE .....</b>	<b>74</b>
7.1 Zhodnocení výsledků práce .....	74
7.2 Limity experimentu a návrhy na změnu metodiky .....	75
7.3 Porovnání výsledků experimentu s publikovanou literaturou .....	77

7.4 TDCS jako potenciální nová metoda léčby mentální anorexie?.....	78
<b>8 ZÁVĚR .....</b>	<b>79</b>
<b>Abstrakt .....</b>	<b>80</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>82</b>
<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>83</b>
<b>Seznam příloh.....</b>	<b>103</b>

## Seznam použitých zkratk

ALIC	přední raménko capsula interna
AN	mentální anorexie
AN-B/P	purgativní typ mentální anorexie
AN-R	restriktivní typ mentální anorexie
BD 1	bipolární porucha 1. typu
BED	psychogenní přejídání
BIP	body image perception
BMI	body-mass index
BN	mentální bulimie
BNST	jádro stria terminalis
BPD	hraniční porucha osobnosti
DIS	dissatisfaction
DLPFC	dorzolaterální prefrontální kortex
DMPFC	dorzomediální prefrontální kortex
DBS	hluboká mozková stimulace
DSM-5	5. revize Diagnostického a statistického manuálu duševních chorob
ECT	elektrokonvulzivní terapie
EDE-Q	Eating Disorder Examination Questionnaire
EDNOS	jinak nespecifikované poruchy příjmu potravy
EEG	elektroencefalografie
fMRI	funkční magnetická rezonance
GAD	generalizovaná úzkostná porucha
GWAS	genomová asociační studie
GTEN	geodetický transkraniální elektrický neuromodulační systém
HD-tACS	vysokorozlišovací elektrická stimulace střídavým proudem
HD-tDCS	vysokorozlišovací elektrická stimulace stejnosměrným proudem
IPT	interpersonální terapie
KBT	kognitivně-behaviorální terapie



LHA	laterální hypothalamus
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MFB	mediální svazek předního mozku
MKN-10	10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí
MRI	magnetická rezonance
MT	motorický práh
NAcc	nucleus accumbens
NSSI	sebepoškozování bez sebevražedných úmyslů
OCD	obsedantně kompulzivní porucha
PET	pozitivní emisní tomografie
PP	psychogenní přejídání
PPP	poruchy příjmu potravy
PTSD	posttraumatická stresová porucha
rCBF	regionální průtok krve mozkem
RCT	randomizovaná kontrolovaná studie
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
SCC	subgenuální cingulární kortex
SE-AN	závažná a dlouhotrvající forma mentální anorexie
SE-EDs	závažné a dlouhotrvající formy poruch příjmu potravy
SI	sebevražedné ideace
SPECT	jednofotonová emisní počítačová tomografie
SSRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
STN	subthalamické jádro
tDCS	transkraniální stimulace stejnosměrným proudem
TMS	transkraniální magnetická stimulace
tPCS	pulzní elektrická stimulace stejnosměrným proudem
ZUNG	Zungova sebesuzovací škála deprese
5-HT <sub>1A</sub>	serotoninový receptor
5-HT <sub>2A</sub>	serotoninový receptor
5-HT	serotonin (5-hydroxytryptamin)

## Úvod

Terapie poruch příjmu potravy (PPP) je velmi aktuální téma, které je výzvou nejen pro psychiatry či psychology, ale i pro rodinu a okolí nemocného klienta (Highet et al., 2005). Jedná se o onemocnění známá několik tisíc let, avšak jejich léčba není uspokojující ani v třetím tisíciletí našeho letopočtu. Velká metaanalýza z roku 2002 odhalila, že z 5 590 pacientů léčených pro mentální anorexii se zotavila méně než polovina (46,9 %), třetina se zlepšila a 20,8 % pacientů zůstalo chronicky nemocných (Steinhausen et al., 2002). Dlouhodobý trend potvrzuje longitudinální prospektivní studie, která prokázala míru remise 41 % po 7,5 letech od léčby (Herpertz-Dahlmann et al., 2018), sledování po 20 letech shodně doložilo hodnotu 40 % (Fichter et al., 2017). U mentální bulimie byla míra remise pouze u 38-48 % nemocných (Keel et al., 2000). Optimističtější data uvádí až 70 % (Berkmann, 2007). U psychogenního přejídání se objevují hodnoty uzdravených kolem 67-80 % (Dingemans et al., 2007; Fichter et al., 2008). Stále tedy vyvstává naléhavá potřeba vyvinout nové a účinnější terapeutické přístupy.

Mezi nadějně metody v léčbě některých psychiatrických a neurologických onemocnění patří v posledních desetiletích neuromodulace mozku, kterou lze definovat jako úmyslné ovlivňování nervového systému pomocí elektrického nebo magnetického pole, případně obou (Philip et al., 2017). Mezi nejpoužívanější neuromodulační techniky patří elektrokonvulzivní terapie, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem a hluboká mozková stimulace. Právě aplikace neurostimulačních metod se jeví jako možné východisko léčby u jinak těžce léčitelných PPP.

Neuspokojivé výsledky léčby PPP se staly podnětem pro vznik předkládané disertační práce zaměřené na léčbu mentální anorexie pomocí transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS). Jedná se o metodu finančně i časově nenáročnou, bezpečnou a dobře tolerovanou (Loo et al., 2007). Primární cíl spočívá ve zhodnocení jejího efektu na jádrové příznaky anorexie, sekundární cíl sleduje práh bolestivosti, vnímání vlastního těla, míru depresivity a jejich případnou změnu. Hypotéza vychází z formulace pozitivního vlivu anodální stimulace levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu na vnímání vlastního těla, pozitivní váhový přírůstek, normalizaci prahu bolesti a jídelní chování pacientů. Přínos výzkumu spočívá ve skutečnosti, že se jedná o první randomizovanou dvojitě zaslepenou studii v dané problematice.

První kapitola poskytuje přehled základních charakteristik PPP. Kromě vymezení jednotlivých diagnostických jednotek nabízí pohled na jejich epidemiologii, etiologii,

současné možnosti terapie a prognózu. Druhá kapitola se věnuje neurobiologickému podkladu PPP, kterému se můžeme alespoň částečně přiblížit pomocí moderních diagnostických nástrojů, mezi něž patří (funkční) magnetická rezonance, pozitivní emisní tomografie nebo jednofotonová emisní počítačová tomografie. Třetí kapitola pojednává o neurostimulačních metodách, přibližuje jejich historii, princip fungování, nežádoucí účinky, indikace a kontraindikace. Důležitou část tvoří přehled jejich aplikace v léčbě PPP, konkrétně u mentální anorexie, mentální bulimie a psychogenního přejídání. Čtvrtá kapitola definuje cíle a hypotézy studie, na něž navazuje metodika a popis statistického zpracování dat. Šestá kapitola prezentuje výsledky několikaletého výzkumu a nadějně výsledky první pilotní pacientky, včetně přehledu nežádoucích účinků tDCS. Závěr práce reflektuje limity experimentu, jehož výsledky posuzuje v kontextu publikované literatury, a zaměřuje se na celkové zhodnocení výzkumu.

Cicero údajně řekl: „*Musíme jíst, abychom žili, ne žít, abychom jedli.*“ (Ptáček, 2002, s. 51). Zdá se, že pacienti s poruchami příjmu potravy nemohou ani jedno. Bohužel ani pořádně nežijí, ani nejedí tak, aby jim to činilo radost. Kéž bychom jim my, kteří můžeme oboje, dokázali pomoci.

# 1 PORUCHY PŘÍJMU POTRAVY

## 1.1 Charakteristika poruch příjmu potravy

Poruchy příjmu potravy jsou závažná psychiatrická onemocnění, často s komplikovaným průběhem a širokým dosahem nejen pro nemocného, ale i pro jeho okolí. Je pro ně charakteristické maladaptivní jídelní chování a zkreslené vnímání vlastního těla. Etiologie těchto onemocnění je multifaktoriální, je proto nutné je chápat a léčit v celém bio-psycho-socio-spirituálním kontextu.

Podle 10. Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) patří mezi základní diagnostické jednotky v dospělém věku mentální anorexie, mentální bulimie, přejídání spojené s psychologickými poruchami, kam řadíme např. psychogenní přejídání, zvracení spojené s psychologickými poruchami a další vzácnější diagnózy. Označení *atypická mentální anorexie* nebo *atypická mentální bulimie* se používá, pokud onemocnění nesplňuje všechna kritéria dané nemoci (MKN-10; Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

### 1.1.1 Mentální anorexie

Dle MKN-10 je mentální anorexie (*anorexia nervosa*, AN) charakterizována záměrným snižováním hmotnosti, které si pacient vyvolal úmyslně a dále jej udržuje nadměrnou tělesnou činností, vyvoláváním zvracení a průjmů nebo např. užíváním anorektik a diuretik. Porucha se objevuje nejčastěji u adolescentních dívek a mladých žen. V menším procentu se objevuje u dospívajících chlapců, mladých mužů a stejně tak i u starších žen až do menopauzy. Typickým příznakem je strach ze ztloustnutí a zkreslené vnímání vlastního těla. Obvykle je přítomna podvýživa různé závažnosti se sekundárními endokrinními a metabolickými změnami a poruchami tělesných funkcí. Onemocnění mnohdy způsobuje pozdní nástup puberty a zároveň může vést k poruchám vzrůstu či negativně ovlivňovat vývoj prsou, dětských genitálií u chlapců nebo způsobit primární amenoreu u dívek (MKN-10; Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992). Pátá verze Diagnostického a statistického manuálu (DSM-5), který se používá hlavně v USA, člení AN na restriktivní a purgativní (bulimický) subtyp, u kterého je přítomno vypuzování jídla pomocí zvracení nebo projímadel (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013). V posledních letech se v odborné literatuře u těžkých případů mentální anorexie užívá pojem

*severe and enduring anorexia* (SE-AN) neboli závažná a dlouhotrvající forma AN (Broomfield et al., 2017; Hay & Touyz, 2015).

### **1.1.2 Mentální bulimie**

Mentální bulimie (*bulimia nervosa*, BN) je syndrom, jež doprovází opakované záchvaty přejídání a nadměrná patologická kontrola vlastní tělesné váhy. Záchvaty přejídání jsou střídány především zvracením nebo použitím projímadel. V mnohých aspektech najdeme podobnost s mentální anorexií, zvláště ve zvýšeném pozorování vlastní tělesné hmotnosti a tvaru těla, v nespokojenosti s vlastním tělem a ve strachu z přibrání na váze (MKN-10; Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

Chronické zvracení zvyšuje riziko poruchy elektrolytové rovnováhy a dalších somatických komplikací, jako je poškození zubní skloviny, eroze žaludeční sliznice, hypokalémie nebo hypochloremická alkalóza. Hypokalémie může být fatální v krátkodobém i dlouhodobém horizontu. V literatuře lze najít zmínku o hypokalemické nefropatii, která způsobila chronickou intersticiální nefritidu, difuzní glomerulární sklerózu a následné úmrtí pacientky (Yasuhara et al., 2005).

U pacientů s BN lze v anamnéze často nalézt mentální anorexii trvající od několika měsíců po řadu let. I u mentální bulimie můžeme mluvit o purgativním typu, kdy nemocný kromě záchvatů přejídání úmyslně zvrací, zneužívá diuretika či laxativa, a nepurgativním typu, u něhož dochází k excesivnímu cvičení, držení diet a hladovek, avšak bez použití projímavých metod (Krch, 2005; DSM-5, 2013).

### **1.1.3 Přejídání spojené s jinými psychickými poruchami**

Mezi další jednotky poruch příjmu potravy patří přejídání, které vzniklo po stresujících zážitcích, jako např. ztráta blízké osoby nebo sexuální trauma. V MKN-10 je označeno jako F 50.4 a vede k nárůstu váhy a následné obezitě. Sekundárně mohou být přítomny poruchy nálady, úzkosti, somatoformní poruchy a sociální izolace nebo snížené sebehodnocení (MKN-10; Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992). V zahraniční literatuře najdeme pojem *binge-eating disorder* (BED) neboli *psychogenní přejídání*, které je vzhledem k přibývajícím incidencím vymezeno v DSM-5 už jako samostatná diagnóza spektra poruch příjmu potravy (Smink, 2012).

### **1.1.4 Zvracení spojené s jinými psychickými poruchami**

Onemocnění F 50.5 označuje zvracení spojené např. s disociativní nebo hypochondrickou poruchou. Stejně jako psychogenní přejídání existuje i psychogenní zvracení spojené s různými stresujícími událostmi v životě člověka (MKN-10; Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

### **1.1.5 Pika a další poruchy příjmu potravy**

K dalším jednotkám dle MKN-10 řadíme psychogenní ztrátu chuti k jídlu, nespecifické PPP a piku neorganického původu. U této choroby postižený jedinec kompulzivně pojídá látky, které nejsou určeny ke stravování, např. hlínu, uhlí, křidu, odlupující se omítku, sádro, špínu, sníh, led, méně často výkaly, popel či lepidlo (MKN-10; Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992; Parry-Jones, 1992).

## **1.2 Epidemiologie poruch příjmu potravy**

V literatuře najdeme celoživotní prevalenci mentální anorexie 1-2,2 %, u mentální bulimie kolem 1-1,5 % a u psychogenního přejídání 1,9-7,8 % (Hudson et al., 2007; Kessler et al., 2012; Filipova & Stoffel, 2016), přičemž PPP postihují až 10x častěji ženy než muže. Některé studie naznačují nárůst procentuálního zastoupení u mužů, a to až na 25 % (Favaro et al., 2003; Hudson et al., 2007). Za rizikové je u AN považováno období mezi 13.-20. rokem života, u BN o několik let později (16-25 let) a u obou střední věk (Krch, 2005; Micali et al., 2017).

Incidence AN je 4,7-8/100 000 a BN 6,6-13/100 000 (Currin et al., 2005; Hoek, 2006). Z velké metaanalýzy (Arcelus et al., 2011) vyplývá, že mortalita u pacientů s mentální bulimií odpovídá 1,7 %, u ostatních poruch příjmu potravy 3,3 % a u pacientů s mentální anorexií se rovná 5,1 %, jedná se tak o jednu z nejvyšších mortalit v rámci psychiatrických onemocnění. Jeden z pěti zemřelých pacientů s AN spáchá sebevraždu (Smink et al., 2012). Podobné hodnoty uvádí prospektivní longitudinální studie z roku 2016, ve které byla zjištěna mortalita u AN 5,35 %, u mentální bulimie 1,49 % a u psychogenního přejídání 1,5 % (Fichter & Quadflieg, 2016).

### 1.3 Etiologie poruch příjmu potravy

Podobně jako u většiny psychiatrických chorob je etiologie PPP komplexní a multifaktoriální. V souvislosti s jejich vznikem hovoříme o takzvaných rizikových faktorech. Ty nejsou samotnou příčinou, ale zvyšují pravděpodobnost propuknutí PPP (Kazdín et al., 1997). Jedná se o sociální a kulturní vlivy, biologické faktory (ženské pohlaví, věk – hlavně období puberty a střední věk, vyšší hmotnost pacienta), vlivy rodinného prostředí, genetiku, stresující životní události, osobnostní perfekcionistické rysy a v neposlední řadě psychiatrická onemocnění jako obsedantně kompulzivní porucha, úzkosti či deprese (Krch et al., 2005; Pavlová 2010, In: Papežová 2010).

#### 1.3.1 Psycho-sociálně-kulturní rizikové faktory

Z kulturních faktorů je známý tlak masmédií na životní vzory, nezdravý ideál ženské krásy a přílišný důraz na zevnějšek člověka (Krch, 2008). V dnešní době je úsměvné pozorovat propagaci přípravků zajišťujících přírůstek váhy z dob první republiky. Nápisy jako „9 kg přibrala“, „budete přibírat kilo za kilem“ nebo „stanete se zjevem plným síly a života“ jsou pro současnou společnost nepředstavitelné. Dnes je nám prezentován pravý opak. Nespokojenost se svým tělem, na které se však masmédiá podílí (Martínez-González et al., 2003), a vyšší body-mass index jsou rizikovými faktory vzniku PPP (Stice & Shaw, 2002). Dospívající mládež představuje nejzranitelnější část populace, neboť je neustále zaplavována bezchybnými fotografiemi populárních zpěváků či jiných známých osobností, které jsou prezentovány po grafických úpravách a jsou vzdálené běžné realitě.

Nemalou roli hraje hodnocení okolí, jak ze strany rodičů a vrstevníků, tak i partnerů. Lidé s nízkou sebeúctou jsou na posuzování od ostatních o to citlivější a mnozí snadno uvěří názoru, že čím je člověk krásnější a hubenější, tím je úspěšnější a oblíbenější. Právě přílišný důraz na konformitu a malá tolerance k odlišnosti jsou důležitými sociálními faktory, k nimž dále patří přehnaný důraz na zdravou výživu, orientace na výkon, kritičnost, soutěživost a důraz na sebekontrolu (Krch, 2008). U PPP je často přítomna i porucha nálady či nějaká úzkostná porucha. Cítí-li se jedinec špatně, reaguje na svůj stav snahou dále hubnout. Očekává zlepšení, místo něj se však dostává do bludného kruhu.

Nepopíratelným rizikem je nadměrná psychická zátěž, kterou způsobuje nesoulad rodičů nebo jejich nedostatečná péče (Horesh et al., 1996). Podobně negativní vliv může mít i nadměrná péče a přehnaná kontrola (Krch, 2008). K závažným faktorům patří sexuální

trauma (Johnson et al., 2002) nebo šikana (Copeland et al., 2015). Rodinné zázemí s důrazem na tělesný vzhled, výkon a sebeovládání jsou také okolnostmi, které mohou být pro vznik PPP nebezpečné (Krch, 2008).

Prostředí závodních sportů představuje další z rizikových oblastí, zvláště u disciplín, při nichž se klade důraz na výkon spojený s nízkou váhou (Reel et al., 2013). Jedná se například o balet, gymnastiku, jezdectví či atletiku. Zvláště kolem puberty jsou jedinci citliví na negativní hodnocení trenéra nebo kritiku okolí. Snaha zalíbit se a uspět může vést k excesivnímu cvičení a extrémně zdravému stravování. Tím může dojít až k ortorexii (posedlost zdravou výživou) či jiným formám PPP. Někdy se používá název *anorexia athletica* nebo také *sportovní anorexie*. Nejedná se o diagnostickou jednotku MKN-10 nebo DSM-V, ale můžeme ji chápat jako druh AN, která vzniká ve sportovním prostředí. Podobně jako u AN patří mezi hlavní symptomy nadměrné cvičení, které dotyčného netěší pro sport samotný, ale motivuje ho snaha snižovat svoji tělesnou váhu. Dále jedince provází obsedantní myšlenky související s kaloriemi, váhou a tělesným vzhledem. Postižený jedinec zakládá svou sebehodnotu na fyzickém výkonu a nereflektuje, že by jeho nadměrné cvičení bylo problémem (Sudi et al., 2004).

### 1.3.2 Genetika a poruchy příjmu potravy

U PPP neplatí, že by jedna mutace v daném genu spustila konkrétní onemocnění, tak jak to známe např. u cystické fibrózy nebo u Huntingtonovy chorey. Můžeme konstatovat, že se jedná o familiární onemocnění s genetickým podílem, čemuž nasvědčují studie jednovaječných dvojčat. Již v roce 1984 provedl Holland výzkum u 34 párů dvojčat (Holland et al., 1984). Z 30 párů ženského pohlaví trpělo AN 9 z 16, u 4 párů dvojčat mužského pohlaví však nebyl nemocný ani jeden. Wade uvádí, že dědičnost u PPP je 56-84 % (Wade et al., 2000). Pravděpodobně se jedná o polygenní dědičnost, která se týká mechanismů regulujících chuť, váhu, energetický metabolismus a osobnostní rysy. Nejen v klinickém, ale i v genetickém pohledu na AN můžeme vidět podobnost s obsedantně kompulzivní poruchou. Mají společný polymorfismus promotoru 5-HT<sub>2A</sub> receptoru (Papežová, 2010).

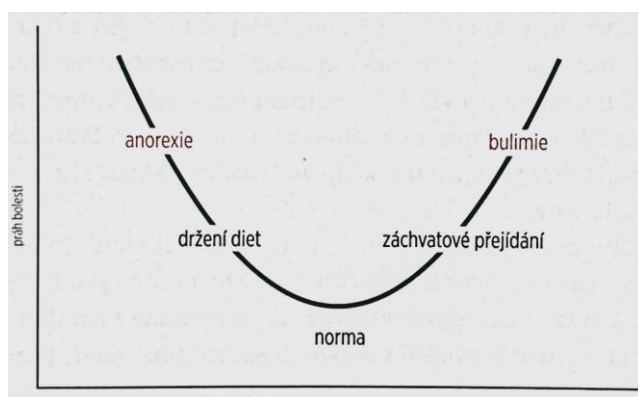
V roce 2017 vyšla genomová asociační studie (GWAS), která byla provedena u 3 495 pacientů s AN a u 10 982 kontrolních jedinců. Signifikantní lokus pro AN byl nalezen na 12. chromozomu (Duncan et al., 2017). O dva roky později byla provedena studie GWAS u 16 992 pacientů s AN a ve vzorku bylo 55 525 kontrol (Watson et al., 2019). Z jejich poznatků vyplývá, že v lidském genomu existuje osm lokusů, které jsou signifikantní



u pacientů s AN. Jejich umístění bylo na chromozomu 1, 2, 3, 5, 10 a 11. Nálezy výše uvedených studií se sice neshodují, ale naznačují, že AN je polygenně podmíněné onemocnění. Predisponující geny zvyšují pravděpodobnost tohoto onemocnění, ale nedeterminují jeho vznik.

## 1.4 Práh bolesti

Maladaptivní redukce příjmu potravy je doprovázena výrazně sníženou citlivostí na bolest (Yamamotová, 2010; In: Papežová 2010). Mnohé studie opakovaně potvrzují zvýšený práh bolestivosti u pacientů s poruchami příjmu potravy, ať už se jedná o mentální anorexii, bulimii nebo záchvatovité přejídání (Faris et al., 1992; de Zwaan et al., 1996b; Lautenbacher et al., 1990, 1991b; Raymond et al., 1999b; Papežová et al., 2005). Práh bolesti můžeme měřit např. pomocí mechanických, ischemických, tepelných nebo chladových podnětů. Papežová et al. testovali práh bolestivosti pomocí tepelné stimulace u 21 pacientů s AN, u 18 s BN a u 17 zdravých kontrol. Potvrdili výše zmíněnou tezi a poukázali na rozdíly v jednotlivých podskupinách PPP. Nejvyšší práh bolesti byl ve skupině pacientů s purgativní AN (Papežová et al., 2005). To mimo jiné odpovídá zjištění, že purgativní typ mentální anorexie je se špatnou prognózou a vyšším množstvím komorbidit nejtěžší formou PPP (Ward et al., 2003). Nejnižší práh bolesti byl u pacientů s restriktivní AN a poté následovala BN. Fyziologický mechanismus zvýšeného prahu bolesti není u PPP zcela jasný. U BN se nabízí souvislost s hyperendorfinií, u AN se změnou funkce sympatického nervového systému. Stejně jako přestává fungovat hlad coby biologický signál energetického ohrožení mechanismu, přestává u PPP fungovat bolest jako biologický signál fyzického poškození (Yamamotová, 2018; In: Papežová 2018).



**Obrázek 1.1** Schéma vnímání bolesti v závislosti na jídelní patologii (Yamamotová, 2018, In: Papežová 2018)

## 1.5 Současné možnosti léčby poruch příjmu potravy

Celosvětově existuje několik verzí doporučených postupů (guidelines) v léčbě PPP. V roce 2014 vyšly australské a novozélandské guidelines, v roce 2016 byly publikovány dánské a o rok později britské a holandské (Resmark et al., 2019). Obecně základ léčby tvoří režimová opatření, podpůrná psychofarmakologie a nejrůznější formy psychoterapie.

S ohledem na komplexnost PPP je vhodné klienty léčit v celém bio-psycho-sociálně-kulturním i spirituálním kontextu. Aktuálně je v ČR k dispozici několik lůžkových zařízení s komplexním programem, stacionární skupinová nebo individuální ambulantní péče zajišťující psychiatrickou a psychologickou podporu. V první řadě se musí zabezpečit somatická stabilizace, případně krizová intervence, nezřídka probíhající na jednotce intenzivní péče. Poté je nutné pokračovat v normalizaci patologického jídelního chování, nutričně vyváženém příjmu kalorií a zamezování excesivnímu cvičení, zvracení či naopak přejídání. Léčba je v řadě případů podpořena užíváním psychofarmak, z nichž se nejčastěji používají antidepresiva, hlavně ze skupiny SSRI, dále anxiolytika, antipsychotika, případně hypnotika.

Vzhledem k závažnosti těchto onemocnění nestačí pouze behaviorální úpravy, důležité je identifikovat spouštěcí mechanismy a stresory. Jedna z pacientek zapojených do výzkumu, jenž je předmětem této práce, přiznala, že impuls k hubnutí vycházel z náboženského přesvědčení o významu půstu. Spolupráce s jejím duchovním doprovázejícím by tak mohla přispět ke zdárnému vedení léčby. U jiné pacientky byl příčinou onemocnění nadměrný tlak na váhu v rámci závodního sportu. Naprosté vyčerpání a kolaps končící na jednotce intenzivní péče pomohl klientce reflektovat celou situaci a během léčby plně spolupracovat. Pocházela z funkční rodiny, byla bez psychiatrických komorbidit a její odhodlání urychlilo ústup jejích obtíží. Jiný ilustrativní příklad představoval mladý muž pracující jako kuchař. V rámci své profese postupně přibýval na váze až do obezity dosahující 140 kg. Poté se rozhodl hubnout, ale upadl do opačného extrému a nedařilo se mu udržet přiměřenou váhu. Jeho příběh ztěžovala deprese, méně funkční rodinné zázemí a akcentované osobnostní rysy. U mnoha pacientů jsou přítomny psychiatrické, neurologické, ale i imunologické či interní komorbidity. Můžeme konstatovat, že i přes obecná doporučení je vhodné léčbu PPP u každého pacienta individualizovat.

Role psychoterapie je v léčbě PPP nezastupitelná. Používá se jak individuální, tak skupinová či rodinná. Watson a Bulik zdůrazňují význam zapojení rodiny do léčby zvláště u mladistvých pacientů. U dospělých nebyl prokázán signifikantní význam jedné konkrétní

terapeutické metody, ale spíše kombinace dostatečného příjmu potravy a psychoterapie. V mnoha případech se používá interpersonální terapie (IPT) anebo kognitivně-behaviorální terapie, označována zkratkou KBT (Watson & Bulik 2013). Šestileté sledování pacientů s mentální anorexií léčených pomocí KBT nebo IPT neprokázalo výrazný rozdíl v efektu jednotlivých metod (Carter et al., 2011). Ke stejnému závěru dospěl i systematický přehled používaných psychoterapií u AN (Galsworthy-Francis & Allan, 2014). Také u mentální bulimie a psychogenního přejídání je prokázána účinnost nejrozličnějších terapií, zvláště pak KBT a IPT (Hay & Touyz, 2004).

Ve spolupráci s klienty je důležité objevovat příčiny a souvislosti současného stavu a zároveň s nimi pracovat na prohloubení základních komunikačních dovedností, asertivního vystupování, vyjadřování emocí a zvládnutí úzkostí například relaxací nebo dýcháním do břicha. Existuje studie z roku 2016 prezentující pozitivní efekt biofeedbacku u pacientů s AN (Lackner et al., 2016). Podobně trénink všímavosti (mindfulness), napomáhající k hlubšímu poznání vnitřního prožívání, vnímání těla a okolí, se jeví jako metoda obohacující repertoár léčby PPP (Kristeller & Wolever, 2010; Kristeller, 2015).

Problematickým znakem PPP je častější chronicita onemocnění. Průběh nemoci se může různě měnit a vykazovat proměnlivý charakter, někdy dochází k přechodu mezi jednotlivými poruchami, například z anorexie do bulimie, z psychogenního přejídání do bulimie atd. (Fichter & Quadflieg, 2007). U některých klientů se objevuje natolik závažná forma poruch příjmu potravy, že nereagují na klasickou léčbu (v angličtině označovaná jako *severe and enduring eating disorders*, SEEDs). V těchto případech se lze přiklonit k tzv. *harm-reduction modelu*, který se snaží pomoci pacientům k uspokojivé kvalitě života a ke stabilizaci tělesného i psychického stavu. Ten již na klienty neklade vysoké nároky na dosažení remise. I když pacient nedosáhne zdravé váhy nebo vymizení příznaků, lze ho podpořit v zajištění přijatelné kvality života bez opakovaných dlouhodobých a neúspěšných hospitalizací. Naopak v okamžiku, kdy selhaly všechny dostupné prostředky pomoci, se otvírá cesta paliativní péče, jež může pacientovi ulevit od bolesti dostatečnou analgetickou medikací, péčí o dekubity nebo podáváním léků snižujících úzkost, napětí, depresi a nespavost (Westmoreland & Mehler, 2020).

## 1.6 Prognóza u poruch příjmu potravy

V roce 2002 hodnotil léčbu AN a její výsledky za poslední století Steinhausen et al. v rámci metaanalýzy u 5 590 pacientů. Mezi těmi, kteří přežili, se zotavila méně než polovina, třetina se zlepšila a 20 % zůstalo chronicky nemocných (Steinhausen et al., 2002). Důležitým prediktorem zlepšení stavu byl vznik nemoci v časnějším věku. V rámci dalšího sledování pacientů bylo nápadné množství komorbidit, které se u pacientů vyskytovaly, a to hlavně úzkostné poruchy a fobie (25 % pacientů), afektivní poruchy (25 % pacientů), poruchy osobnosti, závislostní problematika a obsedantně kompulzivní porucha (OCD). Schizofrenie se objevila spíše výjimečně. A právě obsedantně kompulzivní rysy osobnosti patří mezi faktory, které prognózu zhoršují. Stejně tak chronicita onemocnění, zvracení a zneužívání laxativ. Z této studie také vyplývá, že výsledky léčby AN se během 20. století nijak výrazně nezlepšily.

U BN dosáhne plného uzdravení 25-63 % pacientů s rizikem relapsu především v prvních šesti měsících po ukončení léčby (Olmsted et al., 2015). U psychogenního přejídání tolik dat zatím k dispozici nemáme, avšak několik studií naznačuje pozitivnější výsledky než u AN i BN. Míra remise u pacientů léčených kognitivně-behaviorální terapií byla po jednom roce 80 % (Dingemans et al., 2007), Agras ve čtyřletém sledování zmiňuje míru uzdravení 82 % (Agras et al., 2000). Follow-up po 12 letech ukázal remisi u 70 % sledovaných (Fichter & Quadflieg, 2004).

Navzdory vší snaze ze strany klientů i ošetřujícího personálu je úspěšnost léčby PPP nedostatečná a chronicita těchto onemocnění s sebou přináší depresivní a úzkostné obtíže a zvyšuje riziko závislosti na návykových látkách (Krch, 2005). Je tedy nezbytné hledat nové a účinnější terapeutické přístupy.

## **2 NEUROBIOLOGIE PORUCH PŘÍJMU POTRAVY**

### **2.1 MRI a fMRI**

Funkční magnetická resonance (fMRI) představuje novodobou technologii, která nám umožňuje nahlédnout nejen do struktury, ale i do funkčního propojení mozkové tkáně. FMRI mapuje změny průtoku krve danou oblastí a pomáhá měřit objem bílé a šedé hmoty, velikost mozkových komor či jednotlivých mozkových struktur a zkoumat integritu a konektivitu mozkové tkáně (Filler, 2009). U AN i BN se často setkáme s atrofií mozku a rozšířenými mozkovými komorami. Větší úbytek mozkové tkáně bývá přítomen u AN, hlavně v podkorové oblasti, především hipokampu, čímž by se mohlo vysvětlit i zhoršení kognitivních funkcí. U BN to bývá oblast korová (Uher & Papežová, 2001). U AN si lze atrofií vysvětlit jako důsledek katabolických procesů v organismu. Po úpravě tělesné váhy dochází alespoň částečně k normalizaci strukturálních změn (Papežová, 2018).

Prostřednictvím fMRI můžeme alespoň nepřímo sledovat odpovědi mozku na vnější či vnitřní podněty (Chlebus et al., 2006). V případě PPP vystavíme pacienty expozici vysoce kalorického jídla a sledujeme odpovědi mozku. V roce 2004 byla publikována studie, v jejímž rámci byly ženám s PPP prezentovány fotografie jídla a kontrolní fotografie běžných předmětů. Oproti kontrolní skupině zdravých žen byly u pacientek s AN i BN patrné rozdíly ve zvýšené aktivitě v oblasti mediální frontální kůry, která zahrnuje mediální orbitofrontální kortex a přední cingulum (Uher et al., 2004). Jak uvádí Papežová et al., mediální frontální kůra je spojena se symptomatikou PPP, zpracovává emoční informace a jejich vliv na chování. Zajímavé je, že abnormální reaktivita se objevuje i ve stejných oblastech u OCD, čímž se potvrzuje jistá podobnost s PPP (Papežová et al., 2018).

### **2.2 PET A SPECT**

Jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT) nabízí funkční zobrazovací metodu vhodnou pro hodnocení metabolismu mozku, regionálního průtoku a distribuce neurotransmitterových receptorů. Pozitronová emisní tomografie (PET) je diagnostická zobrazovací metoda, která umožňuje stejné využití jako SPECT, jen má vyšší prostorovou a časovou rozlišovací schopnost. Bohužel je v klinické praxi její dostupnost omezená (Novák, 2009).

V systematickém přehledu o použití výše zmíněných metod u PPP uvádí Di Gianni (2020) několik poznatků. Obecně vyzdvihuje roli PET a SPECT v lepším pochopení neurobiologie PPP. Dále uvádí, že hustota serotoninových receptorů 5-HT<sub>1A</sub> ve fronto-temporo-parietální oblasti je zvýšena jak u pacientů s AN a BN, tak u jednotlivců, kterým se podařilo svoji váhu po prodělané anorexii normalizovat. Konstatuje, že u jedinců s PPP je zvýšen či snížen vazebný potenciál serotoninového 5-HT transportéru ve specifických kortikálních oblastech. Zmiňuje, že při porovnání se zdravými kontrolami měli pacienti s BN snížené uvolňování dopaminu v oblasti striata, konkrétně v putamen. Autor naznačuje podobnost BN s principem závislosti. U jedinců s AN byla pomocí SPECT zjištěna také snížená aktivita v oblasti cingulo-temporální korové oblasti a významná role parietálního i prefrontálního kortexu (Di Gianni et al., 2020).

Matsumoto et al. sledovali osm pacientů s AN před léčbou a po hospitalizaci s režimovou léčbou a měřili jejich regionální cerebrální perfúzi (rCBF) pomocí SPECT. Jejich výsledky ukázaly, že po úspěšné léčbě AN je u pacientů patrný zvýšený průtok v oblasti precuneu, zadní cingulární kůry, pravého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC), přední cingulární kůry a střední prefrontální kůry. Popsali také významný vztah mezi rCBF v oblasti pravého DLPFC a výslednými hodnotami, které se týkaly vnímání vlastního těla (Matsumoto et al., 2006).

Adan a Kaye popisují u AN i BN dysregulaci přední ventrální striatální dráhy, narušení okruhů odměny a emocí. Jejich souhrn zmiňuje, že jedinci s AN mají změněné mechanismy chuti, které zahrnují senzoricke a interoceptivní procesy. U pacientů s AN je známá nadměrná kognitivní kontrola a schopnost potlačovat hlad. U BN se naopak mluví o snížené schopnosti regulovat impulsy, a proto dochází k záchvatům přejídání (Adan & Kaye, 2011).

## 2.3 EEG

Grunwald et al. zkoumali rozdíly v elektrické aktivitě mozkových hemisfér u zdravých kontrol a pacientů s AN. U druhé zmíněné skupiny byla zaznamenána zvýšená theta aktivita pravé hemisféry, která ustoupila po normalizaci jejich váhy (Grunwald et al., 2004). Hatch et al. sledovali EEG u 37 pacientek přijatých k první hospitalizaci s AN a porovnávali je se 45 zdravými kontrolami. Jednotlivcům bylo měřeno EEG v bdělém stavu, a to krátce při zavřených a poté při otevřených očích. U skupiny s AN byla při otevřených očích snížená alfa aktivita a zvýšená beta aktivita ve frontálních oblastech mozku. Celkem

28 pacientek léčených pro AN bylo vyšetřeno i po uzdravení a normalizaci váhy. Došlo k signifikantnímu nárůstu alfa aktivity a poklesu beta a delta aktivity. Při zavřených očích měli pacienti s AN zvýšenou theta aktivitu v parieto-okcipitálních oblastech, a to jak před hospitalizací, tak po úzdavě z AN (Hatch et al., 2011).

Ve studii z roku 2020 můžeme vidět podobný nález. Jednalo se o jednotlivce se subklinickou formou PPP a při expozici stravovacímu podnětu u nich byla patrná zvýšená theta aktivita v parieto-okcipitální oblasti (Imperatori et al., 2020). Existují ale i studie, které změnu elektrické aktivity mozku u PPP oproti zdravým kontrolám nepotvrzují (Léonard et al., 1998; Wolz et al., 2017).

## **2.4 Závěr**

I když jsou neurovizuální metody a jejich přínos klíčové pro pochopení mnohých onemocnění a vznik nových terapeutických metod, nálezy v tak specifické oblasti, jakou představují PPP, nejsou zcela konzistentní a v rámci klinické praxe ne vždy uplatnitelné

Na základě dosavadních studií však můžeme konstatovat, že do příjmu potravy jsou u zdravých jedinců zapojeny neuronální okruhy odměny a kognitivní kontroly, což odpovídá ventrálnímu limbickému a dorzálnímu kognitivnímu okruhu. U PPP hovoříme o jejich dysregulaci. U AN je nadměrná kognitivní kontrola, u BN je naopak snižena. V obou případech je přítomna dysregulace systémů motivace a odměny (Wierenga et al., 2014). Byly replikovány a také potvrzeny dřívější nálezy rigidnějšího myšlení a snížené kognitivní flexibility u pacientů s PPP (Tchanturia et al., 2012). Bylo by potřebné ještě lépe porozumět neuronálním okruhům spojeným s chutí k jídlu, náladou a kontrolou impulsů, aby se podařilo docílit lepších terapeutických výsledků.

## **3 NEUROMODULACE V LÉČBĚ PORUCH PŘÍJMU POTRAVY**

Mezi nadějně metody v léčbě některých psychiatrických a neurologických onemocnění patří v posledních desetiletích neuromodulace mozku, kterou můžeme definovat jako úmyslné ovlivňování nervového systému pomocí elektrického nebo magnetického pole, případně obou (Philip et al., 2017). Mezi nejpoužívanější neuromodulační techniky patří elektrokonvulzivní terapie, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem a hluboká mozková stimulace. Jejich aplikace se stává možným východiskem léčby i u jinak těžce léčitelných PPP.

### **3.1 Elektrokonvulzivní terapie**

Elektrokonvulzivní terapie (ECT) představuje minimálně invazivní stimulační metodu, při níž je pacientům v celkové anestezii s myorelaxací aplikován modulovaný elektrický proud pomocí skalpových elektrod. Principem ECT je vyvolání epileptoformního záchvatu. Tonická fáze vzniká při aplikaci elektrického proudu skalpovými elektrodami, klonická fáze připomíná klinicky i na EEG záchvat typu grand mal.

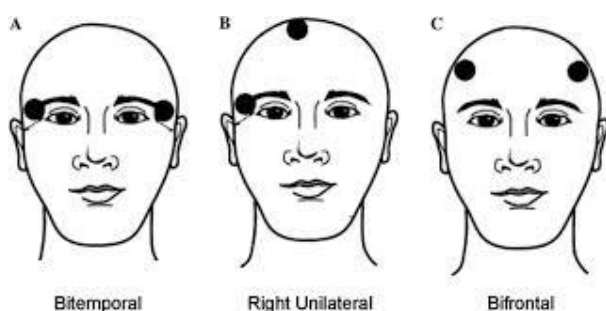
Počátky ECT se datují do 30. let 20. století, kdy ji Italové Ugo Cerletti a Carl Bini úspěšně aplikovali u pacienta s katatonní schizofrenií. ECT zažila jak velký rozmach, když se brzy po objevení rozšířila z Itálie do celé Evropy i mimo ni, tak nespočetnou kritiku, mimo jiné i díky filmu *Přelet nad kukaččím hnízdem*. Postupně se rozvíjely moderní a šetrnější způsoby aplikace včetně zavedení myorelaxace a celkové anestezie. Od 80. let minulého století nastala renesance ECT a důkazem její vysoké efektivity jsou nejen četné statistiky, ale hlavně spokojenost mnoha pacientů (Hrdlička, 1999; Albrecht, 2014).

#### **3.1.1 Varianty ECT a její indikace**

V některých případech je ECT jedinou, život zachraňující (ultimum refugium) léčebnou modalitou. Podle doporučených postupů psychiatrické péče z roku 2014 může být po zvážení závažnosti poruchy a rizik spojených s její léčbou použita ECT jako prioritní volba léčby depresivní poruchy s psychotickými příznaky i bez nich, akutní manické epizody, katatonních stavů a neuroleptického maligního syndromu, při potřebě rychlého dosažení odpovědi, při přítomnosti předchozí odpovědi na metodu nebo při údaji o nedostatečné pozitivní odpovědi při léčbě předchozí epizody jinou formou terapie (Anders, 2014).



Podobné indikace uvádí i Americká psychiatrická asociace z roku 2001, která doporučuje ECT jako metodu první volby v léčbě depresivní poruchy, mánie a schizofrenie (American Psychiatric Association, 2001). Samozřejmě vždy po zvážení závažnosti poruchy a kontraindikací. Existují práce, které uvádí efekt ECT i v léčbě dalších diagnóz. Rosenquist ve svém přehledu zmiňuje přínos ECT v léčbě OCD, Parkinsonovy poruchy nebo např. posttraumatické stresové poruchy (Rosenquist, 2018). Seifertová spektrum nemocí léčených ECT rozšiřuje o delirium, symptomatické psychózy, organické duševní poruchy, tardivní dyskineze, farmakorezistentní epilepsie a další (Seifertová, 2008). Nabízí se tedy možnost vyzkoušet ECT i v tak specifické oblasti psychiatrie, jakou jsou poruchy příjmu potravy. První zmínky o úspěšné ECT u AN jsou z roku 1954 (LaBoucharie & Barres, 1954). O pár let později vyšla publikace 15 kazuistik pacientů s AN, jejichž léčba zahrnovala kromě psychoterapie a krmení sondou také inzulínové šoky a ECT (Wall, 1959).



**Obrázek 3.1** Umístění elektrod při aplikaci ECT (Kellner et al., 1997)

Při aplikaci ECT je nutno pracovat se třemi základními parametry: umístění elektrod, charakter pulsů a dávka iniciálního pulsu. V případě umístění elektrod existuje varianta unilaterální, tzv. d'Elia, při které jsou elektrody umístěny nad nedominantní hemisférou. Střed první elektrody je 2,5-3 cm nad středem spojnice tragu a zevního koutka oka, druhá elektroda je na pravé straně přiložena 3 cm pod průsečíkem spojnic obou tragů a nasion-inion. Tato možnost je sice méně efektivní, ale vyskytuje se u ní menší množství nežádoucích, hlavně kognitivních účinků. Další variantou je umístění bilaterální, které se ještě dělí na bitemporální a bifrontální. Bitemporální má obě elektrody umístěny na levé a pravé straně hlavy stejně jako v první poloze zmíněné u unilaterálního postavení. Tato varianta je sice efektivnější, ale je zatížena větší mírou kognitivních poruch. Bifrontální umístění je používáno spíše experimentálně (Raboch et al., 2014).

V dnešní době je ECT předmětem dalších výzkumů, např. se zkouší kombinace ECT a rTMS, která pomáhá snížit záchvatovitý práh, tudíž stačí menší energie výboje. Tento postup pro pacienta znamená méně nežádoucích účinků při zachování stejného efektu (Buday et al., 2019).

### **3.1.2 ECT a nežádoucí účinky**

Nejznámějším a nejčastějším nežádoucím účinkem ECT je narušení kognitivních funkcí, zejména dochází k oslabení bezprostřední paměti, pozornosti a vybavování informací. Dále se po výkonu objevuje bolest hlavy, svalů a nevolnost. Vzácněji se může objevit delirium, transientní hypertenze a přesmyk deprese do mánie. Dříve jsme se mohli setkat s rupturami svalů a frakturami kostí, dnes se však při dostatečné myorelaxaci s takovými stavy nesetkáváme. Letalita ECT uváděná v literatuře je velmi nízká, dosahuje maximálně 0,03 % (Hrdlička, 1999; Datto, 2000).

### **3.1.3 Kontraindikace ECT**

K relativním kontraindikacím řadíme např. závažnou srdeční nedostatečnost, aneuryzma velkých cév, hlubokou žilní trombózu, závažnou osteoporózu, těžké plicní choroby nebo cévní mozkovou příhodu v minulých třech měsících. Mezi absolutní kontraindikace patří zvýšený nitrolební tlak, akutní mozková příhoda a nesnášenlivost anestetika (Seifertová, 2008).

Podle Americké psychiatrické asociace (APA, 2001) neexistují kontraindikace k aplikaci ECT. Jen je třeba zhodnotit přínos a rizika ECT, případně ohroženým jedincům upravit medikaci tak, aby byli zákroku schopni. Podobně těhotenství, šestinedělí či laktace nejsou při dostatečně modifikované léčbě kontraindikací (APA, 2001).

### **3.1.4 ECT v léčbě poruch příjmu potravy**

Jako důležitý prediktor úzdravy se u pacientek s AN jeví časný přírůstek hmotnosti během terapie (Madden et al., 2015; Lund et al., 2009). Některé studie ukázaly, že zvýšená chuť k jídlu a návrat spontánního stravovacího chování byly časným výsledkem léčby ECT (Browning et al., 1986; Esmaili & Malek, 2007). ECT jistě nenahradí klasický postup při terapii PPP, ale vzhledem k častým komorbiditám, jako je např. depresivní porucha, OCD nebo přítomnost suicidálních ideací, může ECT stav pacienta stabilizovat. O tom hovoří i kazuistika depresivní 30leté ženy se suicidálními ideacemi, rekurentní depresivní poruchou

a silnými restrikcemi v jídelním chování (vstupní BMI 15,2), která se po 11 aplikacích ECT zlepšila ve škále deprese (MADRS) z 33 na 10 bodů a byla schopna navýšit svůj denní příjem kalorií z 300 kcal na běžný příjem (Pacilio et al., 2019). Nejnovější přehled použití ECT u pacientů s PPP publikoval Pacilio et al. v roce 2019 a Duriez et al. v roce 2020. První zmínky o úspěšné ECT u AN z let 1954 (LaBoucharie & Barres, 1954) a 1959 (Wall, 1959) nebyly dostatečně kvantifikovatelné, proto se v tabulce 3.1 objevuje přehled uvedených studií od roku 1961 do současnosti. Dle těchto metaanalýz lze ECT zvážit jako léčebnou metodu hlavně u pacientů s AN a další psychiatrickou komorbiditou, hlavně depresí a OCD.

U pacientů s BN nebyla publikována žádná kazuistika. U psychogenního přejídání vznikla pouze kazuistika 41letého muže, který trpěl zároveň bipolární poruchou. V jeho případě proběhla intervence ECT s výrazně pozitivním efektem (Rapinesi et al., 2013).

**Tabulka 3.1** ECT v léčbě poruch příjmu potravy (Pacilio et al., 2019; Duriez et al., 2020)

Autor	Typ studie	Účastníci	Intervence	Hlavní výsledky
<b>Davis et al., 1961</b>	Kazuistika	12letá dívka s AN-R, SI a depresí	12 bilaterálních aplikací	Váhový přírůstek z 26,31 kg na 31,98 kg
<b>Bernstein, 1964</b>	Kazuistika	20letá žena s AN-R a PD	21 aplikací Během 2. hospitalizace dalších 21 aplikací, poté udržovací ECT	Váhový přírůstek z 34,02 kg na 41,28 kg Následoval relaps a po další léčbě zlepšení z 34,02 kg na 51,71 kg
<b>Bernstein, 1972</b>	Kazuistika	94letá žena s AN-R a schizofrenií	5 aplikací	Subjektivní zlepšení nálady, krátkodobý přírůstek váhy
<b>Ferguson, 1993</b>	Kazuistika	41letá žena s AN-R	11 bilaterálních aplikací	BMI z 11 na 16,5; váha stabilní po 3 letech sledování
<b>Ferguson, 1993</b>	Kazuistika	35letá žena s AN-R, depresí a suicidálním pokusem	8 bilaterálních aplikací	BMI z 11,7 na 17,4; váha stabilní i po 1 roce sledování, subjektivní zlepšení nálady
<b>Ferguson, 1993</b>	Kazuistika	23letá žena s AN-B/P, depresí a suicidálním pokusem	16 bilaterálních aplikací	Beze změny v depresivním prožívání a v příjmu potravy
<b>Bek &amp; Hotujak, 1996</b>	Série případů	8 žen ve věku 16–22 let, kromě AN mělo 5 PD a 1 psychózu	11 aplikací	1 pacientka bez změny váhy, 6 přibralo < 10 % tělesné váhy, 1 přibrala > 10 %
<b>Hill et al., 2001</b>	Kazuistika	77letá žena s AN-R, depresí a truchlením	9 aplikací	Subjektivní zlepšení nálady, nárůst váhy o 2 kg
<b>Poutanen et al., 2009</b>	Kazuistika	21letá žena s AN-B/P, NSSI a depresí	45 bilaterálních aplikací ve 3 etapách	Mírné zlepšení nálady a jídelního chování 1. léčba: BMI z 15 na 15,3 2. léčba: BMI z 14,2 na 14,6 3. léčba: BMI z 14,6 na 16,4 Zhoršení kognitivních funkcí

<b>Rapinesi et al., 2013</b>	Kazuistika	41letý muž s BED, BD I s psychotickými příznaky, v anamnéze AN	8 bitemporálních aplikací	BMI normalizováno z 97 na normální hodnoty, zlepšení nálady, pokles intenzity a frekvence halucinací a bludů
<b>Andrews et al., 2014</b>	Kazuistika	17letá dívka s AN-B/P, NSSI a depresí	10 aplikací unilaterálně vpravo, poté 21 bilaterálně	Subjektivní zlepšení nálady, stabilizace váhy, navýšení BMI z 16,8 na 20,4
<b>Andersen et al., 2017</b>	Kazuistika	14letá dívka s AN-R, GAD a depresí	22 bilaterálních aplikací	Pacientka po 4. ECT začala přijímat všechnu stravu per os, zlepšila se jí nálada a váhový přírůstek byl z 51,1 kg na 63,7 kg
<b>Saglam et al., 2018</b>	Kazuistika	24letá žena s AN-B/P, OCD a depresí	12 bitemporálních aplikací	Váhový přírůstek, navýšení BMI z 16,5 na 20 a zlepšení příznaků OCD, přestalo zneužívání diuretik a laxativ
<b>Pacilio et al., 2019</b>	Kazuistika	30letá žena s AN, depresí a SI	11 aplikací unilaterálně vpravo	Krátkodobé zlepšení nálady a jídelní symptomatiky, BMI z 15,2 na 15,7
<b>Naguy et al., 2019</b>	Kazuistika	16letá dívka s AN a PD	6 bitemporálních aplikací	Váhový přírůstek a zlepšení jídelního chování
<b>Shilton et al., 2020</b>	Série případů	30 žen a dívek s AN a depresí	Průměrně 16,7 ± 6,8 ECT aplikací (rozmezí 6–24)	Zlepšení nálady, žádný efekt na symptomy AN
<b>Duriez et al., 2020</b>	Kazuistika	19letá žena s AN	10 aplikací	Bez efektu na symptomy AN

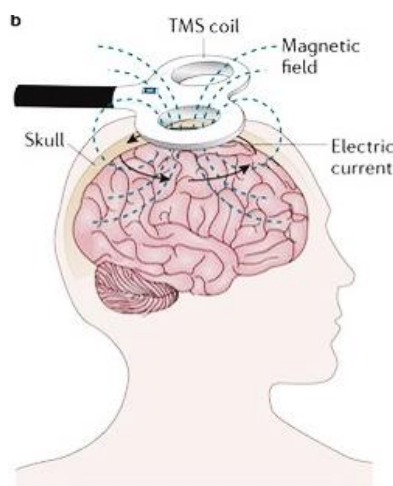
*AN-B/P – purgativní typ mentální anorexie; AN-R – restriktivní typ mentální anorexie; BD I – bipolární porucha I. typu; BED – psychogenní přejídání; GAD – generalizovaná úzkostná porucha; NSSI – sebepoškození bez sebevražedných úmyslů, OCD – obsedantně kompulzivní porucha; PD – porucha osobnosti; SI – sebevražedné ideace*

### 3.2 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) představuje jednu z nejpoužívanějších neinvazivních stimulačních metod a je založena na Faradayově zákonu elektromagnetické indukce z roku 1831. Ten říká, že v okolí cívky, ve které probíhá časově proměnný primární elektrický proud, se vytváří proměnné magnetické pole, které je schopno indukovat sekundární elektrický proud ve vodičích nacházejících se v jeho dosahu. Tímto vodičem může být i mozek pacienta (Ustohal, 2010). TMS je někdy nazývána jako „bezelektrodová“ elektrická stimulace, kdy magnetické pole funguje jako médium mezi elektrickým proudem do cívky přiváděným a pod cívkou indukovaným (George, 1999).

Magnetické pole dosahuje síly 2 T. Silné magnetické pole mění polaritu buněčného membránového potenciálu a má schopnost vyvolat motorický evokovaný potenciál. Oscilací elektromagnetického pole dochází ve tkáni k indukci slabých proudů, přičemž hloubka působení se udává 1,5-3 cm pod skalpem. Pomocí TMS můžeme ovlivnit nejen kortikální excitabilitu a metabolickou aktivitu neuronů (Di Lazzaro et al., 2011), které se nacházejí přímo pod cívkou, ale i vzdálenější mozkové struktury, které skrze nervové sítě s danou oblastí souvisejí (Zwanzger et al., 2002; Ding et al., 2014).

Za zakladatele repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) je považován Anthony Barker, který v roce 1985 představil generátor magnetického pole se schopností ovlivňovat neurony kortexu (Barker et al., 1985; Barker, 1991). Od té doby probíhá nespočet výzkumů, které se snaží potvrdit pozitivní vliv rTMS u jednotlivých psychiatrických a neurologických onemocnění, stejně tak i v dalších oblastech, jakou je např. rehabilitační medicína (Platz, 2015; Slotema, 2010; Williams, 2009).



**Obrázek 3.2** Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (Ridding & Rothwell, 2007)

### 3.2.1 Varianty rTMS a jejich indikace

Magnetické pulsy můžeme aplikovat jednotlivě, v párech oddělených pauzou trvající několik milisekund (tzv. párová stimulace) anebo opakovaně v sekvenci (tzv. train), která může trvat sekundy až minuty (odtud pojem *repetitivní transkraniální magnetická stimulace*). První dvě metody jsou používány hlavně pro výzkum a diagnostiku, rTMS se využívá a testuje v léčbě některých psychiatrických i neurologických onemocnění (Ustohal, 2010).

Z hlediska frekvence dělíme rTMS na nízkofrekvenční (1 Hz a méně) a vysokofrekvenční (5-25 Hz). Nízkofrekvenční rTMS snižuje neuronální excitabilitu a glukózový metabolismus neuronů, u vysokofrekvenční rTMS je tomu naopak (Post et al., 1999). Indikace jednotlivých režimů proto závisí na zjištění neuronální hyper- či hypoexcitability u dané nemoci. Např. u pacientů se sluchovými halucinacemi je žádoucí zvýšenou aktivitu v oblasti temporálních laloků tlumit. Stejně tak se efekt nízkofrekvenční rTMS (mířeného na suplementární motorickou kůru) ukázal u pacientů s OCD nebo Tourettovým syndromem (Mantovani et al., 2006). U depresivní poruchy mohou být použity oba protokoly, v případě nízkofrekvenční stimulace míříme na pravý dorzolaterální prefrontální kortex a v případě vysokofrekvenční na levý dorzolaterální prefrontální kortex (Ustohal, 2010). Vysokofrekvenční protokol je indikován i u negativních příznaků schizofrenie se zaměřením na levý prefrontální kortex (Příkryl et al., 2007), ne vždy však s pozitivním výsledkem (Novák et al., 2006).

Dalším parametrem je intenzita motorického prahu (MT). Ten u pacienta získáme aplikací TMS na motorický kortex. Hledáme nejnižší intenzitu, při které dosáhneme alespoň 5x z 10 pokusů kontrakce svalu (většinou se testuje musculus abduktor na palci ruky). Nejčastěji se používá intenzita 80-120 % individuálního klidového motorického prahu.

Mezi další faktory ovlivňující léčbu prostřednictvím rTMS patří lokalizace stimulační cívky, nastavení délky série pulsů, délky pauzy mezi nimi (intertrain), celkového počtu pulsů během jednoho sezení a počtu opakování sezení (Ustohal, 2010).

### 3.2.2 RTMS a nežádoucí účinky

RTMS je považována za techniku velmi bezpečnou a dobře snášenou. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, která však reaguje na podání běžných analgetik. Dále se u pacientů po rTMS může objevit přechodná ztráta sluchu nebo zvonění v uších,

ochrana pomocí špuntů do uší během aplikace rTMS toto riziko snižuje. U klientů s depresivní symptomatikou najdeme v literatuře možný přesmyk do mánie (Ella et al., 2002; Loo et al., 2008; Kopeček & Bareš, 2004). Výjimečně byl popsán rozvoj psychotických symptomů (Zwanger et al., 2002). Velmi vzácně se můžeme během stimulace nebo krátce po ní setkat se vznikem epileptického paroxysmu. Je však důležité si uvědomit, že záchvat vyvolaný rTMS nikdy nevedl k rozvoji epilepsie, ani nepředstavoval riziko vzniku dalších nevyprovokovaných záchvatů (Tuček, 2002). Wasserman ve svém souhrnu dále zmiňuje přechodné ovlivnění hladiny hormonů, počtu lymfocytů a ovlivnění kognitivních funkcí (Wasserman, 1998).

### **3.2.3 Kontraindikace rTMS**

Z hlediska absolutních kontraindikací nemohou léčbu rTMS podstoupit jedinci trpící zvýšeným intrakraniálním tlakem, epilepsií a pacienti s kovovým materiálem v oblasti hlavy po různých chirurgických zákrocích (mimo oblast dutiny ústní), kochleárním aparátem nebo kardiostimulátorem. Kontraindikací je i užívání léků, které snižují záchvatovitý práh.

Relativní kontraindikace představuje těhotenství, byť konkrétní riziko pro plod známé není. Li et al. uvádějí, že expozice těhotných žen magnetickému poli (ne však rTMS) může zvýšit riziko potratu (Li et al., 2002). Na druhou stranu existuje několik kazuistik těhotných žen, jimž byla rTMS aplikována vzhledem k závažnosti jejich psychického stavu, a to bez nežádoucích účinků pozorovaných u plodu (Zhang et al., 2010; Klírová et al., 2008). K dalším relativním kontraindikacím patří závislost na psychoaktivních látkách a dětský věk pacientů.

### **3.2.4 rTMS v léčbě poruch příjmu potravy**

První studie v léčbě AN vyšla v roce 2008, kdy bylo u 24leté pacientky dosaženo plné remise po 41 stimulacích. I v dalších letech publikovali mnozí autoři pozitivní efekt rTMS na zlepšení jádrových příznaků AN (Van den Eynde et al., 2013; McClelland et al., 2013; Choudhary et al., 2017), nebyl však potvrzen její dlouhodobý efekt (McClelland et al., 2016b).

U BN výsledky kolísají. V literatuře najdeme studie, při nichž došlo buď k úplné remisi bulimické symptomatiky (Hausmann et al., 2004), nebo alespoň ke snížení frekvence záchvatů přejídání (Van den Eynde et al., 2010). Jiný autor však nepotvrdil vliv ani na frekvenci záchvatů, ani na komorbiditní depresi (Walpoth et al., 2008). Studie z roku



2015 sice neprokázala vliv na záchvatovité přejídání, ale u pacientů došlo po 20 aplikacích k redukci purgativní symptomatiky (Dunlop et al., 2015). Největší soubor testovaných měl 52 pacientů. Polovina dostávala 10 stimulací reálné rTMS, polovina placebo. Bohužel ani tyto výsledky nepotvrdily statisticky signifikantní vliv magnetické stimulace v léčbě BN (Gay et al., 2016).

U psychogenního přejídání je výsledek jedné kazuistiky velmi pozitivní. Dospělá žena trpící psychogenním přejídáním a depresí absolvovala 20 sezení a došlo u ní ke zlepšení nálady i úplnému vymizení záchvatů přejídání (Pires Baczynski et al., 2014).

V léčbě PPP bývá převážně stimulován DLPFC, případně dorzomediální prefrontální kortex (DMPFC). DLPFC je struktura, na kterou je zacílena většina neinvazivních stimulačních metod. Velkou roli zde hraje dobrá přístupnost a možnost tuto oblast stimulovat/inhibovat i technikami, jejichž působení dosáhne jen několik centimetrů pod povrch lebky. Dalším důvodem je zapojení kortexu ve fronto-striatálním neuronálním okruhu, který souvisí se schopností seberegulace. DLPFC je zapojen i v neuronálním okruhu odměny a interocepce neboli vnímání vlastního těla (Kaye & Strober, 2009). Jiná studie potvrzuje důležitost levého DLPFC v modulaci kognitivní kontroly (Hare et al., 2009). Van Kuyck publikoval s dalšími spoluautory práci, která prokázala, že u pacientů uzdravených z AN je při stimulech souvisejících s potravou zvýšena aktivita laterální prefrontální kůry (Van Kuyck et al., 2009). Důvodem stimulace v této oblasti je snaha zmírnit nebo naopak podpořit kognitivní kontrolu a regulaci emocí.

**Tabulka 3.2** rTMS u mentální anorexie (Dalton et al., 2018; Lipsman et al., 2018; Duriez et al., 2020; Murray et al., 2020)

Autor	Typ studie	Účastníci	Cíl stimulace	Intervence	Hlavní výsledky
<b>Kamolz et al., 2008</b>	Kazuistika	24letá žena s AN a depresí	Levý DLPFC	41 sezení 10 Hz, 100× 2 s trains/10 s intertrain interval, 2 000 pulsů/sezení, 110 % MT	Úplná remise
<b>Van den Eynde et al., 2013</b>	Série případů	10 pacientů s AN	Levý DLPFC	1 sezení 10 Hz, 20× 5 s trains/55 s intertrain interval, 1 000 pulsů, 110 % MT	Pokles vnímání plnosti, úzkosti a pocitu tělesné tloušťky
<b>McClelland et al., 2013</b>	Kazuistika	2 ženy s AN	Levý DLPFC	20 a 19 sezení 10 Hz, 20× 5 s trains/55 s intertrain interval, 1 000 pulsů/sezení, 110 % MT	Signifikantní zlepšení
<b>McClelland et al., 2016</b>	Série případů	5 žen s AN	Levý DLPFC	20 sezení 10 Hz, 20× 5 s trains/55 s intertrain interval, 1 000 pulsů/sezení, 110 % MT	Signifikantní zlepšení příznaků AN a afektivních symptomů po 6 měsících, ale pozitivní efekt odezněl po 12 měsících
<b>McClelland et al., 2016</b>	RCT	49 pacientů s AN	Levý DLPFC	1 sezení 10 Hz, 5 s trains/55 s intertrain interval, 1 000 pulsů, 110% MT	Bez signifikantního efektu na jádrové příznaky AN ve srovnání s placebem
<b>Choudhary et al., 2017</b>	Kazuistika	23letá žena s AN	Levý DLPFC	21 sezení 10 Hz, 1 000 pulsů/sezení, 110 % MT	Signifikantní zlepšení
<b>Woodside et al., 2017</b>	Série případů	6 AN, 5 BN, 3 EDNOS a komorbidní PTSD	DMPFC	20–30 sezení 10 Hz, 3 000 pulsů/hemisféru/sezení, cívka nejprve vlevo, poté vpravo, 120 % MT	Ze 14 účastníků 5 zaznamenalo zlepšení > 50 %, jinak bez signifikantního efektu

<b>Jaššová et al., 2018</b>	Kazuistika	25letá žena s AN	Levý DLPFC	10 sezení 10 Hz, 15 trains/den, 100 pulsů/train, inter-train interval 107 s, 1 500 pulsů/sezení	Bez signifikantního efektu na AN, úzkost a depresi
<b>Dalton et al., 2018</b>	RCT	30 pacientů s AN, z nich 16 reálná stimulace a 14 placebo	Levý DLPFC	20 sezení 10 Hz, 20× 5 s trains/55 s intertrain interval, 1 000 pulsů/sezení, 110 % MT	Bez signifikantních změn BMI a symptomů AN, zlepšení nálady
<b>Dalton et al., 2020</b>	RCT	34 žen s AN (17 reálná stimulace, 17 placebo) a 30 zdravých kontrol	Levý DLPFC	20 sezení 10 Hz, 20× 5 s trains/55 s intertrain interval, 1 000 pulsů/sezení, 110% MT	Bez signifikantního zlepšení, mezi pacienty s AN a reálnou rTMS byl patrný pokles v nadměrné kontrole při výběru jídla

*AN – anorexia nervosa, BN – bulimia nervosa, DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex, DMPFC – dorzomediální prefrontální kortex, EDNOS – jinak nespecifikované poruchy příjmu potravy, MT – motorický práh, PTSD – posttraumatická stresová porucha, RCT – randomizovaná kontrolovaná studie*

**Tabulka 3.3** rTMS u mentální bulimie (Dalton et al., 2018; Duriez et al., 2020)

Autor	Typ studie	Účastníci	Cíl stimulace	Intervence	Hlavní výsledky
<b>Hausmann et al., 2004</b>	Kazuistika	30letá žena s BN a depresí	Levý DLPFC	10 sezení, 20 Hz, 10× 10 s trains/60 s intertrain interval, 2 000 pulsů/sezení, 80 % MT	Remise záchvatovitěho přejídání, téměř 50 % pokles deprese
<b>Walpoth et al., 2008</b>	RCT	14 žen s BN (7 reálná stimulace, 7 placebo)	Levý DLPFC	15 sezení, 20 Hz, 10× 10 s trains/60 s intertrain interval, 2 000 pulsů/sezení, 120 % MT	Bez statisticky signifikantních změn, zlepšení u obou skupin v OCD, depresi, záchvatovitěm přejídání a zvracení
<b>Van den Eynde et al., 2010</b>	RCT	37 pacientů s BN nebo EDNOS (17 reálná stimulace, 20 placebo)	Levý DLPFC	1 sezení, 10 Hz, 20× 5 s trains/55 s intertrain interval, 1 000 pulsů/sezení, 110 % MT	Pokles nutkání jíst a pokles epizod přejídání po 24 hodinách od stimulace
<b>Downar et al., 2012</b>	Kazuistika	43letá žena s BN a depresí	Pravý a levý DMPFC	20 sezení, 10 Hz, 60× 5 s trains/10 s intertrain interval, 3 000 pulsů/hemisféru/sezení, cívka nejprve vlevo, poté vpravo, 120 % MT  Po relapsu opět 20 sezení	Plná remise záchvatovitěho přejídání, zvracení a zlepšení nálady po dobu více než 2 měsíců  Návrat symptomů po vnějším stresoru, po 2. sérii 20 sezení remise obtíží
<b>Van den Eynde et al., 2012</b>	Série případů	7 dospělých s BN	Levý DLPFC	1 sezení, 10 Hz, 20× 5 s trains/55 s intertrain interval, 1 000 pulsů/sezení	Pokles v bažení, zhoršení nálady

<b>Dunlop et al., 2015</b>	Série případů	28 dospělých (17 s BN, 11 s AN-BP)	DMPFC	20 sezení, 10 Hz, 20× 5 s trains/10 s intertrain interval, 3 000 pulsů/sezení, 120 % MT  U jedinců s pozitivní odpovědí na léčbu bylo aplikováno dalších 10 rTMS	V obou skupinách nedošlo ke změně frekvence záchvatovitého přejídání, bylo zjištěno snížení frekvence purgativních epizod  16 jedinců dosáhlo zlepšení > 50 % jak v přejídání, tak v purgativních symptomech
<b>Sutoh et al., 2016</b>	Série případů	8 dospělých s BN	Levý DLPFC	1 sezení, 10 Hz, 20× 5 s trains/55 s intertrain interval, 1 000 pulsů/sezení, 110 % MT	4 hodiny po rTMS byl signifikantní pokles v nutkání k jídlu a chuti na vysokokalorické jídlo
<b>Gay et al., 2016</b>	RCT	47 žen s BN (23 reálná stimulace, 24 placebo)	Levý DLPFC	10 sezení, 10 Hz, 20× 5 s trains/55 s intertrain interval, 1 000 pulsů/sezení, 110 % MT	Bez signifikantního efektu na příznaky BN, hraniční zlepšení depresivních symptomů u stimulovaných

*BN – bulimia nervosa, DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex, DMPFC – dorzomediální prefrontální kortex, EDNOS – jinak nespecifikované poruchy příjmu potravy, MT – motorický práh, OCD – obsedantně kompulzivní porucha, RCT – randomizovaná kontrolovaná studie*

**Tabulka 3.4** rTMS u psychogenního přejídání (Duriez et al., 2020)

Autor	Typ studie	Účastníci	Cíl stimulace	Intervence	Hlavní výsledky
<b>Pires-Baczynski et al., 2014</b>	Kazuisitka	1 žena s BED a depresí	Levý DLPFC	20 sezení, 10 Hz, 20 × 4 s trains/26 s intertrain interval, 2400 pulsů/sezení, 120 % MT	Epizody přejídání vymizely, skóre klinického globálního dojmu se zlepšilo z 6 na 1, nálada zlepšena

*BED – psychogenní přejídání, DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex, MT – motorický práh*

### 3.3 Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

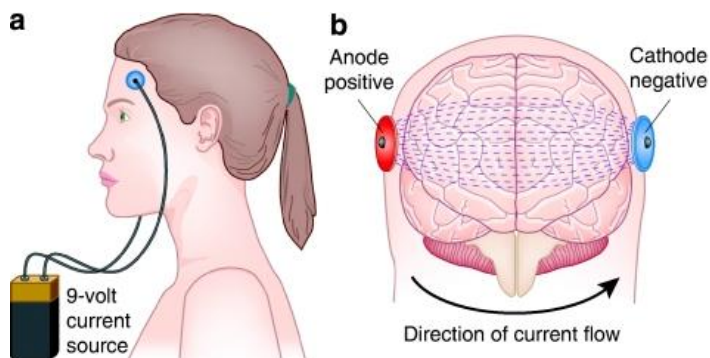
Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) je nízkonákladová neinvazivní stimulační metoda. Jejím principem je průchod stejnosměrného proudu mezi anodou a katodou, které jsou umístěny a zafixovány na skalpu jedince. Pomocí tDCS můžeme zvyšováním (excitace v kortikální oblasti pod anodou) nebo snižováním (inhibice pod katodou) modulovat spontánní neuronální aktivitu.

Historie této metody spadá do počátku 19. století, kdy boloňský profesor a lékař Giovanni Aldini, synovec slavného lékaře Luigiho Galvaniho, prováděl pokusy na mrtvých a dekapitovaných zvířatech, do kterých zavedl elektrický proud pomocí Voltova (galvanického) článku. Na odřezaných hlavách zvířat vyvolával koulení očí nebo skřípání čelisti a u odřezaných končetin jejich pohyb. Sice úspěšné, ale méně etické byly jeho pokusy na tělech popravených. Aldini udivoval nejen laickou veřejnost, ale i vědeckou komunitu. Cestoval po Evropě a okázale prezentoval své objevy, díky kterým položil základy elektroterapie. V roce 1802 aplikoval své pokusy u depresivního farmáře, u kterého záhy došlo k velkému zlepšení, a tím prokázal pozitivní vliv i na léčbu lidské psychiky. Objev galvanických článků dal základ dalším elektroterapeutickým pokusům, které pokračovaly během 19. a 20. století (Aldini, 1804; Tortella et al., 2015).

Za průlomovou studii můžeme považovat práci z roku 2000. Nitsche a Paulus demonstrovali, že pomocí slabého stejnosměrného proudu, který je aplikován prostřednictvím elektrod umístěných na skalpu jedince, je možné neinvazivním způsobem modulovat kortikální excitabilitu mozku (Nitsche & Paulus, 2000). O přelomovosti této práce svědčí skutečnost, že má přes 4 300 citací. O rok později stejní autoři publikovali, že tDCS může zvýšit kortikální excitabilitu až o 150 % po dobu 90 minut od stimulace (Nitsche & Paulus, 2001). Od té doby strmě přibývá studií, které zkoumají podstatu tDCS a její potenciální přínos.

TDCS na rozdíl od rTMS není dostatečně silná na to, aby evokovala akční potenciály, je spíše považována za podprahovou neurostimulační metodu. To znamená, že moduluje míru přirozeně se vyskytující neuronální aktivity (Bikson et al., 2004; Stagg a Nietsche, 2011). Pod anodou dochází k depolarizaci neuronů a ke zvýšení kortikální excitability, pod katodou k jevům opačným (Ciechanski & Kirton, 2016). Celkový mechanismus účinku je stále předmětem zkoumání. Za hlavní efekt metody bývá považována dlouhodobá synaptická potenciace (v případě anodální stimulace), případně synaptická deprese (u katodální stimulace). Synapse však tvoří jen část CNS a výzkumy poukazují také

na význam axonálního působení (non-synaptického vlivu) a dále zmiňují vliv na gliové a non-neuronální buňky (Mareš et al., 2019). I Brunoni se přiklání ke komplexnosti účinku tDCS (Brunoni et al., 2012). Polanía et al. zkoumali vliv tDCS na neuronální síť. U 62 zdravých dobrovolníků měřili EEG před a po aplikaci 10min anodální tDCS (anoda na C3 a katoda orbitofrontálně na Fp2). Svým pokusem dokázali vliv tDCS na inter- a intrahemisferickou konektivitu a poprvé prezentovali, že změny navozené pomocí tDCS ovlivňují synchronizaci mozku na kortikální, subkortikální a kortiko-subkortikální úrovni (Polanía et al., 2011).



**Obrázek 3.3** Princip transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (George & Aston-Jones, 2010)



**Obrázek 3.4** Pomůcky transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (vlastní zdroj)

### 3.3.1 Varianty tDCS a jejich indikace

Základní princip je pro obě varianty stejně jednoduchý. Přiložíme elektrody (anoda a katoda) na konkrétní místo skalpu. Na elektrody se pro snížení odporu nanese vodivý gel a přiloží se na ně houbičky nasáklé fyziologickým roztokem. Na stimulačním přístroji se pomocí ovládacího panelu nastavují základní parametry: délka trvání jednoho sezení (20-40 min), intenzita stimulace (v rozmezí 0,5-2 mA) a zda bude stimulace reálná nebo placebová (Brunoni et al., 2012; Wagner et al., 2007). Elektrody se umísťují

podle klasického EEG systému 10-20 v závislosti na stimulované části mozku. Mezi další parametry patří frekvence a celkový počet aplikací (obvykle celkem 10-20 sezení, buď každý všední den, nebo několikrát týdně, některé protokoly jsou i 2x denně).

Běžná velikost elektrod je 25-35 cm<sup>2</sup>. Platí, že čím je elektroda menší, tím přesnější je zacílení stimulace. A právě umístění a počet elektrod vytváří dvě základní varianty transkraniální stimulace: jedná se buď o běžnou tDCS se dvěma elektrodami, nebo existuje tzv. *high definition-tDCS* (HD-tDCS), která využívá jedné anody a čtyř katod. Tímto způsobem je možné docílit přesněji lokalizovaného efektu (Caparelli-Daquer et al., 2012).

Vzhledem k dobré dostupnosti, jednoduchosti provedení, dobré toleranci a malému množství nežádoucích účinků přibývá studií, které se snaží tDCS aplikovat v terapii nejrůznějších diagnóz. Nitsche ve svém přehledu prezentuje pozitivní efekt tDCS u pacientů, kteří prodělali mrtvici. A to jak na zlepšení pohybové rehabilitace, heterogenního neurologického deficitu (neglect syndrom), tak na zlepšení afázie nebo polykání. Další pilotní studie a přehledy prací naznačují indikace jako tinnitus, deprese, závislosti, bažení, chronické neuropatické bolesti, fibromyalgie, epilepsie, neurodegenerativní onemocnění a kognitivní deficit u pacientů s negativními příznaky schizofrenie (Nitsche, 2015; Kuo et al., 2017; Mareš et al., 2019).

Doposud bylo tDCS aplikováno v nemocnicích nebo speciálních stimulačních zařízeních. Oproti ECT nebo rTMS se jedná o metodu jednodušší a mobilnější, a proto se nabízí otázka, zda ji nezpřístupnit v rámci domácí péče. Tým Heleny Knotkové publikoval protokol pro chronicky nemocné pacienty, aby bylo možné aplikovat tDCS i v domácím prostředí. Vzhledem ke snadnosti aplikace by se tato metoda po zaučení odborníkem mohla stát normou (Knotková et al., 2017). Použití tDCS v domácím prostředí se věnoval i Martens et al. Jednalo se o pacienty ve stavu minimálního vědomí, u kterých tDCS zajišťovali příbuzní nebo pečující personál. V protokolu bylo 20 aplikací reálné tDCS (po dobu 4 týdnů), poté 8 týdnů „wash-out“ periody, po níž následovalo 20 aplikací shamového tDCS. Pořadí reálné a shamové stimulace bylo určeno randomizací. Obě aplikace byly namířeny na prefrontální oblast mozku. Výsledky ukázaly mírné zlepšení u aktivní stimulace. Důležitější však bylo potvrzení, že tDCS je možné aplikovat i bez každodenního dohledu odborníků. Při potvrzení dostatečného efektu by se tDCS mohla stát nadějí pro chronicky nemocné a často ležící pacienty (Martens et al., 2018). V roce 2020 již byla publikována oficiální doporučení a postupy pro aplikaci tDCS v domácím prostředí (Charvet et al., 2020).



### 3.3.2 TDCS a nežádoucí účinky

TDCS je známá nízkým profilem nežádoucích účinků. Nejčastěji se jedná o bolest hlavy, svědění, brnění a pálení v místě stimulace. Méně častěji se objevuje ospalost, obtíže se soustředěním, mírná únava, zarudnutí na kůži v oblasti stimulace a závratě. Většina nežádoucích účinků je mírná a ustupuje krátce po skončení stimulace (Russo et al., 2017; Matsumoto & Ugawa, 2017).

V rámci předkládané studie se potvrdila velmi dobrá tolerance a ze 43 pacientů se jen u několika z nich objevily vzácnější nežádoucí účinky jako pocit tlaku, píchání nebo štípání v hlavě, únava, rychlé změny nálady, rozmazané vidění, fosfény, pálení očí, třes rukou a tinnitus. U jedné pacientky se objevila migréna. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem nebo možná jen koincencí byla hyperglykémie. Během následné interní hospitalizace bylo u pacientky diagnostikováno propuknutí diabetes mellitus 1. typu (Mareš et al., 2020).

### 3.3.3 Kontraindikace tDCS

Jak již bylo zmíněno, jedná se o metodu dobře tolerovanou a poměrně bezpečnou. Ve výsledcích metaanalýzy 65 studií publikovaných v letech 2008-2015 se nejčastěji mezi vyřazovacími kritérii objevovala epilepsie, intrakraniální poúrazové krvácení, záchvatovité onemocnění, kovový implantát v oblasti neurokránie (včetně kochleárního implantátu), nádor CNS, kardiovaskulární patologie, kardiostimulátor, poškozená kůže v oblasti hlavy, nádorové formace v oblasti elektrod a některá neurologická onemocnění (Russo et al., 2017). Epilepsie je jedna z nejčastěji uváděných kontraindikací. Zajímavé však je, že v roce 2006 vyšla práce, která byla zaměřena na aplikaci katodální tDCS mířené právě do epileptických ložisek. Tato randomizovaně kontrolovaná studie prokázala, že katodální tDCS nespouští další záchvat, a naopak se jeví, že by mohla mít antiepileptický efekt (Fregni et al., 2006).

Na použití tDCS v těhotenství jsou odlišné názory. I zde by mělo platit lékařské „*primum non nocere*“ neboli primárně neškodit. Léčba musí být bezpečná pro matku i pro plod. Avšak v případě některých onemocnění (např. deprese) je neléčený stav po dobu celého těhotenství více ohrožující než případné nežádoucí účinky (Gentile, 2017). Systematické přehledy z roku 2018 a 2020 ukazují, že v publikovaných člancích a kazuistikách o tDCS aplikované během těhotenství se neobjevily těhotenské ani fetální komplikace (Kurzeck et al., 2018; Konstantinou et al., 2020). Jednalo se však spíše o kazuistiku a sérii případů, proto je nelze považovat za oficiálně doporučený postup.

### 3.3.4 TDCS v léčbě poruch příjmu potravy

V literatuře najdeme slibné studie, které zkoumají využití tDCS u nejrůznějších psychiatrických a neurologických diagnóz (Lefaucheur et al., 2017). Jen několik z nich se však týká PPP. První hypotézu v této oblasti formuloval Hecht (2010). Vycházel ze skutečnosti, že tDCS má schopnost modulovat spontánní neuronální aktivitu, konkrétně zvýšit ji v oblasti pod anodou a snížit poblíž katody. Některé EEG nálezy u pacientů s AN prokázaly zvýšenou aktivitu v pravé frontální oblasti mozku (Grunwald et al., 2004; Braun, 1992). Hecht zmínil i zajímavou skutečnost, že u dvou pacientek s PPP (jedna trpěla AN, druhá BN) došlo ke zlepšení jejich symptomatiky po poškození pravého temporálního nebo fronto-temporálního laloku. V jednom případě se jednalo o neúmyslný úraz, v druhém případě to byla cílená temporální lobotomie kvůli epileptickým záchvatům (Levine et al., 2003). Na základě těchto i dalších nálezů navrhl využít tDCS v léčbě AN ve snaze vyrovnat interhemisferickou nerovnováhu (Hecht, 2010).

Hechtova hypotéza byla poprvé potvrzena kolektivem autorů Khedr et al., kteří 10x aplikovali tDCS o intenzitě 2 mA po dobu 30 minut u sedmi pacientů s AN. U šesti z nich došlo ke zlepšení. Anoda byla mířena na DLPFC a katoda byla umístěna extracefalicky (Khedr et al., 2014). V roce 2018 byl porovnán vliv 18 stimulací u 11 pacientů s rodinnou terapií po dobu 6 týdnů u 12 pacientů. Zlepšení nálady se objevilo v obou skupinách, nárůst váhy byl však signifikantní pouze u stimulovaných. Poslední známá studie je z roku 2019, kdy bylo deset pacientů s AN stimulováno intenzitou 2 mA, 25 minut denně po dobu deseti pracovních dní. Anoda byla nad levým DLPFC a katoda nad pravým DLPFC (Strumila et al., 2019). I zde došlo ke zlepšení příznaků AN i depresivní symptomatiky. Efekt léčby přetrvával i po jednom měsíci od poslední stimulace. V obou případech se však jednalo o otevřenou klinickou studii bez kontrolní skupiny pacientů.

Pokud jde o léčbu BN, byla realizována dvojité zaslepená studie 39 pacientů s touto diagnózou. Každý účastník postupně obdržel jednu ze tří variant stimulace (placebo; jedna stimulace s uspořádáním anoda na pravý DLPFC a katoda na levý DLPFC; jedna stimulace s uspořádáním anoda na levý DLPFC a katoda na pravý DLPFC). Po každé z nich byly provedeny kontroly sledovaných parametrů. Obě zmíněné aktivní varianty potlačily potřebu přejídání a zvýšily seberegulaci a schopnost kontroly. U pozice s anodou vpravo došlo i ke zlepšení nálady a ke snížení hodnot týkajících se rigidních postojů v rámci PPP. I zde autor pracoval s teorií, že DLPFC je zapojen v okruzích odměny a seberegulace a že

cílené ovlivňování této struktury může měnit symptomy mentální bulimie (Kekic et al., 2017).

Pozice anody na pravém DLPFC a katody na levém DLPFC prokázala přínos u psychogenního přejídání (Burgess et al., 2016). Zacilení na DLPFC opět souviselo s jeho rolí v kognitivní kontrole, emoční regulaci a odměně, které jsou u BED ohroženy při stimulech potravou (Kittel et al., 2015). Burgess nabízí možné vysvětlení, že stimulací pravého DLPFC dojde k posílení kognitivní kontroly a snížení potřeby odměny (Burgess et al., 2016). Podobně přínosný efekt prokázal Sreeraj a kolektiv autorů (2018).

Bažení (craving) po jídle se objevuje u BN i psychogenního přejídání. Kekic et al. testovali efekt jedné stimulace po dobu 20 minut u 17 žen s častým bažením. Skupina s reálnou stimulací udávala snížený craving po sladkém, ne však po kyselém jídle (Kekic et al., 2014).

**Tabulka 3.5** *tDCS v léčbě mentální anorexie (Lipsman et al., 2018; Duriez et al., 2020; Murray et al., 2020)*

Autor	Typ studie	Účastníci	Cíl stimulace	Intervence	Hlavní výsledky
<b>Khedr et al., 2014</b>	Otevřená studie	7 pacientů s AN	Levý DLPFC	10 sezení anodální tDCS, 25 min, 2 mA	Bezprostřední zlepšení v symptomech deprese a jídelního chování u 3 pacientů, u 1 pacientky byla pozitivní odpověď i po 1 měsíci
<b>Constanzo et al., 2018</b>	Otevřená studie	23 pacientů (11 tDCS, 12 rodinná terapie)	Anoda na levý DLPFC a katoda na pravý DLPFC	18 sezení anodální tDCS, 1 mA, 20 min 6 týdnů rodinné terapie	Stabilní váhový přírůstek byl ve skupině tDCS i po 1 měsíci sledování, v obou skupinách došlo zlepšení nálady
<b>Strumila et al., 2019</b>	Otevřená studie	10 žen s AN	Anoda na levý DLPFC a katoda na pravý DLPFC	20 sezení anodální tDCS ve 2 týdnech, 2 mA, 25 min	Zlepšení symptomů deprese a anorexie

*AN – anorexia nervosa, DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex*

**Tabulka 3.6** *tDCS u mentální bulimie (Duriez et al., 2020)*

Autor	Typ studie	Účastníci	Cíl stimulace	Intervence	Hlavní výsledky
<b>Kekic et al., 2017</b>	Randomizovaná, dvojité zaslepená studie se zkříženým designem (crossover)	39 dospělých s BN	(i) aktivní tDCS: anoda na pravý DLPFC a katoda na levý DLPFC  (ii) aktivní tDCS: anoda na levý DLPFC a katoda na pravý DLPFC  (iii) shamová tDCS	1 sezení, 20 minut, 2 mA	Došlo ke snížení jídelní psychopatologie u (i)  Varianty (i) a (ii) snížily nutkání k přejídání a zvýšily schopnost sebekontroly  Zlepšení nálady bylo u varianty (i)

*BN – bulimia nervosa, DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex*

**Tabulka 3.7** tDCS u psychogenního přejídání (Duriez et al., 2020)

Autor	Typ studie	Účastníci	Cíl stimulace	Intervence	Hlavní výsledky
<b>Burgess et al., 2016</b>	Jednoduše zaslepená, placebem kontrolovaná studie se zkříženým designem (crossover)	30 dospělých s BED	(i) aktivní tDCS: anoda na pravý DLPFC a katoda na levý DLPFC  (ii) shamová tDCS	1 sezení, 20 minut, 2 mA	Aktivní tDCS snížilo bažení po dezertech a dalších jídelních kategoriích  Po aktivní stimulaci účastníci jedli celkově méně kalorií ve srovnání se shamovou tDCS
<b>Sreeraj et al., 2018</b>	Kazuistika	37letá žena s BED a schizofrenií	Anoda na pravý DLPFC a katoda na levý DLPFC	10 sezení, 30 minut, 2 mA	Snížení míry bažení, úbytek na váze po 10 sezeních o 3 kg, v 10měsíčním sledování úbytek 7 kg

*BED – psychogenní přejídání, DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex*

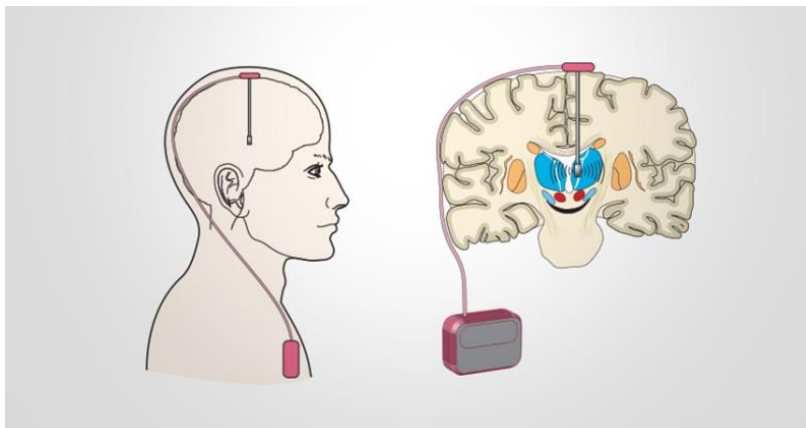
### 3.4 Hluboká mozková stimulace

Jedná se o invazivní neuromodulační metodu, pomocí níž lze ovlivňovat funkci hlubokých mozkových struktur. Po stereotaktickém zavedení stimulačních elektrod do přesně určených částí mozku se upevní neurostimulátor v podkoží hrudníku a následně se propojí obě části kabelem, který je uschován v podkožním tunelu. Životnost stimulátoru je 5-10 let, což umožňuje dlouhodobou a kontinuální léčbu pacientů. Elektrody jsou aplikovány v lokální anestezii skrz malé otvory v lebeční kosti. Díky stereotaktickému zavádění elektrod pod kontrolou magnetické rezonance dochází jen k minimálnímu poškození mozkové tkáně. Pro její aplikaci je nutný multidisciplinární tým složený z neurologů, neurochirurgů, psychiatrů, neuropsychologů, neuroradiologů, anesteziologů a dalších odborníků. Pacient je při zákroku při vědomí, aby bylo možné zkontrolovat správné zavedení elektrod a zhodnotit případné nežádoucí projevy. Po zákroku je nutné počkat několik týdnů na ustoupení edému a zhojení ran, potom se teprve spustí vlastní dlouhodobá stimulace.

Nejranější historie DBS sahá do 2. poloviny 19. století. V roce 1870 Eduard Hitzig a Gustav Fritsch provedli experiment, kterým dokázali, že pomocí elektrické stimulace mozkové kůry lze vyvolat pohyb končetin u psa (Fritsch & Hitzig, 1870). Informace o kortikální stimulaci u člověka byla publikována o čtyři roky později (Bartholow, 1874). Důležitým milníkem se stal objev stereotaktického rámce, který umožnil experimentovat se stimulací i v hlubších mozkových strukturách (Spiegel et al., 1947). V 50. letech probíhaly první pokusy v léčbě tremoru pomocí ablace ventrolaterálních nebo ventroanteriálních jader thalamu, intraoperativní elektrická stimulace byla používána k rozeznání struktur, jako např. tractus corticospinalis (Spiegel et al., 1952; Pycroft et al., 2018). V roce 1960 byl publikován přehled 329 stereotaktických operací provedených v letech 1950-1958 u pacientů s extrapyramidovými poruchami. Výstupem kromě jiného tvrzení bylo, že vysokofrekvenční stimulace (100 Hz) ventrolaterálního thalamu může snížit třes (Hassler et al., 1960). O pár let později Albe-Fessard publikoval práci o vysokofrekvenční elektrické stimulaci (100–200 Hz) ventrálního intermediárního thalamového jádra a jejím efektu na tremor u Parkinsonovy choroby (Albe-Fessard et al., 1963). Lékař Sem-Jacobsen je spojován s první dlouhodobě zavedenou stimulací. U pacientů s Parkinsonovou chorobou implantoval do mozku svazek elektrických drátů na dobu několika týdnů a sledoval efekt stimulace při různých napětích (Sem-Jacobsen, 1966). Další průkopnickou prací bylo zavedení stimulačních elektrod do zadních míšních provazců. Jednalo se o pacienta

s progredující malignitou a chronickými bolestmi. Pozitivní analgetický efekt stimulace byl považován za velký úspěch a stal se jedním z předchůdců dlouhodobě implantovaných elektrod, které dnes známe v podobě DBS (Shealy et al., 1967). V 70. letech probíhaly terapeutické pokusy u epilepsie, pohybových poruch (Cooper, 1973) a v léčbě chronické bolesti (Hosobuchi et al., 1973). Další milník v použití této metody přineslo výrazné snížení třesu parkinsonského původu při DBS o frekvenci 130 Hz (Benabid et al., 1987). V roce 1991 publikovaly dvě výzkumné skupiny nezávisle na sobě signifikantní efekt vysokofrekvenční DBS u Parkinsonovy nemoci (Benabid et al., 1991; Blond a Siegfried, 1991). Byla to varianta do té doby frekventně používané thalamotomie. Teprve v 90. letech začal klinický rozvoj. V České republice byla DBS poprvé aplikována u pacienta s esenciálním tremorem v roce 1998 v Nemocnici Na Homolce ve spolupráci s Neurologickou klinikou 1. LF UK a VFN.

Přesný mechanismus účinku DBS není zcela známý, ale stejně jako u ostatních neuromodulačních metod je založen na ovlivňování spontánní neuronální aktivity. V blízkosti elektrod cíleně působíme excitaci či inhibici neuronů a axonů (Pycroft et al., 2018). V literatuře je kromě lokálního efektu popsán také vliv na neuronální síť, synaptickou plasticitu, neurogenезi, neuroprotekcii a modulace oscilační aktivity (Herrington et al., 2016; Alhourani, 2015).



**Obrázek 3.5** Schéma DBS (Rodríguez, 2020)

### 3.4.1 Indikace DBS a základní parametry

Počátky novodobé DBS sahají do konce 70. a začátku 80. let minulého století (Benabid et al., 1987). Mezi první indikace DBS patřila extrapyramidová onemocnění jako Parkinsonova choroba, esenciální tremor nebo svalové dystonie. Postupem času přibývalo

studii zkoumajících účinky u dalších neurologických a psychiatrických onemocnění, jako např. farmakorezistentní deprese, OCD, farmakorezistentní epilepsie nebo chronické bolesti. Mezi méně frekventované indikace patří nekontrolovatelná agresivita, morbidní obezita, bolesti hlavy, neurorehabilitace po prodělané cévní mozkové příhodě. Léčba DBS je indikována pacientům ve vegetativním stavu, s Tourettovým syndromem, Alzheimerovou chorobou a drogovou nebo alkoholovou závislostí (Chrastina, 2014; Miocinovic et al., 2013; Kašpárek et al., 2012; Příkryl et al., 2010). Indikován je také pacient, jehož stav nelze řešit konzervativními postupy a který je schopen zvládnout operaci i pooperační zátěž.

Pro ilustraci významného efektu DBS lze uvést dvojité zaslepenou, multicentrickou studii zaměřenou na léčbu epilepsie (SANTE – Stimulation of Anterior Nucleus of Thalamus in Epilepsy), do které bylo zařazeno 110 pacientů. První tři měsíce byla stimulována jen polovina z nich. U pacientů s aktivní stimulací došlo k výraznému snížení záchvatů, přičemž rozdíl oproti placebo byl 29 %. Poté již všichni pacienti dostávali aktivní stimulaci. Po 12 měsících bylo dosaženo redukce záchvatů o 41 %, po 24 měsících o 56 % a po třech letech o 68 %. Po půlroční stimulaci referovalo 14 jedinců úplné vymizení záchvatů a u 54 % dobrovolníků se snížil výskyt záchvatů na polovinu (Fischer et al., 2010).

U stimulatoru se podobně jako u rTMS nastavuje frekvence. V případě mentální anorexie 120-180 Hz, u esenciálního třesu byla použita frekvence i 1 000 Hz (Benabid et al., 1991), naopak klinické příznaky jako rigidita a akinézie se zlepšovaly už na frekvenci 50 Hz a maximálního efektu bylo dosaženo kolem 130 Hz, což je nejpoužívanější hodnota (Volkman et al., 2002). Obecně nízkofrekvenční stimulace působí excitačně, zatímco vysokofrekvenční inhibičně (Herrington et al., 2016; Pycroft et al., 2018).

Kromě frekvence se dále stanovuje délka pulsů (u pacientů s AN se jedná o 60-150  $\mu$ s) a amplituda, jež je běžně používaná v rozpětí 3,6 – 7,3 V (Kuncel & Grill, 2004), u AN od 2,5 V (Wang et al., 2013; Liu et al., 2020). Důležitý parametr při stimulaci představuje anatomický cíl implantovaných elektrod, liší se však podle diagnózy. Například u Parkinsonovy choroby existuje několik možností, konkrétně subthalamické jádro, vnitřní pallidum (globus pallidum internum), nověji pedunkulopontinní jádro. U esenciálního třesu je stimulováno ventrální intermediární jádro talamu, u dystonie vnitřní pallidum (globus pallidum internum). U AN je jednou z cílových struktur nucleus accumbens. Záleží tedy na tom, jakou mozkovou strukturu a neuronální okruh chceme ovlivnit (Pycroft et al., 2018).



### 3.4.2 DBS a nežádoucí účinky

I když se u DBS nejedná o velký neurochirurgický zákrok, ze zmíněných stimulačních metod u ní hrozí největší riziko nežádoucích účinků: peroperační, pooperační a technické. Mezi technické patří například zlomení nebo překroucení spojovacího kabelu, mechanické poškození nebo posunutí elektrody. Mortalita DBS je uváděna pouze 0,2 % (Eskandar et al., 2003), ale infekční a mechanické komplikace se pohybují v rozmezí 3-50 % (Chrastina et al., 2008).

V otázce peroperačních komplikací literatura zmiňuje kvantitativní poruchu vědomí (včetně generalizovaného paroxysmu), amenní stav se zmateností a motorickým neklidem, intrakraniální nebo subkutánní krvácení, nadměrnou salivaci s následnou aspirací, transientní hemiparézu, transientní dysfázii, závrať, peroperační infekci a vzácně pneumocefalus (Chrastina et al., 2008; Blomstedt & Hariz, 2005).

Mezi pooperační komplikace řadíme pozdní infekce operační rány (v rozsahu od lokálního zarudnutí po abscesy v operační ráně), intracerebrální hematomy, dekubity v oblasti implantovaných elektrod, bolest, nesnášenlivost implantovaného materiálu (s tvorbou granulomů a seromů), negativní ovlivnění psychických funkcí (např. apatie), emoční oploštění nebo naopak výskyt hypománie. Dále publikace uvádějí exekutivní dysfunkce, poruchy kontinence a narušení kožního krytu nad implantovaným materiálem (Kašpárek et al., 2012; Uργοšík et al., 2011; Fytagoridis & Blomstedt 2010; Chrastina et al., 2008).

### 3.4.3 Kontraindikace DBS

Mezi okolnosti, které vylučují aplikaci DBS, patří akutní infekce, vážné srdeční onemocnění, systémové komorbidity nebo progredující malignity, které zkracují očekávanou délku života. Po implantaci DBS je známé riziko zhoršení afektivních poruch a kognitivních funkcí, proto závažná deprese a výrazná porucha kognitivních funkcí představují další z kontraindikací (Baláž, 2013). Je vhodné provést preoperační MRI, které nám pomůže identifikovat případné léze, vaskulární malformace, cysty, hydrocefalus nebo kortikální atrofii, která ve větším rozsahu může zvýšit riziko pooperačních subdurálních hematomů. Vždy je třeba zvážit poměr rizika a prospěchu pro daného jedince. Před zákrokem je nezbytné upravit a zjednodušit medikaci.

K absolutním kontraindikacím patří nutnost antikoagulační léčby, vysazení antiagregační medikace a léků s potenciálně antitrombocytárními účinky (Baláž, 2013;

Pollak, 2013; Chrastina et al., 2008). Je třeba zajistit úpravu i antihypertenzní medikace. Bylo prokázáno, že u pacientů s hypertenzí docházelo 10x častěji k intrakraniálnímu krvácení (Gorgulho et al., 2005).

#### **3.4.4 DBS v léčbě poruch příjmu potravy**

První kazuistika DBS u PPP byla publikována v roce 2010. Jednalo se o 56letou ženu s AN a těžkou depresí. Výsledek lze považovat za velmi dobrý, protože po třech letech sledování bylo u ní v normě vnímání vlastního těla i BMI, v průměru 19,1 kg/m<sup>2</sup> (Israël et al., 2010). I další studie ukázaly velký potenciál DBS a výrazné zlepšení klientů (Barbier et al., 2011; McLaughlin et al., 2013; Wang et al., 2013 a další). Méně optimistické výsledky přinesl výzkum pozdějších let (Hayes et al., 2015; Liu et al., 2020; Martínez et al., 2020). Studie se lišily stimulačními parametry i cílovými strukturami stimulace. U jedinců s PP byly provedeny pouze dvě studie, obě s částečným efektem (Whiting et al., 2013; Tronnier et al., 2018). Podle animálních modelů se zdá být slibnou strukturou u PP nucleus accumbens (Doucette et al., 2015; Oterdoom et al., 2018).

**Tabulka 3.8** DBS u pacientů s mentální anorexií (Lipsman et al., 2018; Duriez et al., 2020)

Autor	Typ studie	Účastníci	Cíl stimulace	Parametry	Hlavní výsledky
<b>Israël et al., 2010</b>	Kazuistika	56letá žena s AN a těžkou depresí	SCC (bilaterálně)	Intermitentní stimulace 2 min on/1 min off; 5 mA/91 μs/130 Hz	Normální BMI po dobu 3 let sledování (průměrně 19,1 kg/m <sup>2</sup> ), normalizace vnímání vlastního těla
<b>Barbier et al., 2011</b>	Kazuistika	39letá žena s AN a těžkou OCD	ALIC a STN (bilaterálně)	Neznámé	Úplná remise AN a výrazné zlepšení OCD
<b>McLaughlin et al., 2013</b>	Kazuistika	52letá žena s AN a těžkou OCD	Přední část capsula interna a přední část striata (bilaterálně)	Vlevo unilaterálně, monopolárně  7,5 V/120 μs/120 Hz	Signifikantní zlepšení váhy, redukce obsesí spojených s AN, pacientka mohla jíst i v restauraci
<b>Wu et al., 2013</b>	Série případů	4 ženy s AN (3 s OCD, 1 s GAD)	NAcc (bilaterálně)	Neznámé	Úplná remise AN, zlepšení průměrného BMI z 11,9 kg/m <sup>2</sup> na 19,6 kg/m <sup>2</sup> , znovuožnovení menstruace u všech pacientek
<b>Wang et al., 2013</b>	Série případů	2 ženy s AN, depresí a OCD	NAcc (bilaterálně)	2,5-3,8V/120-210 μs/ 135-185 Hz	Signifikantní zlepšení váhy, nálady, OCD, obnovení menstruace
<b>Lipsman et al., 2013</b>	Otevřená klinická studie	6 žen s AN (5 s komorbiditami: OCD, deprese, závislost, PTSD)	SCC (bilaterálně)	5-7 V/ 90 μs/130 Hz	Váhový přírůstek u 3 pacientek, změny v metabolismu mozku
<b>Zhang et al., 2013</b>	Série případů	4 adolescentní pacienti s restriktivním typem AN (věk 13 až 17)	Přední striatum /NAcc (bilaterálně)	Neznámé	Follow-up po 1 měsíci: zlepšení BMI u všech 4 pacientů  Změna v metabolismu mozku

<b>Hayes et al., 2015</b>	Vedlejší nález u studie zaměřené na konektivitu AN	8 žen s AN (7 s komorbiditami: deprese, OCD, GAD, PTSD, BPD)	SCC (bilaterálně)	Neznámé	Váhový přírůstek u 5 žen, váhový úbytek u 3 pacientů
<b>Lipsman et al., 2017</b>	Otevřená klinická studie	16 žen s AN, (14 s komorbiditami: deprese, OCD, závislost, PTSD, GAD, BPD)	SCC (bilaterálně)	5-6,5 V/ 90 μs/130 Hz	Signifikantní váhový přírůstek u 8 pacientů
<b>Blomstedt et al., 2017</b>	Kazuistika	60letá žena s AN a depresí	MFB (bilaterálně) a následně STN (bilaterálně)	Bipolární MFB stimulace 3 V/60 μs/130 Hz  2 roky později: monopolárně BNST stimulace 4,3 V/120 μs/130 Hz	Zlepšení afektivních příznaků, stabilizace váhy  Změna místa stimulace proběhla kvůli rozmazanému vidění
<b>Manuelli et al., 2019</b>	Kazuistika	37letá žena s AN-BP	BNST (bilaterálně)	4 V/60 μs/130 Hz	Úplné uzdravení po 4 měsících
<b>Liu et al., 2020</b>	Otevřená klinická studie	29 žen s AN, (28 s komorbiditami: 12 deprese, 9 OCD, 7 GAD)	NAcc (bilaterálně)	2,5-4 V/120-50 μs/160-180 Hz	U 12 pacientek došlo po 2 letech sledování k normalizaci váhy, u 5 byl významný nárůst hmotnosti, u 11 naopak snížení běžné váhy  Větší efekt u AN-R než AN-PB
<b>Martínez et al., 2020</b>	Otevřená klinická studie	7 žen a 1 muž s AN (z toho 4 s afektivní poruchou a 4 s úzkostnou poruchou)	SCC (bilaterálně) nebo NAcc (bilaterálně)	7-8 mA/90 μs/130 Hz	Bez přírůstku váhy, subjektivní zlepšení kvality života
<p><i>ALIC – přední raménko capsula interna, AN – mentální anorexie, AN-BP – bulimický typ mentální anorexie, AN-R – restriktivní typ mentální anorexie BNST – jádro stria terminalis, BPD – hraniční porucha osobnosti, GAD – generalizovaná úzkostná porucha, LHA – laterální hypothalamus, MFB – mediální svazek předního mozku, NAcc – nucleus accumbens, OCD – obsedantně kompulzivní porucha, PTSD – posttraumatická stresová porucha, SCC – subgenuální cingulární kortex, STN – subthalamické jádro</i></p>					

**Tabulka 3.9** DBS u pacientů s psychogenním přejídáním (Duriez et al., 2020)

Autor	Typ studie	Účastníci	Cíl stimulace	Parametry	Hlavní výsledky
<b>Whiting et al., 2013</b>	Série případů	3 pacienti s BED	LHA (bilaterálně)	Monopolárně neznámé V/90 $\mu$ s/185 Hz	1/3 se významně zlepšila z hlediska přejídání, 2/3 měly významný úbytek váhy
<b>Tronnier et al., 2018</b>	Kazuistika	47letá pacientka s BED a těžkou depresí	NAcc (bilaterálně)	Bipolárně 3 V/90 $\mu$ s/130 Hz	Úbytek váhy (2,8 kg/měsíc), zlepšení nálady, úbytek epizod přejídání

*BED – psychogenní přejídání, LHA – laterální hypothalamus, NAcc – nucleus accumbens*

### 3. 5 Závěr

V současnosti se setkáme již s mnoha neurostimulačními metodami, které se snaží v určité míře tlumit příznaky některých psychických a neurologických onemocnění. Jako možnost léčby se nabízejí i v případě PPP.

Elektrokonvulzivní terapii řadíme mezi minimálně invazivní stimulační metody, jejímž principem je vyvolání epileptoformního záchvatu prostřednictvím skalpových elektrod. Nejnovější studie poukazují na možnost jejího využití v léčbě PPP, hlavně u pacientů s AN a další psychiatrickou komorbiditou, zvláště depresí nebo OCD. I přes vysokou efektivitu zůstává tato biologická léčba pro řadu pacientů i lékařů kontroverzním postupem, který vyvolává mnohé otázky.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace představuje jednu z nejpoužívanějších neinvazivních stimulačních metod, jejím smyslem je ovlivnění mozku pomocí silného magnetického pole. Tato metoda je v biologické psychiatrii používána poměrně krátce, ale přibývající počet studií dokazuje její efektivitu a dobrou snášenlivost. Zvláště v léčbě AN studie poukazují na zlepšení jádrových příznaků, avšak bez potvrzení dlouhodobého efektu.

Hluboká mozková stimulace se řadí mezi invazivní neuromodulační metody. Prostřednictvím DBS lze ovlivňovat funkci hlubokých mozkových struktur. Vzhledem k náročnosti a invazivnosti celého procesu se nežádoucí účinky objevují častěji než u výše zmíněných metod. Je nutné zvážit indikaci této léčby a vždy posoudit její přínos s ohledem na rizika hrozící u konkrétního pacienta. Dosavadní studie zaměřené na léčbu PPP poukazují převážně na přínos této léčby.

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem je nízkonákladová neinvazivní stimulační metoda, funguje na principu průchodu stejnosměrného proudu mezi anodou a katodou, které jsou umístěny a zafixovány na skalpu jedince. Pomocí tDCS můžeme zvyšováním nebo snižováním modulovat spontánní neuronální aktivitu. Pro dobrou dostupnost, jednoduchost provedení, dobrou toleranci a malé množství nežádoucích účinků přibývá studií, které se snaží tDCS aplikovat v terapii nejrůznějších diagnóz. Prozatím existuje jen malé množství studií, které zkoumají vliv této metody na léčbu PPP, a proto byla tato metoda vybrána pro výzkum v rámci doktorského studia autorky práce.

## 4 CÍLE STUDIE A HYPOTÉZY

Hlavní cíl předkládané disertační práce spočívá ve zhodnocení efektu transkraniální stimulace stejnosměrným proudem v léčbě mentální anorexie. Místem stimulace byl levý dorzolaterální prefrontální kortex, jedna stimulace trvala 30 minut, každý pacient absolvoval 10 sezení, umístění elektrod bylo podle mezinárodního systému EEG 10-20 v pozicích Fp3 (anoda) a Fp2 (katoda). Primárně se výzkum zaměřil na sledování změn BMI a jídelní patologie pomocí dotazníku EDE-Q (Eating Disorder Examination Questionnaire). Sekundárně byl sledován dopad na vnímání bolesti, vlastního těla a míru deprese, která se často objevuje jako komorbidita mentální anorexie. Depresivita byla hodnocena Zungovou sebeposuzovací škálou.

Byly formulovány tyto hypotézy:

**H1:** Ve skupině pacientů s anodální transkraniální stimulací stejnosměrným proudem dojde k většímu nárůstu váhy a ke zlepšení jídelního chování (menší restrikce, omezení zvracení a užívání projímadel).

**H2:** Práh bolesti bude po ukončení stimulace ve skupině léčených reálnou tDCS více snížen ve srovnání se skupinou, které bylo aplikováno placebo.

**H3:** Míra deprese klesne signifikantněji u stimulované skupiny.

**H4:** Aplikace anodální tDCS na DLPFC povede k reálnějšímu vnímání vlastního těla.

**H5:** Účinek tDCS bude přetrvávat i měsíc po ukončení léčby.

## **5 METODIKA**

### **5.1 Nábor pacientů a charakter studie**

Experimentální část výzkumu probíhala v letech 2017–2020 na Psychiatrické klinice VFN a 1. LF UK. Práce byla schválena 19. ledna 2017 Etickou komisí VFN, č.j.: 1955/16 S-IV (individuální výzkum). Studie je registrována také v mezinárodní databázi výzkumů ClinicalTrials.gov pod identifikátorem NCT03273205. Po vypracování protokolu studie se provedlo statistické zhodnocení a stanovil se minimální počet 40 účastníků.

Nábor pacientů probíhal přímo na Psychiatrické klinice. Propagace probíhala formou inzerátů na nástěnkách kliniky, oslovování pacientů na oddělení pro PPP a prezentace na internetových stránkách neziskové organizace pro léčbu PPP Healthy and Free. Vstup do studie byl dobrovolný a účastníci mohli odstoupit v kterékoli fázi výzkumu.

Do studie byli přijímáni pacienti, jejichž obtíže naplnily diagnostická kritéria pro mentální anorexii (typickou nebo atypickou) podle MKN-10 a kteří splnili věkovou hranici 18–65 let. Mezi vylučovací kritéria patřil závažný úraz hlavy, epilepsie, silné bolesti hlavy, těhotenství a kovový materiál v oblasti kránie (např. po neurochirurgickém zákroku). U dobrovolníků nebyla zohledněna hemisferální dominance.

Po stanovení diagnózy byl pacientům vysvětlen základní princip tDCS a celého plánovaného experimentu. Byli informováni, že se jedná o placebem kontrolovanou studii a že v případě zájmu může být placebová skupina stimulována dodatečně po odkrytí jejího zaslepení. Informace obdrželi i v písemné podobě a měli řádově několik dní na zvážení své účasti. Následně podepsali informovaný souhlas a od 25. května 2018 i formulář týkající se GDPR. Pacienti byli náhodně rozděleni do dvou skupin. První skupina dostávala stimulaci reálnou a druhá skupina stimulaci placebovou (sham). Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou klinickou studii. Charakter studie byl experimentální. Pomocí placebové stimulace bylo možné zaslepit účastníky výzkumu i lékařský personál.

### **5.2 Medikace pacientů**

Dobrovolníci byli získáváni z režimového programu Psychiatrické kliniky, stimulace probíhaly paralelně k běžícímu programu oddělení, a proto pacienti souběžně užívali svoji aktuální medikaci (v rámci studie nebylo reálné pacientům s tak těžkou psychopatií úplně vysadit medikaci nebo ji sjednotit pro všechny účastníky). Bylo tedy pouze



zaznamenáno, co aktuálně užívali. Z antidepresiv se jednalo převážně o skupinu SSRI (12 u klientů s reálnou tDCS, 16 u kontrolní skupiny). Z atypických antipsychotik byl užíván hlavně olanzapin (11 u tDCS, 6 u placeba). Benzodiazepiny byly v nízké dávce indikovány u čtyř pacientů s tDCS a tří v shamové skupině. Pregabalin a lamotrigin se objevil vždy jen u jednoho dobrovolníka v kontrolní skupině.

**Tabulka 5.1** *Medikace účastníků studie (vlastní zdroj)*

Medikace	Aktivní tDCS (n = 22)	Placebo (n = 21)
<b>Antidepresiva</b>	12	16
<b>Antipsychotika</b>	11	6
<b>Benzodiazepiny</b>	4	3
<b>Stabilizátory nálady (Lamotrigin)</b>	0	1
<b>Pregabalin</b>	0	1

### 5.3 Nástroje a hodnotící metody

V rámci studie byl ke zhodnocení efektu stimulace použit dotazník EDE-Q, Zungova sebesposuzovací škála deprese, počítačový program Anamorfic, analyzátor bolesti a BMI pacientů.

**EDE-Q** (Eating Disorder Examination Questionnaire) je sebesposuzovací škála používaná ke zmapování postojů a rysů chování souvisejících s PPP. Každá z 28 otázek obsahuje rozpětí 0-6 bodů. Platí, že čím více bodů, tím je psychopatologie závažnější. Pro ilustraci lze uvést např. otázku číslo 22: „*Má vaše váha vliv na to, jak sám/sama sebe hodnotíte?*“

U EDE-Q se hodnotí celkový součet všech otázek, zároveň je však možné porovnat i jednotlivé pododdíly. První se zaměřuje na restriktce spojené s příjmem potravy, závažnost omezování stravy, vyhýbání se potravinám, dietní pravidla atd. Druhá oblast se týká nespokojenosti s vlastní váhou, řeší nadměrný důraz na hmotnost nebo snahu váhu změnit apod. Třetí pododdíl se zabývá znepokojením z vlastního vzhledu, strachem ze ztloustnutí, nadměrným zaměřením se na tvar vlastního těla atd. Čtvrtá část mapuje starosti ohledně příjmu potravy, obavu ze ztráty kontroly při příjmu potravin, pocity viny při stravování apod.

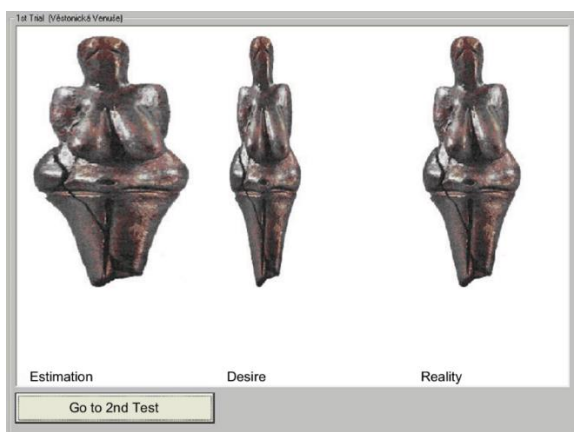
**Zungovu sebesposuzovací škálu na míru deprese** tvoří 20položková škála týkající se hlavních depresivních symptomů, u kterých dotyčný udává jejich aktuální závažnost. Otázka číslo 1 např. zní: „*Jsem smutný/á, skleslý/á, zkroušený/á.*“ Pacient vybírá

z možností: *nikdy nebo zřídka – někdy – dosti často – velmi často nebo stále*. Odpovědi mají podle daného klíče bodovou hodnotu a celkové skóre je poté srovnáváno s předdefinovanými rozmezími. Na základě těchto hodnot se určuje přítomnost a závažnost deprese.

**Anamorfic** je počítačový program, který se používá k objektivizaci vnímání vlastního těla. Do programu se vloží aktuálně pořízená fotografie pacienta ve spodním prádle, tím vznikne první hodnota – „*reálná velikost pacienta*“. Fotografii pořizuje někdo ze zdravotního personálu, a to vždy ze stejné vzdálenosti od foceného (cca 2 m). Obraz je programem zvětšen a pacient má za úkol fotografii upravit, zvětšit či zmenšit do podoby, kterou momentálně považuje za reálnou. To stejné má za úkol u fotografie programem zmenšené. Poté se zprůměrují oba výsledky, a tím vznikne druhá hodnota – „*odhad pacienta o velikosti vlastního těla*“. V posledním kroku pacient opět upravuje zmenšenou či zvětšenou fotografii, tentokrát však do podoby ideální. Třetí hodnotu můžeme nazvat jako „*přání pacienta*“.

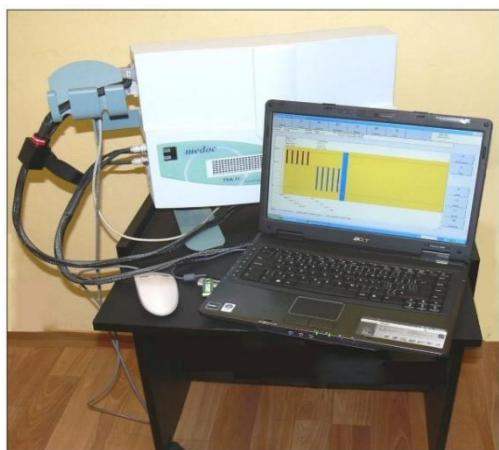
Software vypočítá několik hodnot. Zaprvé poměr odhadu a reality, v angličtině označováno jako *body image perception* (BIP), volně přeloženo jako objektivizované vnímání vlastního těla. Za druhé poměr přání k realitě, označováno jako *objective dissatisfaction* (objective DIS) neboli objektivní nespokojenost s vlastním tělem. Za třetí poměr přání k odhadu nazývaný jako *subjective dissatisfaction* (subjective DIS).

BIP > 100 % znamená nadhodnocování vlastní velikosti, které je u pacientů s AN typické. V předkládaném výzkumu dosahovalo BIP u jedné pacientky až 216,5 %. Na druhou stranu pacienti, kteří si již uvědomují svoji extrémní hubenost, mají hodnoty < 100 %. V hodnotách DIS ukazují čísla < 100 % touhu po štíhlosti, v rámci rekonvalescence jsou vítané hodnoty > 100 %



**Obrázek 5.1** *Estimation – odhad, desire – přání, reality – reálná velikost (Yamamotová, 2017)*

**Práh bolesti** je analyzován na principu vnímání termické bolesti pomocí přístroje TSA-II. Jedná se o analyzátor funkce tenkých sensorických nervových vláken, primárních přenašečů bolestivých vzruchů. Ve výzkumu byla použita varianta, při které se na palec levé ruky přiložil analyzátor a ten se postupně zahříval či ochlazoval (jako prevence termického poškození je v systému nastavené maximum na 50 °C, minimum 0 °C), na druhé ruce se nacházelo tlačítko na ukončení stimulu. Nejprve se 5x opakovalo zvyšování teploty, poté 5x snižování. Pacienti měli vnímat tepelné podněty a upozornit na moment, kdy se pro ně stimulace stávala bolestnou.



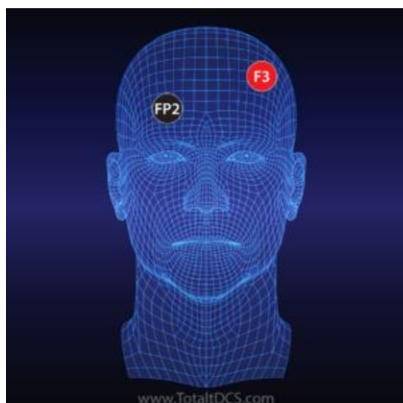
**Obrázek 5.2** TSA II analyzátor (vlastní zdroj)

## 5.4 Parametry stimulace

Při výzkumu byl použit HDC stimulátor vyrobený firmou Newronika s.r.l., ke kterému se připojily elektrody o velikosti 5 x 5 cm (anoda) a 6 x 8,5 cm (katoda). Ke snížení odporu se na elektrody aplikoval vodivý gel a zároveň se obě elektrody obalily houbičkami nasáklými fyziologickým roztokem. Fixace elektrod na kalvě byla provedena pomocí elastické čepice ze síťoviny.

Celkově bylo aplikováno 10 stimulací po dobu dvou týdnů. Doba jedné stimulace byla nastavena na 30 minut a její intenzita činila 2 mA. Proudová hustota byla vypočítána na 0,571 A/m<sup>2</sup>. Místem stimulace byl levý DLPFC. Placebová stimulace měla nastavené stejné parametry, avšak stimulace se spustila pouze na prvních a posledních 30 sekund, aby imitovala aplikaci reálnou (tzv. rump-up a rump-down), poté se automaticky vypnula.

V léčbě PPP zatím nejsou oficiálně schválené protokoly. K umístění elektrod byla vybrána montáž používaná k léčbě úzkosti a deprese, které ve většině případů provázejí také pacienti s AN. Cílem bylo stimulovat levý dorzolaterální kortex. Anoda byla umístěna na F3 a katoda na FP2.



**Obrázek 5.3** Umístění elektrod – červená anoda, černá katoda (Total tDCS, ©2021)

## 5.5 Sběr a statistické zpracování dat

Studie měla čtyři fáze. Před zahájením stimulace byly zkoumány všechny pozorované parametry. Stejná hodnocení proběhla ve druhé fázi po poslední stimulaci. Následné sledování (follow-up) probíhalo po dvou a čtyřech týdnech od poslední stimulace, kontrolováno však bylo pouze EDE-Q, ZUNG a BMI.

**Tabulka 5.2** Fáze výzkumu (vlastní zdroj)

Fáze	Časování	BMI	EDE-Q	ZUNG	Anamorfic	Práh bolesti
1.	<b>Před tDCS</b>	X	X	X	X	X
2.	<b>Po tDCS</b>	X	X	X	X	X
3.	<b>2 týdny po tDCS</b>	X	X	X		
4.	<b>4 týdny po tDCS</b>	X	X	X		

Účastníci výzkumu před aplikací tDCS vyplnili připravené dotazníky EDE-Q a Zungovu škálu deprese. Následně jim byl změřen práh bolesti a pomocí počítačového programu Anamorfic bylo objektivizováno jejich vnímání vlastního těla. Posléze se zaznamenala výška a váha pacientů a vypočítalo se výsledné BMI.

První hodnocení bylo provedeno po ukončení série stimulací stejnými metodami jako před zahájením. Další sledování proběhlo po dvou a čtyřech týdnech od poslední stimulace. Zjišťovala se váha, míra depresivity, vnímání bolesti, vztah k vlastnímu tělu a stravování. Úmyslem bylo opět objektivizovat vnímání vlastního těla prostřednictvím Anamorfic programu, ale řada pacientů tuto metodu během follow-up odmítla, stejně tak nemohlo vždy

proběhnout měření prahu bolesti. Odmítavý postoj vyplýval z režimové léčby oddělení, jež se snaží navýšit hmotnost pacientů prostřednictvím pravidelného příjmu kalorií, tělesné změny jsou tudíž velmi brzy patrné. Přijetí vlastního těla je pro pacienty s AN jedním z nejtěžších úkolů a pohled na fotky ve spodním prádle představoval pro některé extrémně nepříjemnou zkušenost. Z uvedených důvodů se ve třetí a čtvrté fázi u dvou zmíněných parametrů nepodařilo získat dostatečné množství dat. V průběhu studie proto došlo ke zjednodušení parametrů výzkumu a v rámci follow-up pouze ke sledování BMI a dotazníků. K odslepení bylo přistoupeno až po poslední kontrole.

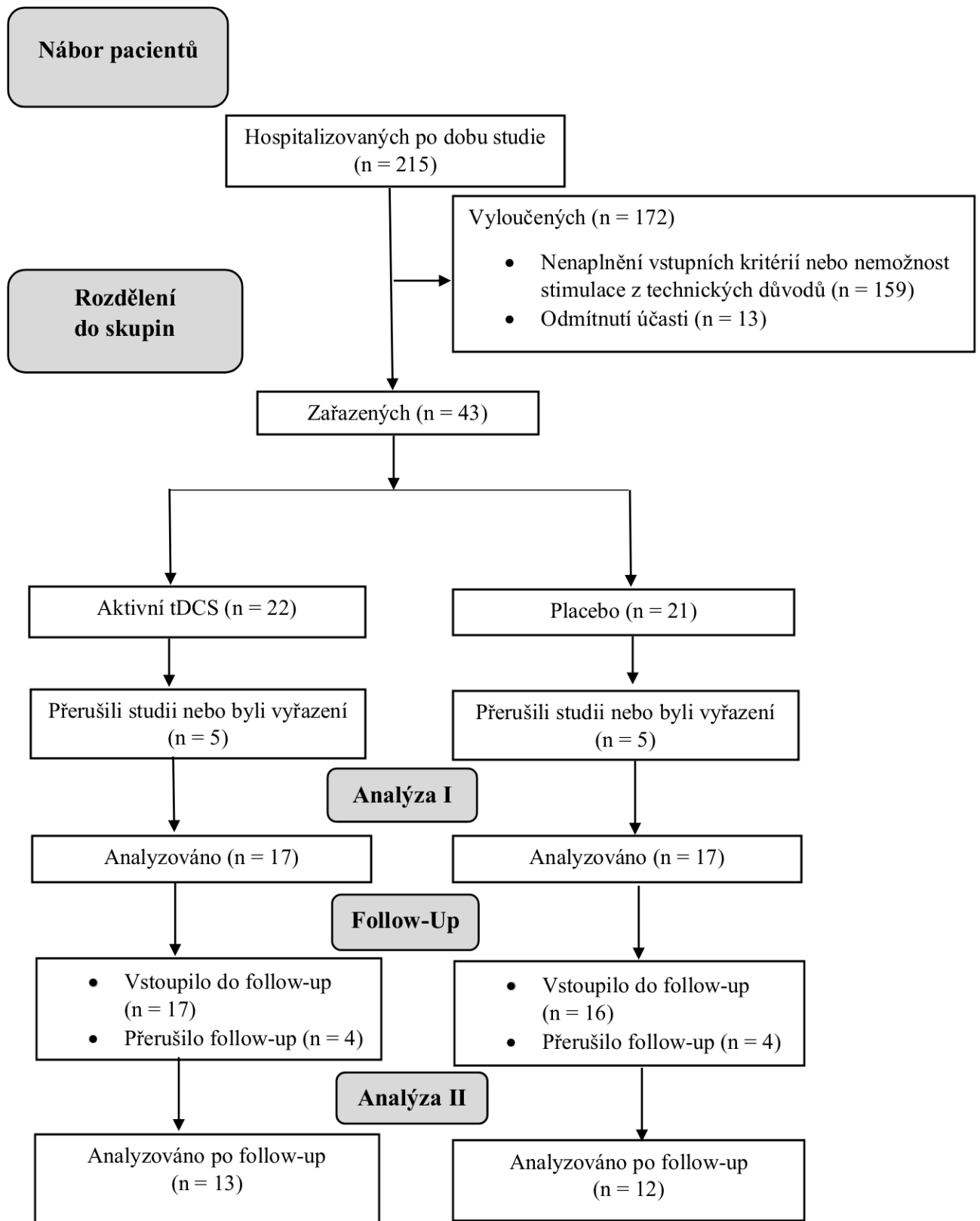
Ke zpracování získaných dat byla použita analýza rozptylu (ANOVA), která pomáhá mapovat účinky působení určitých podmínek na různé skupiny subjektů účastnících se experimentu (Bedáňová, ©2021). V rámci předkládané studie sloužila ANOVA jako nástroj hodnocení vztahu mezi sledovanými parametry, fází léčby a stimulací. Před statistickým testováním byla parametrická data transformována mocninou transformací směrem k normální distribuci a homoskedasticitě (konstantnímu rozptylu) dat a reziduí (Hill et al., 2001; Meloun & Militký, 2004). Symetrie rozdělení dat a přítomnost odlehklých hodnot v transformovaných datech byly hodnoceny metodami uvedenými podrobněji v literatuře (Meloun & Militký, 2004; Meloun et al., 2002; Meloun et al., 2004). Po provedení analýz byly získané výsledky (transformované průměry s intervaly spolehlivosti) retransformovány rekurentním vzorcem do původní škály.

Vícerozměrná regrese s redukcí dimenzionality známá jako ortogonální projekce do latentní struktury (OPLS) sloužila jako nástroj k hodnocení vztahu mezi sledovanými proměnnými v první fázi studie, jejich změnami ve druhé fázi studie a účinku stimulace (Trygg et al., 2007; Trygg & Wold, 2002; Madsen et al., 2010; Czech et al., 2012). Model OPLS je schopen vyrovnat se s problémem silné multikolinearity v matici vysvětlujících proměnných, zatímco běžná vícenásobná regrese nedokáže tato data správně vyhodnotit. V modelech OPLS aplikovaných na předkládaný výzkum byl logaritmus poměru pravděpodobnosti, že subjekt podstoupil stimulaci k pravděpodobnosti a že subjekt byl na placebo (logaritmus pravděpodobnostního poměru, LLR), zvolen jako jediná závislá proměnná. Statistický software SIMCA-P v. 12. 0 od firmy Umetrics AB (Umeå, Švédsko), který byl použit pro analýzu OPLS, detekoval vícerozměrné nehomogenity a testoval vícerozměrné normální rozdělení a homoskedasticitu. Příslušný algoritmus je uveden v Příloze 3.

## **6 VÝSLEDKY**

### **6.1 Charakteristika souboru**

Po dobu studie bylo na Psychiatrické klinice pro PPP hospitalizováno celkem 215 pacientů, z nichž 159 nebylo do studie vhodných nebo v době jejich pobytu nebylo reálné stimulaci provést (Covid-19 nebo jiná technická a organizační omezení) a 13 účast odmítlo. Do výzkumu nakonec vstoupilo 43 pacientů, již byli náhodně rozděleni do dvou skupin (22 s reálnou stimulací a 21 se shamovou). Účastníci nebyli finančně motivováni. Vzhledem k velké nespolupráci pacientů a nedostatečnému množství dat (např. jedna pacientka porušila režim oddělení, tajně zvracela a musela být propuštěna z oddělení, jiná pacientka se naopak rozhodla podat reverz a z léčby odejít) muselo být ze statistické analýzy vyloučeno deset pacientů. Shodou okolností vypadlo z obou skupin shodně pět pacientů. První analýza se po ukončení série stimulací týkala 17 pacientů s tDCS a 16 pacientů s placebem. V rámci následného sledování nechtěli spolupracovat nebo nedodali i přes opakované výzvy všechny podklady čtyři pacienti s tDCS, čtyři s placebem. Proto v závěrečné analýze mohlo být porovnáno pouze 13 a 12 pacientů.



**Obrázek 6.1** Nábor a zařazení pacientů (vlastní zdroj)

## 6.2 Demografické údaje

Do studie se zapojili dva muži a 41 žen ve věku 18-45 let, průměrný věk činil 26,5 let. Doba trvání nemoci se pohybovala v rozmezí čtyři měsíce až 22 let. Průměrně vycházelo období nemoci na necelých sedm let. Celkem 39 dobrovolníků mělo diagnostikovanou typickou formu AN, čtyři pacienti atypickou formu. Porucha osobnosti se objevovala u sedmi pacientů, osm jedinců mělo komorbiditně afektivní poruchu, nejčastěji lehkou fází depresivní poruchy, šest pacientů udávalo v anamnéze závislost na psychoaktivních látkách a jedenáct trpělo současně úzkostnou symptomatikou (sociální fóbií, panickou poruchou, OCD nebo posttraumatickou stresovou poruchou). V tabulce 6.1 jsou uvedena základní demografická data a vstupní hodnoty ve sledovaných škálách u 33 pacientů, které bylo možné použít pro statistickou analýzu.

**Tabulka 6.1** Demografické údaje (vlastní zdroj)

	Skupina, medián (kvartily)		Statistika <sup>a</sup>
	Aktivní tDCS (n = 17)	Placebo (n = 16)	
<b>Věk v letech</b>	21 (20; 26)	26 (23,5; 33)	0,058
<b>BMI</b>	15,7 (14,7; 16,8)	17,3 (15,1; 18,3)	0,257
<b>EDE-Q celkově</b>	96 (57; 131)	69 (33,3; 112)	0,183
<b>EDE-Q – podškála restraint</b>	9 (6; 14)	5,5 (0; 11,5)	0,293
<b>EDE-Q – podškála eating</b>	12 (6; 17)	8 (3; 20,5)	0,745
<b>EDE-Q – podškála shape</b>	33 (27; 41)	36 (19,5; 45,5)	0,678
<b>EDE-Q – podškála weight</b>	19 (12; 25)	18 (9,5; 27)	0,745
<b>ZUNG</b>	74 (70; 76)	72 (65,8; 79,5)	0,971
<b>Délka nemoci v měsících</b>	48 (24; 84)	72 (46,5; 144)	0,176
<b>Počet psychiatrických hospitalizací</b>	2 (1; 3)	2 (1; 4)	0,583
<b>Počet psychiatrických hospitalizací s PPP</b>	1 (1; 3)	2 (1; 4)	0,480

<sup>a</sup>Mann-Whitney test



### 6.3 Pilotní pacientka

První zájemkyně si našla výzkum na webových stránkách Healthy and Free v květnu 2017. Jednalo se o zdravotní sestru, ročník 1988. Anorexií trpěla od svých 25 let, v době studie jí bylo 29 let. Při výšce 175 cm měla během posledních čtyř let nejnižší váhu 40 kg, nejvyšší 67 kg. V roce 2016 byla hospitalizována na Psychiatrické klinice VFN, následně docházela do denního stacionáře Psychiatrické kliniky VFN a váhu se jí podařilo zvýšit na 50,5 kg. Po stacionáři pokračovala v individuální psychoterapii, ale její stav se zhoršoval. Subjektivně hodnotila svůj stav jako propad o 70 %.

Při nástupu do studie měla váhu 47,3 kg; BMI 15,44; EDE-Q 116; ZUNG 75; práh bolesti byl maximální ve všech deseti stimulech. Již během stimulací referovala subjektivní zlepšení (dopřávání si větších porcí, tučnějších jídel a cítila psychickou úlevu). Poslední den stimulace byla hodnota EDE-Q 55; ZUNG 60; citlivost na bolestivé podněty se zvýšila na sedm z deseti podnětů, došlo tak ke snížení prahu bolesti. Váha však klesla na 45,0 kg, takže BMI odpovídalo hodnotě 14,69.

Kontrola po 14 dnech od poslední stimulace ukázala zhoršení symptomů: EDE-Q 105; ZUNG 73; váha téměř beze změny: 45,1 kg; BMI 14,73; práh bolesti byl opět maximální. Během této kontroly pacientka oznámila, že si přístroj pořídila domů a že se chce vzhledem k velkému propadu začít doma znovu stimulovat (v tu dobu bylo možné objednat přístroj z USA za 5 000-10 000 Kč). Na základě těchto důvodů neproběhlo navazující vyšetření po 28 dnech od poslední stimulace. Zhruba po měsíci se pacientka ozvala, že stimulaci používá v domácím prostředí 3x týdně, že přibrala opět na 47 kg a překvapivě se jí po dlouhé době spustila menstruace. Její váha se však dlouhodobě nelepšila a do roka byla opět hospitalizovaná v Centru pro PPP. Pacientka zpětně hodnotila tDCS jako dobrý nástroj na snížení úzkosti a zlepšení nálady, přirovnávala ho k „tabletce na úzkost“, ale přesto jí v rámci obtíží s váhou a příjmem potravy tato terapie nepomohla.

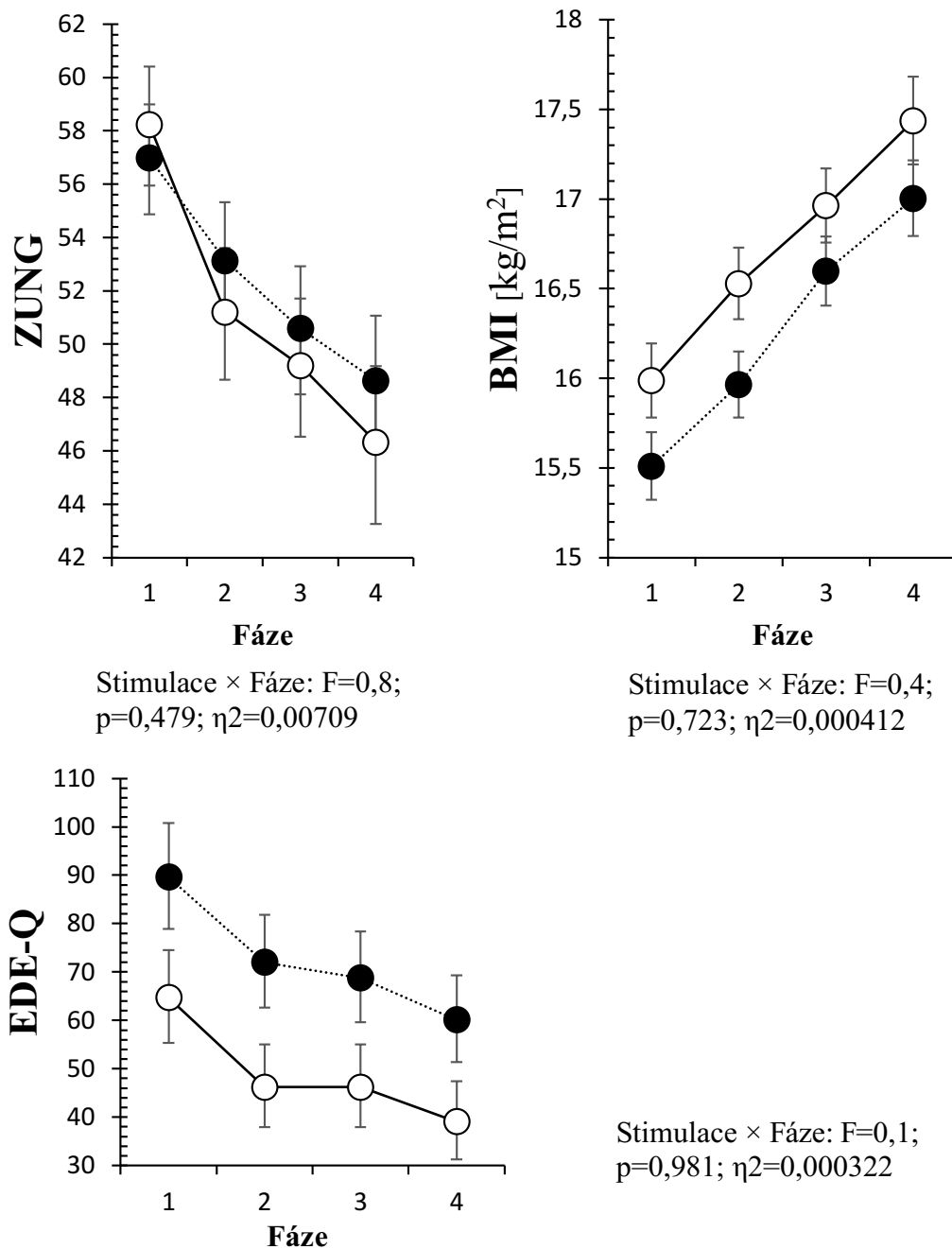
U zmíněné pacientky se jednalo o ambulantní docházení a nebylo možné kontrolovat příjem stravy, případně limitovat nadměrný pohyb. Na základě této zkušenosti byli následně do výzkumu přijímáni jen dobrovolníci z oddělení pro PPP, kde je po dobu hospitalizace zvýšený dohled nad pravidelným stravováním i energetickým výdejem.

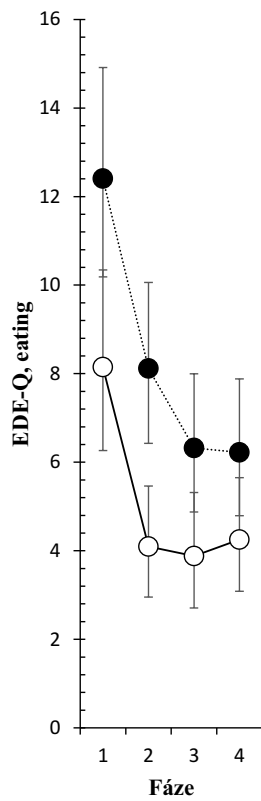
## 6.4 Výsledky sledovaných parametrů

### 6.4.1 Analýza rozptylu (ANOVA)

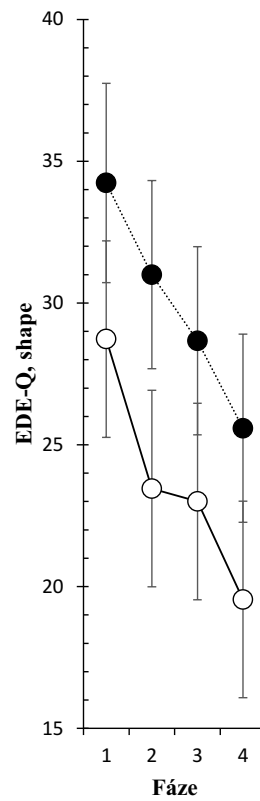
Vzhledem k tomu, že interakce stimulace x fáze (rozdíl mezi profily aktivní a placebové skupiny) nedosáhla významnosti ( $p < 0,05$ ) pro žádný ze zkoumaných parametrů, nelze odmítnout nulovou hypotézu, že stimulace neovlivňuje profily zkoumaných proměnných. V grafech 6.1-10 jsou zobrazeny výsledky jednotlivých parametrů.

**Graf 6.1-10** ANOVA u sledovaných parametrů, černé body – aktivní tDCS, bílé body – placebo (vlastní zdroj)

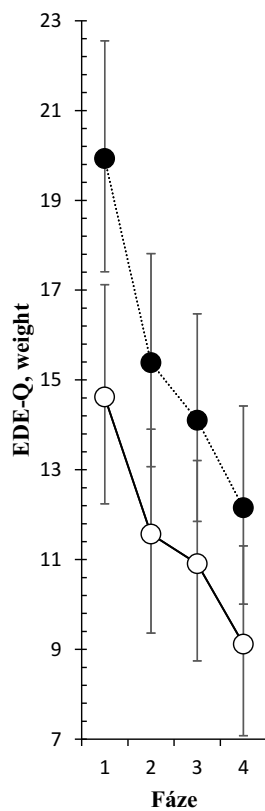




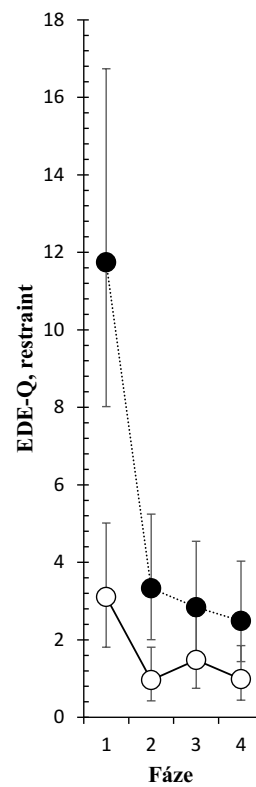
Stimulace × Fáze:  $F=0,5$ ;  
 $p=0,683$ ;  $\eta^2=0,00303$



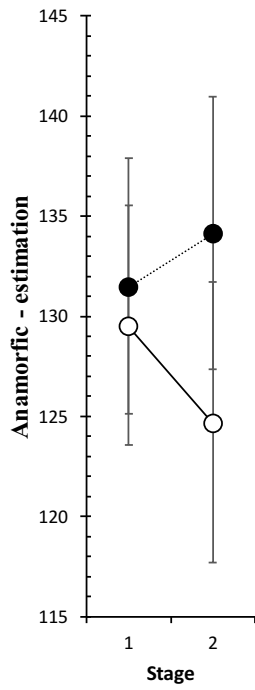
Stimulace × Fáze:  $F=0,1$ ;  
 $p=0,937$ ;  $\eta^2=0,00107$



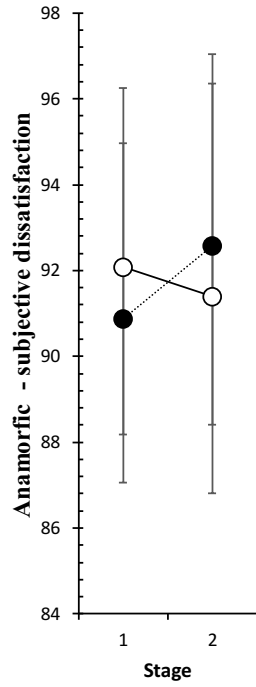
Stimulace × Fáze:  $F=0,2$ ;  
 $p=0,89$ ;  $\eta^2=0,00158$



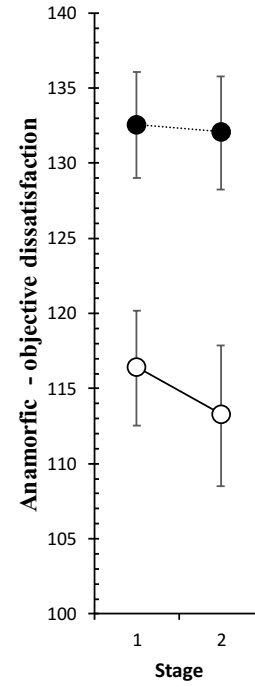
Stimulace × Fáze:  $F=1,3$ ;  
 $p=0,281$ ;  $\eta^2=0,0132$



Stimulation × Stage:  $F=0.7$ ,  
 $p=0.413$ ,  $\eta^2=0.00309$ ;



Stimulation × Stage:  $F=0.2$ ,  
 $p=0.69$ ,  $\eta^2=0.000248$



Stimulation × Stage:  $F=0.2$ ,  
 $p=0.673$ ,  $\eta^2=0.000191$

## 6.4.2 OPLS

V tabulce 6.2 je uveden model OPLS analyzující vztahy mezi účinkem stimulace a sledovanými parametry na začátku studie a také rozdíly mezi hodnotami ve druhé a první fázi studie ( $\Delta$  = hodnoty ve 2. fázi – hodnoty v 1. fázi). Existuje významný pozitivní vztah mezi stimulací a změnami v celkovém skóre depresivní škály ZUNG ( $p < 0,01$ ), jakož i v některých jednotlivých otázkách - 5, 11, 12, 20 ( $p < 0,01$ ) a dotazníku EDE-Q v otázce 21 ( $p < 0,05$ ). Znamená to, že ve skupině užívající placebo došlo k výraznějšímu poklesu výše uvedených sledovaných parametrů. Tabulka 6.2 také ukazuje, že ve skupině placebo užívalo mirtazapin více pacientů než ve skupině aktivní ( $p < 0,05$ ), že pacienti byli starší a více z nich kouřilo ( $p < 0,01$ ).

**Tabulka 6.2** Vztahy mezi účinkem stimulace (stimulovaný vs. nestimulovaný pacient, logaritmus poměru pravděpodobnosti - LLR) a dalšími parametry prediktivní komponenty hodnocené modelem OPLS (vlastní zdroj)

	OPLS model Prediktivní komponenta				Vícenásobná regrese	
	Proměnná	Komponentní váhy	t-statistiky	R <sup>a</sup>	Regresní koeficient	t-statistiky
Relevantní prediktory (matice X)	Trittico	-0,129	-1,68	-0,257	-0,071	-2,26 *
	Mirtazapin	-0,246	-2,65	-0,489 *	-0,134	-1,93 *
	Cigarety	-0,178	-5,09	-0,354 **	-0,091	-2,49 *
	Věk	-0,256	-3,18	-0,508 **	-0,105	-3,59 **
	EDE-Q, 4	0,161	1,53	0,320	0,095	1,82
	EDE-Q, 15	0,248	1,65	0,492	0,116	1,83
	ZUNG, 12	-0,227	-2,30	-0,451 *	-0,077	-2,69 *
	$\Delta$ EDE-Q, 21	0,123	2,33	0,245 *	0,078	2,26 *
	$\Delta$ EDE-Q, 28	0,255	1,72	0,506	0,094	3,36 **
	$\Delta$ ZUNG, celkově	0,398	9,56	0,792 **	0,148	5,94 **
	$\Delta$ ZUNG, 5	0,287	3,76	0,571 **	0,120	3,70 **
	$\Delta$ ZUNG, 11	0,381	4,89	0,758 **	0,136	3,76 **
	$\Delta$ ZUNG, 12	0,355	5,78	0,706 **	0,133	5,06 **
	$\Delta$ ZUNG, 20	0,350	8,25	0,696 **	0,149	5,91 **
(matice Y)	Stimulace (LLR)	1,000	9,12	0,844 **		
<b>Vysvětlená variabilita</b>		71,2 % (63,6 % po cross-validaci)				
<p><sup>a</sup>R...Komponentní váhy vyjádřené jako korelační koeficienty s prediktivní komponentou; *<math>p &lt; 0,05</math>, **<math>p &lt; 0,01</math>; <math>\Delta</math> symbolizuje pointervenční změny (fáze 2 - fáze 1); Sensitivita (95 % CI) = 0,938 (0,717; 0,989); Specificita (95 % CI) = 1,000 (0,772; 1,000); Prahová hodnota pravděpodobnosti = 0,5  EDE-Q, 4 = omezení kalorické restrikce a stravovacích pravidel; EDE-Q, 15 = epizody přejídání; EDE-Q, 21 = obavy, když je viděn/a při jídle; EDE-Q, 28 = nepříjemné pocity, když ostatní pozorují tvar těla (šatny, bazén...); ZUNG, 5 = stejný příjem potravy jako dříve; ZUNG, 11 = čistá mysl; ZUNG, 12 = schopnost dělat věci jako dřív; ZUNG, 20 = prožívání radosti.</p>						

Tabulka 6.3 analyzuje vztahy mezi účinkem stimulace a sledovanými parametry na začátku studie, poukazuje na rozdíly mezi závěrečnou a počáteční fází studie a na významné pozitivní vztahy mezi změnou dvou otázek ve škále ZUNG – 10 ( $p < 0,01$ ) a 16 ( $p < 0,05$ ) a negativní asociaci se dvěma otázkami EDE-Q – 4 ( $p < 0,05$ ) a 23 ( $p < 0,01$ ). Znamená to, že stimulovaná skupina má výraznější pokles výše uvedených otázek EDE-Q, ale méně výrazné snížení v otázkách škály ZUNG. V placebové skupině je patrné, že více pacientů užívalo mirtazapin a obecně některá antidepresiva ( $p < 0,05$ ).

**Tabulka 6.3** Vztahy mezi účinkem stimulace (stimulovaný vs. nestimulovaný pacient, logaritmus poměru pravděpodobnosti – LLR) a dalšími parametry prediktivní komponenty hodnocené modelem OPLS (vlastní zdroj)

		OPLS model Prediktivní komponenta			Vícenásobná regrese	
	Proměnná	Komponentní váhy	t-statistiky	R <sup>a</sup>	Regresní koeficient	t-statistiky
Relevantní prediktory (matice X)	Mirtazapin	-0,266	-2,36	-0,588 *	-0,319	-4,99 **
	Antidepresiva	-0,205	-2,00	-0,455 *	-0,176	-2,87 *
	EDE-Q, 1	0,179	2,04	0,395 *	0,103	1,49
	EDE-Q, 2	0,288	4,64	0,638 **	0,147	1,26
	EDE-Q, 3	0,212	4,26	0,469 **	0,012	0,19
	EDE-Q, 4	0,300	4,78	0,664 **	0,130	1,61
	EDE-Q, 5	0,172	4,98	0,380 **	-0,033	-0,54
	EDE-Q, 8	0,165	2,09	0,365 *	0,023	0,30
	EDE-Q, 10	0,195	3,24	0,431 **	0,012	0,25
	EDE-Q, 11	0,174	2,27	0,384 *	0,008	0,18
	EDE-Q, 12	0,154	3,51	0,341 **	-0,014	-0,30
	EDE-Q, 18	0,202	2,72	0,448 *	0,040	0,40
	EDE-Q, 20	0,142	1,97	0,314 *	-0,049	-0,78
	EDE-Q, 22	0,234	2,88	0,517 *	0,124	1,80
	EDE-Q, 23	0,234	3,89	0,517 **	0,103	1,68
	EDE-Q, celkově	0,184	3,07	0,408 **	-0,068	-1,50
	EDE-Q, restraint	0,264	4,99	0,584 **	0,066	1,66
	EDE-Q, weight	0,149	2,50	0,330 *	-0,039	-1,54
	ZUNG, 5	-0,207	-2,63	-0,459 *	-0,333	-3,54 **
	ΔEDE-Q, 4	-0,194	-2,73	-0,429 *	0,014	0,21
	ΔEDE-Q, 23	-0,156	-2,00	-0,346 *	-0,024	-0,50
	ΔZUNG, 10	0,160	3,78	0,354 **	0,105	1,80
	ΔZUNG, 16	0,266	2,11	0,589 *	0,198	2,29 *
(matice Y)	Stimulace (LLR)	1,000	13,51	0,921 **		
<b>Vysvětlená variabilita</b>		84,7 % (65,7 % po cross-validaci)				
<sup>a</sup> R...Komponentní váhy vyjádřené jako korelační koeficienty s prediktivní komponentou; *p < 0,05, **p < 0,01; Δ symbolizuje pointervenční změny (fáze 4 - fáze 1); Sensitivita (95 % CI) = 1,000 (0,758; 1,000); Specificita (95 % CI) = 1,000 (0,758; 1,000); Prahová hodnota pravděpodobnosti = 0,5 EDE-Q, 1 = záměrné omezení množství jídla; EDE-Q, 2 = úmyslné nejezení během dne; EDE-Q, 3 = vyhýbání se konkrétním druhům potravy; EDE-Q, 4 = pravidla příjmu potravy, kalorický limit; EDE-Q, 5 = touha mít prázdný žaludek; EDE-Q, 8 = myšlenky na postavu a hmotnost ovlivňují schopnost se soustředit; EDE-Q, 10 = strach ze ztloustnutí; EDE-Q, 11 = pocit, že jsem tlustá/y; EDE-Q, 12 = touha zhubnout; EDE-Q, 18 = nutkavé cvičení; EDE-Q, 20 = pocit viny při jídle; EDE-Q, 22 = vliv hmotnosti na sebehodnocení; EDE-Q, 23 = vliv postavy na sebehodnocení; ZUNG 5 – příjem stejného množství jídla jako dříve; ZUNG 10 – únava bez příčiny; ZUNG 16 – snadno se rozhoduji						

## 6.5 Nežádoucí účinky

Většina nežádoucích účinků, které se v rámci studie objevily, byla velmi mírná. Nejčastěji se jednalo o pálení v průběhu stimulace nebo bolest hlavy. Pálení bylo možno ovlivnit větší vrstvou vodivého gelu, na bolest hlavy mohli pacienti užít běžná analgetika. Dva pacienti s placebovou stimulací referovali o netypických vedlejších účincích. Jeden popisoval ústup nočního pocení, druhý ustoupení bolesti zubů. Nejpozoruhodnější nežádoucí událostí bylo propuknutí diabetes mellitus prvního typu. Nelze zcela jednoznačně odpovědět, zda se jednalo pouze o souhru náhod nebo zda stimulace byla skutečnou příčinou. Podrobnosti lze nalézt v článku z roku 2019 (Mareš et al., 2019).

**Tabulka 6.3** Nežádoucí účinky tDCS (vlastní zdroj)

Vedlejší efekt	Placebo (n = 21)	Placebo (n = 21)	Reálná stimulace (n = 22)	Reálná stimulace (n = 22)	Hodnota p Fisherův exaktní test
<b>Brnění</b>	3	14,3 %	3	13,6 %	1,000
<b>Svědění</b>	1	4,8 %	3	13,6 %	0,607
<b>Pálení</b>	3	14,3 %	6	27,3 %	0,457
<b>Bolest hlavy</b>	4	19,0 %	4	18,2 %	1,000
<b>Únava</b>	2	9,5 %	2	9,1 %	1,000
<b>Pocit píchání</b>	1	4,8 %	1	4,5 %	1,000
<b>Tlak v hlavě</b>	0	0,0 %	1	4,5 %	1,000
<b>Rychlé změny nálady</b>	1	4,8 %	2	9,1 %	1,000
<b>Pocit štípání</b>	3	14,3 %	2	9,1 %	0,664
<b>Pocit tepla pod elektrodami</b>	1	4,8 %	0	0,0 %	0,488
<b>Kovová pachuč v ústech</b>	1	4,8 %	0	0,0 %	0,488
<b>Fosfény</b>	2	9,5 %	0	0,0 %	0,233
<b>Rozmazané vidění</b>	1	4,8 %	1	4,5 %	1,000
<b>Bolest v místě elektrod</b>	0	0,0 %	1	4,5 %	1,000
<b>Hyperglykémie</b>	0	0,0 %	1	4,5 %	1,000
<b>Závrať</b>	1	4,8 %	0	0,0 %	0,488
<b>Pálení očí</b>	0	0,0 %	1	4,5 %	1,000
<b>Třes rukou</b>	1	4,8 %	0	0,0 %	0,488
<b>Ztuhlost šíje</b>	1	4,8 %	0	0,0 %	0,488
<b>Tinnitus</b>	1	4,8 %	0	0,0 %	0,488
<b>Tik v oku</b>	0	0,0 %	1	4,5 %	1,000
<b>Migréna</b>	1	4,8 %	0	0,0 %	0,488
<b>Dobrá nálada</b>	2	9,5 %	1	4,5 %	0,607
<b>Ustoupení nočního pocení</b>	1	4,8 %	0	0,0 %	0,488
<b>Ustoupení bolesti zubů</b>	1	4,8 %	0	0,0 %	0,488



## 6.6 Zhodnocení hypotéz

**H1:** *Ve skupině pacientů s anodální transkraniální stimulací stejnosměrným proudem dojde k většímu nárůstu váhy a ke zlepšení jídelního chování (menší restrikce, omezení zvracení a užívání projímadel).*

U stimulovaných pacientů nedošlo ke statisticky významnému nárůstu BMI, ale v rámci dalšího sledování udávali po čtyřech týdnech menší potřebu kalorické restrikce (EDE-Q 4).

**H2:** *Práh bolesti bude po ukončení stimulace ve skupině léčených reálnou tDCS více snížen ve srovnání se skupinou, které bylo aplikováno placebo.*

Práh bolesti nebylo možné vyhodnotit vzhledem k teplotním limitům přístroje a vysokému vstupnímu prahu u všech pacientů.

**H3:** *Míra deprese klesne signifikantněji u stimulované skupiny.*

Míra deprese po poslední stimulaci poklesla u placebové skupiny v celkovém skóre i v otázkách 5,11, 12 a 20. U stejné skupiny byl statisticky významný pokles v otázce 10 a 16 při srovnání změn od první do čtvrté fáze studie.

**H4:** *Aplikace anodální tDCS na dorzolaterální prefrontální kortex povede k reálnějšímu vnímání vlastního těla.*

Hypotézu H4 se podařilo potvrdit prostřednictvím otázky číslo 23 v dotazníku EDE-Q (Má vaše postava vliv na to, jak sama sebe hodnotíte, jak se vidíte?). V programu Anamorfic byl patrný trend k reálnějšímu vnímání vlastního těla u stimulovaných pacientů, nebyl však dostatečně statisticky významný.

**H5:** *Účinek tDCS bude přetrvávat i měsíc po ukončení léčby.*

U stimulovaných pacientů došlo měsíc od ukončení stimulací k dalšímu nárůstu váhy, zlepšení depresivního prožívání i jídelní patologie, ale výsledky nebyly významně rozdílné oproti shamové skupině.

## 7 DISKUZE

### 7.1 Zhodnocení výsledků práce

Primárním cílem disertační práce bylo zhodnotit účinnost anodální transkraniální stimulace stejnosměrným proudem aplikované na levý dorzolaterální prefrontální kortex v léčbě mentální anorexie na základě randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie. V literatuře se jedná o první studii tohoto typu u pacientů s AN. Sekundární cíl práce spočíval v ověření vlivu tDCS na depresivní příznaky, vnímání vlastního těla a práh bolesti. Persistence potenciálního efektu byla kontrolována při následném vyšetření po dvou a čtyřech týdnech.

Soubor dobrovolníků tvořili pacienti s typickou a atypickou mentální anorexií, přičemž doba trvání onemocnění byla v řádu měsíců až let. Vzhledem k randomizaci nebylo možné zajistit homogenitu skupiny. Skupiny se lišily dobou trvání onemocnění, vstupní váhou, mírou jídelní patologie, užívanou medikací a psychiatrickými komorbiditami. Věkové složení pacientů se pohybovalo v rozmezí od 18 do 45 let a primárně se jednalo o ženy. Studie se účastnili pouze dva jedinci mužského pohlaví. Vylučovací kritéria lze považovat za standardní a patřil mezi ně závažný úraz hlavy, epilepsie, silné bolesti hlavy, těhotenství a kovový materiál v oblasti kránie (např. po neurochirurgickém zákroku). Z etických důvodů nebyli do studie přijímáni pacienti mladší 18 let, i když z jejich strany byl zájem velký.

Parametry stimulace vycházely z předchozích znalostí a provedených studií – jednalo se o anodální stimulaci o intenzitě 2 mA na oblast levého DLPFC. Počet sezení byl stanoven na deset, jelikož účast pacientů na 20 sezeních by byla velmi nejistá. I přesto několik pacientů studii nedokončilo. Nejednalo se o inovativní postup, nýbrž o snahu porovnat již aplikované protokoly s placebem.

Předpokládalo se, že ve skupině stimulovaných pacientů bude významný posun ve vnímání vlastního těla, nárůstu váhy, snížení jídelní patologie a prahu bolesti. Zlepšení BMI a celkově jídelní psychopatologie (EDE-Q) nastalo bez významných rozdílů v obou skupinách. Pozitivní změna ve prospěch aktivní stimulace byla mezi první a čtvrtou kontrolou pouze v otázce číslo 4 a 23 v dotazníku EDE-Q. Tato změna však neměla zásadní vliv na váhu nebo jiné zkoumané parametry. Naopak po sérii stimulací vyšla otázka EDE-Q 21 ve prospěch placeba.

TDCS je dle dostupné literatury efektivní v léčbě deprese (Jog et al., 2019). Ta však byla u pacientek s AN zlepšena ve skupině placebo. Jedno z možných vysvětlení je vyšší míra deprese v placebové skupině před začátkem stimulací a z toho vyplývající vyšší dávky antidepressiv, zvláště mirtazapinu. Dalším možným vysvětlením je, že u AN je afektivní symptomatika většinou spíše sekundární k primární jídelní patologii a narušenému sebeobrazu. Pokud se tedy výrazně nezměnily jádrové obtíže klientů, nezměnila se ani jejich nálada.

V programu Anamorphic se nepotvrdily očekávané změny, byl patrný jen trend k reálnějšímu vnímání vlastního těla u stimulovaných, ne však ve významném rozdílu v porovnání s placebem. Práh bolesti byl u většiny pacientů na maximálních (v případě zahřívání) a minimálních hodnotách (v případě ochlazování).

Úkolem studie bylo obohatit terapeutické armamentárium mentální anorexie poměrně nízkonákladovou metodou, kterou by bylo možné aplikovat i v domácím prostředí. I když se podle výsledků pilotní pacientky zdál tento výzkum velmi nadějný a sliboval přínos jak pacientům, tak ošetřujícímu personálu, zásadní pozitivní účinky tDCS v léčbě mentální anorexie ve studii potvrzeny nebyly. U většiny sledovaných parametrů nebyla prokázána očekávaná změna. Dle těchto výsledků lze konstatovat, že krátkodobá anodální tDCS není dostatečně účinný nástroj k léčbě AN v porovnání s placebem. Cíle studie byly sice splněny, ale většina hypotéz vycházejících z metodik a výsledků dostupné literatury se nepotvrdila.

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

Jeden z hlavních limitů studie spočívá v nízkém počtu účastníků, kteří studii dokončili. I když se oproti jiným studiím věnujících se léčbě AN pomocí tDCS účastnilo výzkumu nejvíce pacientů (43), bylo možné analyzovat výsledky pouze 33 dobrovolníků. Jedná se o hraniční číslo pro statistickou významnost (Khedr et al. stimulovali sedm pacientů, Constanzo et al. celkově 23 jedinců, Strumila et al. pouze deset).

Při vstupu do studie byla většina jedinců vysoce motivována, protože tDCS považovala za možnost řešení jejich obtíží. Stimulace však probíhala v odpoledních hodinách, a proto se překrývala s časy návštěv nebo možných vycházek. I přes snahu personálu vycházet pacientům maximálně vstříc, někteří dobrovolníci již ve studii nepokračovali nebo přes opakované apelování nedodali dotazníky a další podklady. O to méně pacientů spolupracovalo i v rámci následného sledování. Tato nízká compliance je pro diagnózu AN typická. V literatuře najdeme míru drop-outu (odstoupení od studie nebo

léčby) kolem 20-40 % (DeJong et al., 2012). Follow-up však u krátkodobých intervencí představuje důležitou součást výzkumu, aby se tak mohl potvrdit nebo vyvrátit jejich dlouhodobý efekt. Proto o něj bylo v rámci studie alespoň usilováno.

Další limit se týká nízkého počtu stimulací. V publikacích najdeme několik jednorázových stimulací, které se týkají rTMS v léčbě PPP. Ty nezatěžují dobrovolníky opakovanou docházkou v průběhu více týdnů, tudíž je jejich nábor a dokončení studie jednodušší (McClelland et al., 2016a; Van den Eynde et al., 2010; Uher et al., 2005). U tDCS v léčbě mentální anorexie bylo nejvíce použito 20 aplikací (Constanzo et al., 2018), v předkládané studii bylo nakonec stanoveno 10 stimulací, aby se zvýšila pravděpodobnost jejich dokončení.

Náhodné zařazení pacientů do skupin a s ním spojená odlišnost vstupních hodnot představuje další významný faktor ovlivňující závěrečné výsledky. Dobrovolníci se lišili dobou trvání jejich onemocnění, váhou, mírou jídelní patologie, užívanou medikací a psychiatrickými komorbiditami.

V programu Anamorphic se nepotvrdily očekávané změny. Jedním z vysvětlení by mohla být nedostatečná imitace reálného přibírání. Program nedokázal rovnoměrně simulovat zvětšení a zmenšení všech proporcí. Například se zvětšila šířka ramen, ale horní i dolní končetiny zůstaly stejně hubené. Proto někteří obraz dále rozšiřovali, protože si byli vědomi hubenosti svých končetin, avšak výsledná šířka ramen nebyla ideální. Jiní vzhledem k výraznému rozšíření ramen v dalším zvětšování nepokračovali. Tuto skutečnost uvádělo mnoho pacientů.

Práh bolesti je v literatuře u pacientů s PPP udáván jako zvýšený. Výzkum toto zjištění potvrdil, většina pacientů skórovala maximální a minimální hodnoty. Bohužel však nebylo možné získané, téměř totožné výsledky porovnat, protože přístroj TSA-II má stanovené limity na 50° C a 0° C jako prevenci před termickým poškozením. Tyto hodnoty nebylo možné upravit. S ohledem na toto omezení lze pouze konstatovat, že byl potvrzen trend této diagnózy bez možnosti kvantifikace zlepšení.

Účastníci studie pracovali v rámci hodnocení pouze se subjektivními škálami. V další studii by se nabízelo použít více škál deprese, zvláště nějakou objektivní. Bylo by také vhodné přidat škálu úzkosti. Emoční labilita často provází AN a může mít výrazný vliv na aktuální hodnocení daného jedince. Bylo by přínosné posuzovat i osobnostní rysy účastníků.

Regulace příjmu potravy je komplexní děj, který zahrnuje centrální i periferní mechanismy a není snadné porozumět komplexní etiopatogenezi těchto onemocnění. Nabízí se otázka, zda právě DLPFC je nejvhodnější strukturou ke stimulaci. V dalších modifikacích

studie by bylo možné použít buď jinou strukturu, nebo přesnější stimulator HD-tDCS, který dovoluje zacílit na danou anatomickou strukturu přesněji.

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

V literatuře najdeme slibné studie, které zkoumají využití transkraniální stimulace stejnosměrným proudem u nejrůznějších psychiatrických a neurologických diagnóz (Lefaucheur et al., 2017). Existuje však jen malé množství studií zkoumajících vliv tDCS na léčbu poruch příjmu potravy. První hypotézu v této oblasti formuloval Hecht (Hecht, 2010).

Jednu z inspirací tohoto výzkumu představovala hypotéza z roku 2010 (Hecht et al., 2010), která uvádí slibný potenciál tDCS v léčbě AN. Hecht píše o nálezech neuronální hyperaktivity ve frontálních oblastech pravé hemisféry, a proto navrhuje umístění anody nad levý prefrontální kortex k dosažení jisté rovnováhy mezi hemisférami. Pilotní studie byla provedena v roce 2014 a ukázala pozitivní efekt u šesti ze sedmi pacientů s AN. Khedr et al. aplikovali 10x tDCS o intenzitě 2 mA po dobu 30 minut. Anoda byla mířena na DLPFC a katoda byla umístěna extracefalicky (Khedr et al., 2014). V roce 2018 došlo ke srovnání vlivu 18 stimulací (u 11 pacientů) s rodinnou terapií po dobu 6 týdnů (12 pacientů). Zlepšení nálady se projevilo v obou skupinách, nárůst váhy byl však významný pouze u stimulovaných (Constanzo et al., 2018). Poslední známá studie je z roku 2019. Deset pacientů s AN bylo 20x stimulováno intenzitou 2 mA. Protokol byl nastaven 2x denně 25 minut po dobu deseti pracovních dní. Anoda byla nad levým DLPFC a katoda nad pravým DLPFC. I zde došlo ke zlepšení v příznacích AN i depresivní symptomatiky. Efekt léčby přetrvával i po jednom měsíci od poslední stimulace (Strumila et al., 2019). V obou případech (Khedr et al. a Strumila et al.) se však jednalo o otevřené klinické studie bez kontrolní skupiny pacientů.

Pokud by se v předkládaném souboru nacházeli pouze jedinci s aktivní stimulací, došli bychom ke stejným závěrům. Pacienti se zlepšili po stránce váhového přírůstku, nálady i jídelní patologie. Ve srovnání s placebem však tyto výsledky nejsou statisticky významné. Jedním z možných vysvětlení je efekt samotného placeba, které se v klinické praxi jeví jako silný terapeutický nástroj. Pacientovo očekávání, pozitivní informace, které mu ošetřující zdravotnický personál podá ve vztahu k léčbě, terapeutické prostředí a další faktory mohou zlepšit průběh celé léčby (Colloca & Barsky, 2020). Efekt placeba může být dokonce podobný aktivní léčbě. Až 19 % dospělých účastníků a 26 % starších osob, kteří dostávali placebo, referovali nežádoucí účinky (Rosenzweig et al., 1993). Až 26 % účastníků

odstoupilo z nejruznějších studií kvůli nežádoucím účinkům, přestože dostávali placebo (Häuser et al., 2012; Rief et al., 2006). Pacientům z předkládaného výzkumu bylo vysvětleno, že dostávají moderní léčbu, stimulace pro ně znamenala možnost odejít na chvíli z uzavřeného oddělení a mít něco „výjimečného“. Uvážíme-li, že jeden z rizikových faktorů vzniku PPP je nedostatek ocenění a pozornosti, zvýšená pozornost zdravotníků vůči pacientům s poruchou příjmu potravy může sehrát léčebnou roli. Dle výsledků experimentu je tedy nutno připustit, že efekt placebo se jeví jako velice signifikantní. Pro lepší srovnání by bylo potřeba mít ve studii i třetí skupinu, která by absolvovala pouze běžný program oddělení.

#### **7.4 TDCS jako potenciální nová metoda léčby mentální anorexie?**

Přestože máme v dnešní době k dispozici některé neurobiologické koreláty a poznatky o genetických faktorech podílejících se na vzniku mentální anorexie, bezesporu jsou patrné i psychologické, sociální a kulturní faktory, které se na vzniku tohoto onemocnění podílejí. Ne vždy však můžeme pomocí nejruznějších intervencí nebo terapie změnit prostředí a životní okolnosti klienta. Neuromodulace sice nezmění rodinné nebo sociální zázemí, ale mohla by zlepšit emoční regulaci, snížit nadměrnou kognitivní kontrolu, stabilizovat fórii, případně snížit anxieta. Biologická léčba by mohla pomoci pacientům problémy řešit adaptivně. Za předpokladu nálezu optimálního anatomického cíle stimulace a zkvalitnění samotné neuromodulace bychom v budoucnu mohli maladaptivní patologické jídelní chování u našich pacientů lépe terapeuticky ovlivnit.

Určitou naději skýtá HD-TDCS, pomocí níž lze konkrétněji zacílit na danou strukturu. V Národním ústavu duševního zdraví probíhají studie s geodetickým transkraniálním elektrickým neuromodulačním systémem (GTEN), který v sobě spojuje výhody invazivních i neinvazivních stimulačních metod. Jedná se o přístroj složený z 256 elektrod. Vysoký počet elektrod umožní velmi přesné zacílení a modulaci i hlubších mozkových struktur, zároveň nabízí vysokorozlišovací elektrickou stimulaci střídavým proudem (HD-tACS), stejnosměrným proudem (HD-tDCS) a pulzní elektrickou stimulaci stejnosměrným proudem (tPCS). Stále se však jedná o neinvazivní proces, proto by GTEN mohl být nadějnou a specifitější variantou léčby pomocí tDCS.

## 8 Závěr

Závěrem lze konstatovat, že PPP patří mezi komplexní onemocnění, u kterých se střetávají genetické predispozice, epigenetické a vnější faktory. V rámci prevence i léčby je nutná zejména eliminace rizikových faktorů. I přes komplexnost používaných terapeutických postupů a opatření není jejich účinnost uspokojující a existuje stále velký prostor pro nové léčebné postupy. Neuromodulační metody jsou nadějí u mnohých psychiatrických a neurologických onemocnění. Při pohledu na aktuálně dostupné studie lze tvrdit, že mají určitý potenciál i v léčbě PPP. Stejně jako je komplexní etiologie těchto obtíží, mohou být výhodou nejrůznější kombinace klasických postupů s neuromodulačními technikami.

Z minimálně invazivních metod se jedná o ECT, která se zdá přínosná zvláště u pacientů s komorbiditními onemocněními, jako je deprese nebo OCD. U neinvazivních neuromodulačních metod (rTMS, tDCS) jsou patrné pozitivní výsledky, ale efekt většinou nepřetrvává delší dobu po ukončení aplikací. V každodenní praxi je patrný pozitivní efekt užívání psychofarmak u psychiatrických pacientů až v rádech týdnů nebo měsíců. Jako je nutné užívat medikaci dlouhodobě, nabízelo by se použít delší terapeutický protokol i v rámci neuromodulačních technik. Dlouhodobou léčbu vidíme např. u DBS, která je sice invazivní, ale velmi nadějná i pro jinak neléčitelné pacienty. Pro klinickou i výzkumnou praxi by se proto nabízelo vyzkoušet tzv. udržovací protokol, jak jej známe např. u ECT. Po intenzivní léčbě 10-20 stimulací vyzkoušet rozvolněné dávkování např. 2-3x týdně po dobu několika měsíců. Někteří autoři uvádějí možnost dlouhodobé léčby tDCS i v domácím prostředí. Vzhledem ke snadné manipulaci s přístrojem, cenové dostupnosti a nízkému množství nežádoucích účinků by se nabízela (auto)aplikace v přirozeném prostředí klienta (Martens, 2018; Charvet et al., 2020; Knotková et al., 2017).

Předkládaná randomizovaná, dvojité zaslepená studie nepotvrdila očekávaný přínos deseti anodálních stimulací na levý DLPFC. Dle získaných zjištění lze konstatovat, že krátký protokol tDCS o deseti stimulacích není pro léčbu mentální anorexie účinnější než placebo. Neznamená to však, že by se tDCS neměla v léčbě PPP používat. Naopak je nutné hledat další účinnější protokoly, místa aplikace a optimalizovat počet sezení a také upřesnit podmínky indikací k této intervenci u AN i dalších diagnóz spektra poruch příjmu potravy.

## Abstrakt

**Úvod:** Poruchy příjmu potravy patří k obtížně léčitelným psychiatrickým onemocněním, u nichž často selhávají klasické postupy léčby. Ve své práci uvádím přehled základních stimulačních metod (SM) a jejich použití v léčbě mentální anorexie (AN), mentální bulimie a psychogenního přejídání. Praktická část byla zaměřena na hodnocení účinnosti léčby AN pomocí transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS).

**Metody:** Jedná se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii. 43 pacientů s AN bylo rozděleno a stimulováno buď aktivní (A) tDCS (n=22), nebo placebem (PL), (n=21). Stimulován byl levý dorzolaterální prefrontální kortex (anoda na F3 v EEG systému 10-20, katoda na pravý orbitofrontální region - Fp2). Délka stimulace byla 30 minut každý všední den po dobu 2 týdnů (10 stimulací) o intenzitě 2 mA. Všichni pacienti vyplnili před i po stimulaci dotazník EDE-Q, Zungovu sebesposuzovací škálu deprese, byli zváženi, byl jim monitorován termální práh bolesti a porucha vnímání vlastního těla pomocí počítačového programu Anamorfic. Po 2 a 4 týdnech bylo kontrolováno BMI pacientů, EDE-Q a ZUNG. Hodnocení proběhlo pomocí statistických metod ANOVA a OPLS.

**Výsledky:** V obou skupinách došlo v průběhu sledování k nárůstu BMI a celkově ke klinickému zlepšení specifické psychopatologie (EDE-Q), ale výsledky nedosáhly statistického významu. Ve skupině A došlo mezi 1. a 4. kontrolou ke snížení vlivu postavy na sebehodnocení (EDE-Q 23) a snížila se potřeba kalorické restrikce (EDE-Q 4),  $p < 0,05$ . Naopak otázka konzumace jídla na veřejnosti EDE-Q 21 byla změněna po 10 stimulacích ve prospěch PL skupiny ( $p < 0,05$ ). V PL skupině došlo také k významnému zlepšení depresivní symptomatiky ( $p < 0,01$ ) v celkovém skóre i u jednotlivých otázek (ZUNG) po 10 stimulacích i po 4 týdnech. V programu Anamorfic byl patrný trend ve zlepšení vnímání vlastního těla v obou skupinách, nedosáhl však statistického významu. Termální práh bolesti nebylo možné z metodických důvodů vyhodnotit.

**Závěr:** Náš výzkum nepotvrdil očekávaný vliv aktivní tDCS na celkové zlepšení pacientů s AN, došlo však ke zlepšení vnímání vlastního těla a snížení potřeby kalorické restrikce. Nárůst BMI a zmírnění depresivní symptomatologie při aktivní stimulaci se ve srovnání s PL nepodařilo prokázat. Dle odborné literatury jsou v léčbě PPP s komorbidními poruchami nejúčinnějšími SM hluboká mozková stimulace a ECT. Důležité však budou další studie metodiky stimulace k ovlivnění specifické symptomatiky PPP. Nabízelo by se použít tDCS s vysokým rozlišením (HD-TDCS) nebo geodetický transkraniální elektrický neuromodulační systém (GTEN), pomocí kterých lze na cílovou strukturu mířit konkrétněji.



**Klíčová slova:** anorexie, bulimie, elektrokonvulzivní terapie, hluboká mozková stimulace, neuromodulace, psychogenní přejídání, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, stimulační metody, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

## Abstract

**Background:** Eating disorders are psychiatric illnesses whose treatment is difficult and usually the classic procedures fail. Recently, the number of researches in neuromodulatory methods has increased. I present an overview of basic stimulation methods, their use in the treatment of anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa and binge-eating and the results of our study focused on the treatment of AN by transcranial direct current stimulation (tDCS).

**Methods:** It was a randomized, double-blind, sham-controlled trial. Forty-three inpatients with AN were divided to receive either active (n=22) or sham (n=21) tDCS over the left DLPFC (anode F3/cathode Fp2, 2mA for 30 minutes). All patients filled the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) and Zung depression scale (ZUNG), we measured them the thermal pain threshold, the objective dissatisfaction with their own body by Anamorphic program and evaluated BMI before the first and after the last tDCS. Follow-up was after 2 and 4 weeks. It was evaluated using ANOVA and OPLS model.

**Results:** Compared to sham tDCS, active tDCS improved self-evaluation based on one's body shape ( $p < 0,05$ ) and significantly decreased the need of excessive control over calorie intake ( $p < 0,05$ ) in 4-week follow-up (questions 4 and 23 in EDE-Q). Question 21 in EDE-Q was more improved in the sham group ( $p < 0,05$ ) after tDCS. In the sham group, also mood symptoms improved significantly. There was a decrease in total ZUNG score as well as in the single questions (5, 11, 12 and 20) after the last session ( $p < 0,01$ ) and in 4-week follow-up in questions 10 ( $p < 0,01$ ) and 16 ( $p < 0,05$ ). In both sham and active groups, the BMI values improved, albeit not significantly. There were no significant between-group differences in the Anamorphic program neither in the thermal pain threshold.

**Conclusion:** In comparison with other neuromodulation techniques, electroconvulsive therapy and deep brain stimulation seem to be the most effective in the treatment of eating disorders with other psychiatric comorbidities. Our findings in the follow-up indicate that active tDCS positively influences one's figure perception impact on self-evaluation and decreases the need to follow special eating rules. These factors are very important for the long-term outcome of eating disorders.

**Key words:** anorexia, binge-eating, bulimia, electroconvulsive therapy, deep brain stimulation, neuromodulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, stimulation methods, transcranial direct current stimulation

## Seznam použité literatury

Adan, R. A. H., Kaye, W. H. (ed.) (2011). *Behavioral neurobiology of eating disorders*. Heidelberg: Springer Berlin. ISBN 978-3-642-15131-6.

Agras, W. S., Walsh, B. T., Fairbum, C. G., Wilson, G. T., & Kraemer, H. C. (2000). A multicenter comparison of cognitivebehavior therapy and interpersonal psychotherapy for bulimia nervosa. *Archives of general psychiatry*, 57(5), 459-466.

Albe-Fessard, D. & Fessard, A. (1963). Thalamic integrations and their consequences at the telencephalic level. *Progress in brain research*, 1, 115-154.

Albrecht, J. (2014). Biologická léčba nejen rezistentních stavů. *Postgraduální medicína*, 16(6): 590-4.

Aldini, G. (1804). *Essai theorique et experimental sur le galvanisme* [online]. [cit. 2021-03-23]. Dostupné z: <https://library.si.edu/digital-library/book/essaitheyorique00aldi>.

Alhourani, A., McDowell, M. M., Randazzo, M. J., Wozny, T. A., Kondylis, E. D., Lipski, W. J., ... & Richardson, R. M. (2015). Network effects of deep brain stimulation. *Journal of neurophysiology*, 114(4), 2105-2117.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [online]. 5. vyd. [cit. 2021-03-23]. ISBN 978-0890425558. Dostupné z: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

American Psychiatric Association (2001). *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging*. 2. vyd. Washington DC: American Psychiatric Press. ISBN 978-0890422069.

Anders, M. Biologická léčba – elektrokonvulzivní léčba. In: Raboch et al. (2014). *Psychiatrie: doporučené postupy psychiatrické péče IV* [online]. s. 183-188 [cit. 2021-03-23]. ISBN 978-80-260-5792-5. Dostupné z: [https://www.psychiatrie.cz/images/stories/deni\\_v\\_oboru/doporucene-postupy-4-2014.pdf](https://www.psychiatrie.cz/images/stories/deni_v_oboru/doporucene-postupy-4-2014.pdf).

Andersen, L., LaRosa, C., & Gih, D. E. (2017). Reexamining the role of electroconvulsive therapy in anorexia nervosa in adolescents. *The journal of ECT*, 33(4), 294-296.

Andrews, P. J. T., Seide, M., Guarda, A. S., Redgrave, G. W., & Coffey, D. B. J. (2014). Electroconvulsive therapy in an adolescent with severe major depression and anorexia nervosa. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 24(2), 94-98.

Arcelus, J., Mitchell, A. J., Wales, J., & Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Archives of general psychiatry*, 68, 724–731.

Baláž, M. (2013). Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 14(5), 229-231.

- Barbier, J., Gabriëls, L., Van Laere, K., & Nuttin, B. (2011). Successful anterior capsulotomy in comorbid anorexia nervosa and obsessive-compulsive disorder: case report. *Neurosurgery*, 69(3), E745-E751.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106-1107.
- Barker, A. T. (1991). An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *Journal of clinical neurophysiology*, 8, 26–37.
- Bartholow, R. (1874). Experimental Investigations into the Functions of the Human Brain. *The American Journal of the Medical Sciences*, (134), 305-313.
- Bedáňová, I. Analýza rozptylu (ANOVA): (testování rozdílu více středních hodnot). In: *Biostatistika: multimediální výukový text pro studenty VFU Brno* [online]. [cit. 2021-03-31]. Dostupné z: <https://cit.vfu.cz/statpotr/POTR/Teorie/Predn3/ANOVA.htm>.
- Bek, R., & Hotujak, L. (1996). Clinical characteristics of female patients suffering from anorexia nervosa. *Socijalna Psihijatria*, 24, 159-161.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & De Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 50(1-6), 344-346.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Hoffmann, D., Gervason, C., Hommel, M., Perret, J. E., ... & Gao, D. M. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *The Lancet*, 337(8738), 403-406.
- Berkman, N. D., Lohr, K. N., & Bulik, C. M. (2007). Outcomes of eating disorders: a systematic review of the literature. *International Journal of Eating Disorders*, 40(4), 293-309.
- Bernstein, I. C. (1964). Anorexia nervosa treated successfully with electroshock therapy and subsequently followed by pregnancy. *American Journal of Psychiatry*, 120(10), 1023-1024.
- Bernstein, I. C. (1972). Anorexia nervosa, 94-year-old woman treated with electroshock. *Minnesota medicine*, 55(6), 552-553.
- Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H., & Jefferys, J. G. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *The Journal of physiology*, 557(1), 175-190.
- Blomstedt, P., & Hariz, M. I. (2005). Hardware-related complications of deep brain stimulation: a ten year experience. *Acta neurochirurgica*, 147(10), 1061-1064.
- Blomstedt, P., Naesström, M., & Bodlund, O. (2017). Deep brain stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis and medial forebrain bundle in a patient with major depressive disorder and anorexia nervosa. *Clinical case reports*, 5(5), 679.

- Blond, S., & Siegfried, J. (1991). Thalamic stimulation for the treatment of tremor and other movement disorders. In *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery 9* (pp. 109-111). Springer, Vienna.
- Braun, C. M., & Chouinard, M. J. (1992). Is anorexia nervosa a neuropsychological disease?. *Neuropsychology Review*, 3(2), 171-212.
- Broomfield, C., Stedal, K., Touyz, S., & Rhodes, P. (2017). Labeling and defining severe and enduring anorexia nervosa: A systematic review and critical analysis. *International Journal of Eating Disorders*, 50(6), 611-623.
- Browning S. M., Cowen P. J. (1986). Changes in mood, appetite and psychomotorretardation in depressed patients given ECT. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 149, 371–373.
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain stimulation*, 5(3), 175-195.
- Buday, J., Albrecht, J., Podgorná, G., Mareš, T., Le, T. H., Čapek, V., ... & Anders, M. (2020). Seizure threshold manipulation in electroconvulsive therapy via repetitive transcranial magnetic stimulation. A novel way of augmentation? *Brain Stimulation*, 13(6), 1631-1638.
- Burgess, E. E., Sylvester, M. D., Morse, K. E., Amthor, F. R., Mrug, S., Lokken, K. L., ... & Boggiano, M. M. (2016). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on binge-eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 49(10), 930-936.
- Caparelli-Daquer, E. M., Zimmermann, T. J., Mooshagian, E., Parra, L. C., Rice, J. K. et al. A pilot study on effects of 4×1 high-definition tDCS on motor cortex excitability. In: *2012 annual international conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: (EMBC 2012); San Diego, California, USA, 28 August – 1 September 2012; 3* (2012). Piscataway: IEEE. s. 735-738. ISBN 9781424441198.
- Carter, F. A., Jordan, J., McIntosh, V. V., Luty, S. E., McKenzie, J. M., Frampton, C. M., ... & Joyce, P. R. (2011). The long-term efficacy of three psychotherapies for anorexia nervosa: A randomized, controlled trial. *International Journal of eating disorders*, 44(7), 647-654.
- Charvet, L. E., Shaw, M. T., Bikson, M., Woods, A. J., & Knotkova, H. (2020). Supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) at home: A guide for clinical research and practice. *Brain Stimulation*, 13(3), 686-693.
- Ciechanski, P., Kirton, A. Transcranial direct-current stimulation (tDCS): principles and emerging applications in children. In: *Pediatric Brain Stimulation* (2016). Academic Press. s. 85-115. ISBN 978-0128020012.
- Colloca, L., & Barsky, A. J. (2020). Placebo and nocebo effects. *New England Journal of Medicine*, 382(6), 554-561.
- Cooper, I. S., Crighel, E., & Amin, I. (1973). Clinical and physiological effects of stimulation of the paleocerebellum in humans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 21(1), 40-43.

- Copeland, W. E., Bulik, C. M., Zucker, N., Wolke, D., Lereya, S. T., & Costello, E. J. (2015). Does childhood bullying predict eating disorder symptoms? A prospective, longitudinal analysis. *International journal of eating disorders*, 48(8), 1141-1149.
- Costanzo, F., Menghini, D., Maritato, A., Castiglioni, M. C., Mereu, A., Varuzza, C., ... & Vicari, S. (2018). New treatment perspectives in adolescents with Anorexia nervosa: the efficacy of non-invasive brain-directed treatment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 133.
- Currin, L., Schmidt, U., Treasure, J., & Jick, H. (2005). Time trends in eating disorder incidence. *The British Journal of Psychiatry*, 186(2), 132-135.
- Czech C, Berndt P, Busch K, Schmitz O, Wiemer J, Most V, Hampel H, Kastler J, Senn H. Metabolite profiling of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. PLoS One. 2012;7(2):e31501. doi: 10.1371/journal.pone.0031501.
- Dalton, B., Bartholdy, S., McClelland, J., Kekic, M., Rennalls, S. J., Werthmann, J., ... & Schmidt, U. (2018). Randomised controlled feasibility trial of real versus sham repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in adults with severe and enduring anorexia nervosa: the TIARA study. *BMJ open*, 8(7), e021531.
- Dalton, B., Bartholdy, S., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2018). Neurostimulation in clinical and sub-clinical eating disorders: a systematic update of the literature. *Current neuropharmacology*, 16(8), 1174-1192.
- Datto, C. J. (2000). Side effects of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety*, 12(3), 130-134.
- Davis, H. K. (1961). Anorexia nervosa: Treatment with hypnosis and ECT. *Diseases of the nervous system*, 22, 627-631.
- Dejong H, Broadbent H, Schmidt U. A systematic review of dropout from treatment in outpatients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2012 Jul;45(5):635-47. doi: 10.1002/eat.20956.
- Ding, L., Shou, G., Yuan, H., Urbano, D., & Cha, Y. H. (2014). Lasting modulation effects of rTMS on neural activity and connectivity as revealed by resting-state EEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 61(7), 2070-2080.
- Dingemans, A. E., Spinhoven, P., & Furth, E. F. van. (2007). Predictors and mediators of treatment outcome in patients with binge eating disorder. *Behaviour research and therapy*, 45, 2551-2562.
- Doucette, W. T., Khokhar, J. Y., & Green, A. I. (2015). Nucleus accumbens deep brain stimulation in a rat model of binge eating. *Translational psychiatry*, 5(12), e695-e695.
- Downar, J., Sankar, A., Giacobbe, P., Woodside, B., & Colton, P. (2012). Unanticipated rapid remission of refractory bulimia nervosa, during high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex: a case report. *Frontiers in psychiatry*, 3, 30.

- Duncan, L., Yilmaz, Z., Gaspar, H., Walters, R., Goldstein, J., Anttila, V., ... & Bulik, C. M. (2017). Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *American journal of psychiatry*, *174*(9), 850-858.
- Dunlop, K., Woodside, B., Lam, E., Olmsted, M., Colton, P., Giacobbe, P., & Downar, J. (2015). Increases in frontostriatal connectivity are associated with response to dorsomedial repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory binge/purge behaviors. *NeuroImage: Clinical*, *8*, 611-618.
- Duriez, P., Bou Khalil, R., Chamoun, Y., Maatoug, R., Strumila, R., Seneque, M., ... & Guillaume, S. (2020). Brain stimulation in eating disorders: state of the art and future perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(8), 2358.
- Ella R, Zwanzger P, Stampfer R, et al. Switch to mania af-ter slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiat-ry* 2002; *63*(3): 249.
- Eskandar, E. N., Flaherty, A., Cosgrove, G. R., Shinobu, L. A., & Barker, F. G. (2003). Surgery for Parkinson disease in the United States, 1996 to 2000: practice patterns, short-term outcomes, and hospital charges in a nationwide sample. *Journal of Neurosurgery*, *99*(5), 863-871.
- Esmaili, T., & Malek, A. (2007) Electroconvulsive therapy (ECT) in a six-year-old girlsuffering from major depressive disorder with catatonic features. *European child & adolescent psychiatry*, *16*, 58–60.
- Faris, P. L., Raymond, N. C., Zwaan, M. de, Howard, L. A., Eckert, E. D., & Mitchell, J. E. (1992). Nociceptive, but not tactile thresholds are elevated in bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, *32*, 462–466.
- Favaro, A., Ferrara, S., & Santonastaso, P. (2003). The spectrum of eating disorders in young women: a prevalence study in a general population sample. *Psychosomatic medicine*, *65*(4), 701-708.
- Ferguson, J. M. (1993). The use of electroconvulsive therapy in patients with intractable anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, *13*(2), 195-201.
- Fichter, M. M., Quadflieg, N., & Hedlund, S. (2008). Long-term course of binge eating disorder and bulimia nervosa: Relevance for nosology and diagnostic criteria. *International Journal of Eating Disorders*, *41*, 577–586.
- Fichter, M. M., & Quadflieg, N. (2004). Twelve-year course and outcome of bulimia nervosa. *Psychological medicine*, *34*(8), 1395.
- Fichter, M. M., & Quadflieg, N. (2007). Long-term stability of eating disorder diagnoses. *International Journal of Eating Disorders*, *40*(S3), S61-S66.
- Fichter, M. M., & Quadflieg, N. (2016). Mortality in eating disorders-results of a large prospective clinical longitudinal study. *International Journal of Eating Disorders*, *49*(4), 391-401.

- Fichter, M. M., Quadflieg, N., Crosby, R. D., & Koch, S. (2017). Long-term outcome of anorexia nervosa: Results from a large clinical longitudinal study. *International Journal of Eating Disorders, 50*(9), 1018-1030.
- Filler, A. (2009). The history, development and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, and DTI. *Nature precedings*, 1-1.
- Filipova, A. A., & Stoffel, C. L. (2016). The prevalence of binge eating disorder and its relationship to work and classroom productivity and activity impairment. *Journal of American College Health, 64*(5), 349-361.
- Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., ... & SANTE Study Group. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia, 51*(5), 899-908.
- Fregni, F., Thome-Souza, S., Nitsche, M. A., Freedman, S. D., Valente, K. D., & Pascual-Leone, A. (2006). A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia, 47*(2), 335-342.
- Fritsch, G., & Hitzig, E. (1870). Über die elektrische erregbarkeit des grosshims. *Arch Anat Physiol wiss Med, 37*, 300-332.
- Fytagoridis, A., & Blomstedt, P. (2010). Complications and side effects of deep brain stimulation in the posterior subthalamic area. *Stereotactic and functional neurosurgery, 88*(2), 88-93.
- Galsworthy-Francis, L., & Allan, S. (2014). Cognitive behavioural therapy for anorexia nervosa: A systematic review. *Clinical psychology review, 34*(1), 54-72.
- Gay, A., Jaussent, I., Sigaud, T., Billard, S., Attal, J., Seneque, M., ... & Guillaume, S. (2016). A Lack of Clinical Effect of High-frequency r TMS to Dorsolateral Prefrontal Cortex on Bulimic Symptoms: A Randomised, Double-blind Trial. *European Eating Disorders Review, 24*(6), 474-481.
- Gentile, S. (2017). Untreated depression during pregnancy: Short-and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience, 342*, 154-166.
- George, M. S., Lisanby, S. H., & Sackeim, H. A. (1999). Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Archives of general psychiatry, 56*, 300-311.
- Gianni, A. Di, De Donatis, D., Valente, S., De Ronchi, D., Atti, & A. R. (2020). Eating disorders: Do PET and SPECT have a role? A systematic review of the literature. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 300*, 111065.
- Gorgulho, A., Salles, A. A. De, Frighetto, L., & Behnke, E. (2005). Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *Journal of neurosurgery, 102*(5), 888-896.
- Grunwald, M., Weiss, T., Assmann, B., & Ettrich, C. (2004). Stable asymmetric interhemispheric theta power in patients with anorexia nervosa during haptic perception even



- after weight gain: a longitudinal study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(5), 608-620.
- Hare, T. A., Camerer, C. F., & Rangel, A. (2009). Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science*, 324(5927), 646-648.
- Hassler, R., Riechert, T., Mundinger, F., Umbach, W., & Ganglberger, J. A. (1960). Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain*, 83(2), 337-350.
- Hatch, A., Madden, S., Kohn, M. R., Clarke, S., Touyz, S., Gordon, E., & Williams, L. M. (2011). EEG in adolescent anorexia nervosa: impact of refeeding and weight gain. *International Journal of Eating Disorders*, 44(1), 65-75.
- Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., Tölle, T. R., & Wolfe, F. (2012). Placebo and nocebo responses in randomised controlled trials of drugs applying for approval for fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 30(6 Suppl 74), 78-87.
- Hausmann, A., Mangweth, B., Walpoth, M., Hoertnagel, C., Kramer-Reinstadler, K., Rupp, C. I., & Hinterhuber, H. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the double-blind treatment of a depressed patient suffering from bulimia nervosa: a case report. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(3), 371-373.
- Hay, P., & Touyz, S. (2015). Treatment of patients with severe and enduring eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(6), 473-477.
- Hay, P. P., Bacaltchuk, J., & Stefano, S. (2004). Psychotherapy for bulimia nervosa and bingeing. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Hayes, D. J., Lipsman, N., Chen, D. Q., Woodside, D. B., Davis, K. D., Lozano, A. M., & Hodaie, M. (2015). Subcallosal cingulate connectivity in anorexia nervosa patients differs from healthy controls: a multi-tensor tractography study. *Brain stimulation*, 8(4), 758-768.
- Hecht, D. (2010). Transcranial direct current stimulation in the treatment of anorexia. *Medical hypotheses*, 74(6), 1044-1047.
- Herpertz-Dahlmann, B., Dempfle, A., Egberts, K. M., Kappel, V., Konrad, K., Vloet, J. A., & Bühren, K. (2018). Outcome of childhood anorexia nervosa—The results of a five-to ten-year follow-up study. *International Journal of Eating Disorders*, 51(4), 295-304.
- Herrington, T. M., Cheng, J. J., & Eskandar, E. N. (2016). Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of neurophysiology*, 115(1), 19-38.
- Highet, N., Thompson, M., & King, R. M. (2005). The experience of living with a person with an eating disorder: The impact on the carers. *Eating disorders*, 13(4), 327-344.
- Hill M, Bicíková M, Parížek A, Havlíková H, Klak J, Fajt T et al. Neuroactive steroids, their precursors and polar conjugates during parturition and postpartum in maternal blood: 2. Time profiles of pregnanolone isomers. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001 Jul;78(1):51-7. doi: 10.1016/s0960-0760(01)00073-5

- Hill, R., Haslett, C., & Kumar, S. (2001). Anorexia nervosa in an elderly woman. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(2), 246-248.
- Hoek, H. W. (2006). Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Current opinion in psychiatry*, 19(4), 389-394
- Holland, A. J., Hall, A., Murray, R., Russell, G. F. M., & Crisp, A. H. (1984). Anorexia nervosa: a study of 34 twin pairs and one set of triplets. *The British Journal of Psychiatry*, 145(4), 414-419.
- Horesh, N., Apter, A., Ishai, J. O., Danziger, Y., Miculincer, M., Stein, D., ... & Minouni, M. (1996). Abnormal psychosocial situations and eating disorders in adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(7), 921-927.
- Hosobuchi, Y., Adams, J. E., & Rutkin, B. (1973). Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Archives of neurology*, 29(3), 158-161.
- Hrdlička M. (1999). *Elektrokonvulzivní terapie*. 1. vyd. Praha: Galén, ISBN 80-7262-004-5.
- Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope Jr, H. G., & Kessler, R. C. (2007). The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological psychiatry*, 61(3), 348-358.
- Chlebus, P., Mikl, M., Brázdil, M., & Krupa, P. (2006). Funkční magnetická rezonance – úvod do problematiky. *Neurologie pro praxi*, 6(3), 133-139.
- Choudhary, P., & Roy, P. (2017). Improvement of weight and attitude towards eating behaviour with high frequency rTMS augmentation in anorexia nervosa. *Asian journal of psychiatry*, 28, 160-160.
- Chrastina, J., Novák, Z., Rektor, I., & Baláž, M. (2008). Chirurgické komplikace systémů hluboké mozkové stimulace-příčiny a možnosti řešení. *Neurologie pro praxi*, 9(4), 258-260.
- Chrastina, J., Novák, Z., Baláž, M., Říha, I., Hrabovský, D., & Brázdil, M. (2014). Méně obvyklé indikace hluboké mozkové stimulace. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77/110(3), 302-307.
- Imperatori, C., Massullo, C., Carbone, G. A., Farina, B., Colmegna, F., Riboldi, I., ... & Dakanalis, A. (2020). Electroencephalographic (eeg) alterations in young women with high subclinical eating pathology levels: A quantitative eeg study. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 25(6), 1631-1642.
- Israël, M., Steiger, H., Kolivakis, T., McGregor, L., & Sadikot, A. F. (2010). Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for an intractable eating disorder. *Biological psychiatry*, 67(9), e53-e54.
- Jaššová, K., Albrecht, J., Papežová, H., & Anders, M. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment of depression and anxiety in a patient with anorexia nervosa. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 5279.

- Jog MV, Wang DJJ, Narr KL. A review of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the individualized treatment of depressive symptoms. *Pers Med Psychiatry*. 2019 Nov-Dec;17-18:17-22. doi: 10.1016/j.pmip.2019.03.001.
- Johnson, J. G., Cohen, P., Kasen, S., & Brook, J. S. (2002). Childhood adversities associated with risk for eating disorders or weight problems during adolescence or early adulthood. *American Journal of Psychiatry*, 159(3), 394-400.
- Kamolz, S., Richter, M. M., Schmidtke, A., & Fallgatter, A. J. (2008). Transkranielle magnetstimulation gegen komorbide depression bei anorexie. *Der Nervenarzt*, 79(9), 1071.
- Kašpárek, T., Přikryl, R., Sýkorová, K., & Baláž, M. (2012). Hluboká mozková stimulace u rezistentní obsedantně kompulzivní poruchy. *Česká a slovenská psychiatrie*, (4).
- Kaye, W. H., & Strober, M. A. (2009). Neurobiology of eating disorders.
- Kazdin, A. E., Kraemer, H. C., Kessler, R. C., Kupfer, D. J., & Offord, D. R. (1997). Contributions of risk-factor research to developmental psychopathology. *Clinical psychology review*, 17(4), 375-406.
- Keel, P. K., Mitchell, J. E., Davis, T. L., Fieselman, S., & Crow, S. J. (2000). Impact of definitions on the description and prediction of bulimia nervosa outcome. *International Journal of Eating Disorders*, 28(4), 377-386.
- Kekic, M., McClelland, J., Campbell, I., Nestler, S., Rubia, K., David, A. S., & Schmidt, U. (2014). The effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving and temporal discounting in women with frequent food cravings. *Appetite*, 78, 55-62.
- Kekic, M., McClelland, J., Bartholdy, S., Boysen, E., Musiat, P., Dalton, B., ... & Schmidt, U. (2017). Single-session transcranial direct current stimulation temporarily improves symptoms, mood, and self-regulatory control in bulimia nervosa: a randomised controlled trial. *PLoS one*, 12(1), e0167606.
- Kellner, C. H., Pritchett, J. T., Beale, M. D., & Coffey, C. E. (1997). *Handbook of ECT*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., ... & Xavier, M. (2013). The Prevalence and Correlates of Binge Eating Disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*, 73, 904-914.
- Khedr, E. M., Elfetoh, N. A., Ali, A. M., & Noamany, M. (2014). Anodal transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex improves anorexia nervosa: A pilot study. *Restorative neurology and neuroscience*, 32(6), 789-797.
- Kittel, R., Brauhardt, A., & Hilbert, A. (2015). Cognitive and emotional functioning in binge-eating disorder: A systematic review. *International Journal of Eating Disorders*, 48(6), 535-554.

- Klirova, M., Novak, T., Kopecek, M., Mohr, P., & Strunzova, V. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuro endocrinology letters*, 29(1), 69-70.
- Knotkova, H., Riggs, A., & Portenoy, R. K. (2017). Proceedings# 23. A patient-tailored protocol of tDCS stimulation paired with telehealth support for at-home symptom management in seriously ill patients with multiple chronic symptoms. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 10(4), e77-e78.
- Konstantinou, G. N., Vigod, S. N., Mehta, S., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). A systematic review of non-invasive neurostimulation for the treatment of depression during pregnancy. *Journal of affective disorders*, 272, 259-268.
- Kopeček, M., & Bareš, M. (2004). Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě deprese. Přehled publikovaných studií. *Psychiatrie*, 8(2), 117–132
- Krch, F. D. et al. (2005). *Poruchy příjmu potravy*. 2. vyd. Praha: Grada. ISBN 80-247-0840-X.
- Krch, F. D. (2008). *Bulimie: jak bojovat s přejídáním*. 3. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2130-9.
- Kristeller, J. L. Mindfulness, eating disorders, and food intake regulation. In: Ostafin, B. D., Robinson, M. D., & Meier, B. P. (ed.). (2015). *Handbook of mindfulness and self-regulation*, s. 199-215. ISBN 978-1493922628.
- Kristeller, J. L., & Wolever, R. Q. (2010). Mindfulness-based eating awareness training for treating binge eating disorder: the conceptual foundation. *Eating disorders*, 19(1), 49-61.
- Kuncel, A. M., & Grill, W. M. (2004). Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation. *Clinical neurophysiology*, 115(11), 2431-2441.
- Kuo, M. F., Chen, P. S., & Nitsche, M. A. (2017). The application of tDCS for the treatment of psychiatric diseases. *International Review of Psychiatry*, 29(2), 146-167.
- Kurzeck, A. K., Kirsch, B., Weidinger, E., Padberg, F., & Palm, U. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for depression during pregnancy: scientific evidence and what is being said in the media—a systematic review. *Brain sciences*, 8(8), 155.
- LaBoucharie, J., & Barres, P. (1954). Les aspects cliniques, pathologique et thérapeutiques de l'anorexie mentale. *L'Evolution Psychiatrique*, I, 119-146.
- Lackner, N., Unterrainer, H. F., Skliris, D., Shaheen, S., Dunitz-Scheer, M., Wood, G., ... & Neuper, C. (2016). EEG neurofeedback effects in the treatment of adolescent anorexia nervosa. *Eating disorders*, 24(4), 354-374.
- Lautenbacher, S., Pauls, A. M., Strian, F., Pirke, K. M., & Krieg, J. C. (1990). Pain perception in patients with eating disorders. *Psychosomatic Medicine*, 52, 673–82.
- Lautenbacher, S., Pauls, A. M., Strian, F., Pirke, K. M., & Krieg, J. C. (1991b). Painsensitivity in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, 29, 1073–1078.

- Lazzaro, V. Di, Dileone, M., Pilato, F., Capone, F., Musumeci, G., Ranieri, F. ... & Profice, P. (2011). Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *Journal of neurophysiology*, *105*(5), 2150-2156.
- Léonard, T., Pepinà, C., Bond, A., & Treasure, J. (1998). Assessment of test-meal induced autonomic arousal in anorexic, bulimic and control females. *European Eating Disorders Review*, *6*, 188–200.
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... & Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, *128*(1), 56-92.
- Levine, R., Lipson, S., & Devinsky, O. (2003). Resolution of eating disorders after right temporal lesions. *Epilepsy & Behavior*, *4*(6), 781-783.
- Li, D., Odouli, R., Wi, S., Janevic, T., Golditch, I., Bracken, T. R., Senior, R., Rankin, R., & Iriye, R. (2002). A population-based prospective cohort study of personal exposure to magnetic fields during pregnancy and the risk of miscarriage. *Epidemiology*, *13*, 9–20.
- Lipsman, N., Woodside, D. B., Giacobbe, P., Hamani, C., Carter, J. C., Norwood, S. J., ... & Lozano, A. M. (2013). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *The Lancet*, *381*(9875), 1361-1370.
- Lipsman, N., Lam, E., Volpini, M., Sutandar, K., Twose, R., Giacobbe, P., ... & Lozano, A. M. (2017). Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *The Lancet Psychiatry*, *4*(4), 285-294.
- Lipsman, N., Lozano, A. M., & Hamani, C. Neuromodulation in Anorexia Nervosa. In: Krames, E. S., Peckham, P. H., & Rezai, A. R. (ed.). (2018). *Neuromodulation*. 2. vyd. London: Academic Press. s. 1073-1079. ISBN 978-0-12-805353-9.
- Liu, W., Zhan, S., Li, D., Lin, Z., Zhang, C., Wang, T., ... & Sun, B. (2020). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory anorexia nervosa: A long-term follow-up study. *Brain stimulation*, *13*(3), 643-649.
- Loo, C. K., Mitchell, P. B., McFarquhar, T. F., Malhi, G. S., & Sachdev, P. S. (2007). A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychological medicine*, *37*(3), 341-349.
- Loo, C. K., McFarquhar, T. F., & Mitchell, P. B. (2008). A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*(1), 131-147.
- Lund, B. C., Hernandez, E. R., Yates, W. R., Mitchell, J. R., McKee, P. A., & Johnson C. L. (2009). Rate of inpatient weight restoration predicts outcome in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, *42*, 301–305.
- Madden, S., Miskovic-Wheatley, J., Wallis, A., Kohn, M., Hay, P., & Touyz, S. (2015). Early weight gain in family-based treatment predicts greater weight gain and remission at the

end of treatment and remission at 12-month follow-up in adolescent anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 48, 919–922.

Madsen R, Lundstedt T, Trygg J. Chemometrics in metabolomics--a review in human disease diagnosis. *Anal Chim Acta*. 2010 Feb 5;659(1-2):23-33. doi: 10.1016/j.aca.2009.11.042.

Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *International journal of Neuropsychopharmacology*, 9(1), 95–100.

Manuelli, M., Franzini, A., Galentino, R., Bidone, R., Dell'Osso, B., Porta, M., ... & Cena, H. (2020). Changes in eating behavior after deep brain stimulation for anorexia nervosa. A case study. *Eating and Weight Disorders: EWD*, 25(5), 1481-1486.

Mareš, T., Albrecht, J., Buday, J., Čerešňáková, S., Raboch, J., & Anders, M. (2019). Praktické užití a indikace transkraniální stimulace stejnosměrným proudem. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 82/115(1), 37-47.

Mares, T., Ceresnakova, S., Albrecht, J., Buday, J., Klasova, J., Horackova, K., ... & Anders, M. (2020). The Onset of Diabetes During Transcranial Direct Current Stimulation Treatment of Anorexia Nervosa—A Case Report. *Frontiers in psychiatry*, 11, 40.

Martens, G., Lejeune, N., O'Brien, A. T., Fregni, F., Martial, C., Wannez, S., Laureys, S. & Thibaut, A. (2018). Ran-domized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state. *Brain Stimul*, 11, 982-990.

Martínez-González, M. A., Gual, P., Lahortiga, F., Alonso, Y., de Irala-Estévez, J., & Cervera, S. (2003). Parental factors, mass media influences, and the onset of eating disorders in a prospective population-based cohort. *Pediatrics*, 111(2), 315-320.

Matsumoto, R., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Wada, Y., Okamoto, A., Ushijima, Y., ... & Fukui, K. (2006). Regional cerebral blood flow changes associated with interoceptive awareness in the recovery process of anorexia nervosa. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(7), 1265-1270.

Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2017). Adverse events of tDCS and tACS: a review. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2, 19-25.

McClelland, J., Bozhilova, N., Nestler, S., Campbell, I. C., Jacob, S., Johnson-Sabine, E., & Schmidt, U. (2013). Improvements in symptoms following neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in severe and enduring anorexia nervosa: findings from two case studies. *European Eating Disorders Review*, 21(6), 500-506.

McClelland, J., Kekic, M., Bozhilova, N., Nestler, S., Dew, T., Van den Eynde, F., ... & Schmidt, U. (2016a). A randomised controlled trial of neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in anorexia nervosa. *PloS one*, 11(3), e0148606.

- McClelland, J., Kekic, M., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2016b). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in enduring anorexia nervosa: a case series. *European Eating Disorders Review*, 24(2), 157-163.
- McLaughlin, N. C., Didie, E. R., Machado, A. G., Haber, S. N., Eskandar, E. N., & Greenberg, B. D. (2013). Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, 73(9), e29-e31.
- Meloun M. Militký J. *Statistická analýza experimentálních dat*. Academia (2004).
- Meloun M, Militký J, Hill M, Brereton RG. Crucial problems in regression modelling and their solutions. *Analyst*. 2002 Apr;127(4):433-50. doi: 10.1039/b110779h.
- Meloun M, Hill M, Militký J, Vrbíková J, Stanická S, Skrha J. New methodology of influential point detection in regression model building for the prediction of metabolic clearance rate of glucose. *Clin Chem Lab Med*. 2004 Mar;42(3):311-22. doi: 10.1515/CCLM.2004.057.
- Micali, N., Martini, M. G., Thomas, J. J., Eddy, K. T., Kothari, R., Russell, E., ... & Treasure, J. (2017). Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC medicine*, 15(1), 12.
- Miocinovic, S., Somayajula, S., Chitnis, S., & Vitek, J. L. (2013). History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA neurology*, 70(2), 163-171.
- Naguy, A., Al-Tajali, A., & Alamiri, B. (2019). An Adolescent Case of Treatment-Refractory Anorexia Nervosa Favorably Responded to Electroconvulsive Therapy. *The journal of ECT*, 35(3), 217-218.
- Nitsche, M. A. (2015). Present and future clinical applications of tDCS. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 8(2), 316.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527(3), 633-639.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899-1901.
- Novak, T., Horacek, J., Mohr, P., Kopecek, M., Skrdlantova, L., Klirova, M., ... & Hoschl, C. (2006). The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia: negative results. *Neuroendocrinology Letters*, 27(1-2), 209-213.
- Novák, M. T. (2009). Zobrazovací metody v psychiatrické praxi. *Psychiatrie pro praxi*, 10(1), 24-28.
- Olmsted, M. P., MacDonald, D. E., McFarlane, T., Trottier, K., & Colton, P. (2015). Predictors of rapid relapse in bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 48(3), 337-340.

- Oterdoom, D. M., Lok, R., van Beek, A. P., den Dunnen, W. F., Emous, M., van Dijk, J. M. C., & van Dijk, G. (2020). Deep Brain Stimulation in the Nucleus Accumbens for Binge Eating Disorder: a Study in Rats. *Obesity surgery*, *30*, 4145-4148.
- Pacilio, R. M., Livingston, R. K., & Gordon, M. R. (2019). The use of electroconvulsive therapy in eating disorders: A systematic literature review and case report. *The journal of ECT*, *35*
- Papežová, H., Yamamoto, A., & Uher, R. (2005). Elevated pain threshold in eating disorders: physiological and psychological factors. *Journal of psychiatric research*, *39*(4), 431-438.
- Papežová, H. (ed.) (2010). *Spektrum poruch příjmu potravy: interdisciplinární přístup*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2425-6.
- Papežová, H. (2018). *Anorexie, bulimie a psychogenní přejídání: interdisciplinární a transdiagnostický pohled*. Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-4904-7.
- Parry-Jones, B., & Parry-Jones, W. L. (1992). Pica: symptom or eating disorder? A historical assessment. *The British Journal of Psychiatry*, *160*(3), 341-354.
- Philip, N. S., Nelson, B. G., Frohlich, F., Lim, K.O., Widge, A. S., & Carpenter, L. L. (2017). Low-intensity transcranial current stimulation in psychiatry. *American journal of psychiatry*, *174*(7), 628-639.
- Pires Baczynski, T., Hanna de Aquino Chaim, C., Palazzo Nazar, B., Giovanni Carta, M., Arias-Carrión, O., Cardoso Silva, A., ... & Egidio Nardi, A. (2014). High-frequency rTMS to treat refractory binge eating disorder and comorbid depression: a case report. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, *13*(5), 771-775.
- Platz, T. (Ed.). (2015). *Therapeutic RTMS in Neurology: Principles, Evidence, and Practice Recommendations*. Berlin: Springer. ISBN 978-3319257198.
- Polanía, R., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*, *32*(8), 1236-1249.
- Pollak, P. (2013). Deep brain stimulation for Parkinson's disease—patient selection. *Handbook of clinical neurology*, *116*, 97-105.
- Post, R. M., Kimbrell, T. A, McCann, U. D., Dunn, R. T., Osuch, E. A., Speer, A. M., & Weiss, S. R. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *The journal of ECT*, *15*(1), 39–59.
- Poutanen, O., Huuhka, K., & Perko, K. (2009). Severe anorexia nervosa, co-occurring major depressive disorder and electroconvulsive therapy as maintenance treatment: a case report. *Cases journal*, *2*(1), 1-4.



Příkryl, R., Ustohal, L., Kašpárek, T., Kučerová, H., Skotáková, S., & Češková, E. (2007). Augmentace antipsychotik repetitivní transkraniální magnetickou stimulací vede k ústupu negativních příznaků schizofrenie. *Česká a slovenská Psychiatrie*, (2).

Příkryl, R., & Kašpárek, T. (2010). Hluboká mozková stimulace a její využití v léčbě deprese. *Česká a slovenská psychiatrie*, 106(3), 179-182.

Příkryl, R., & Kučerová, H. (2005). Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(3), 313.

Ptáček, M. (2002). Moudrá moudra: 3855 citátů s chytrým rejstříkem. Praha: Albatros. ISBN 80-00-01113-1.

Pycroft, L., Stein, J., & Aziz, T. (2018). Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments. *Brain and neuroscience advances*, 2, 2398212818816017.

Rapinesi, C., Del Casale, A., Serata, D., Caccia, F., Di Pietro, S., Scatena, P., ... & Girardi, P. (2013). Electroconvulsive therapy in a man with comorbid severe obesity, binge eating disorder, and bipolar disorder. *The journal of ECT*, 29(2), 142-144.

Raymond, N. C., Faris, P. L., Thuras, P. D., Eiken, B., Howard, L. A., Hofbauer, R. D., Eckert, E.D. (1999b). Elevated pain threshold in anorexia nervosa subjects. *Biological Psychiatry*, 45, 1389–92.

Reel, J. J., Petrie, T. A., SooHoo, S., & Anderson, C. M. (2013). Weight pressures in sport: Examining the factor structure and incremental validity of the weight pressures in sport—Females. *Eating behaviors*, 14(2), 137-144.

Resmark, G., Herpertz, S., Herpertz-Dahlmann, B., & Zeeck, A. (2019). Treatment of anorexia nervosa—new evidence-based guidelines. *Journal of clinical medicine*, 8(2), 153.

Ridding, M. C., & Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7), 559-567.

Rief, W., Avorn, J., & Barsky, A. J. (2006). Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Archives of internal medicine*, 166(2), 155-160.

Rosenquist, P. B. (2018). When all else fails: the use of electroconvulsive therapy for conditions other than major depressive episode. *The Psychiatric clinics of North America*, 41, 355–371.

Rosenzweig, P., Brohier, S., & Zipfel, A. (1993). The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 54(5), 578-583.

Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Anorexia Nervosa. (2004). Australian and New Zealand clinical practice

guidelines for the treatment of anorexia nervosa. *The Australian and New Zealand journal psychiatry*, 38, 659–670.

Russo, C., Souza Carneiro, M. I., Bolognini, N., & Fregni, F. (2017). Safety review of transcranial direct current stimulation in stroke. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 20(3), 215-222.

Sağlam, T., Aksoy Poyraz, C., Poyraz, B. Ç., & Tosun, M. (2018). Successful use of electroconvulsive therapy in a patient with anorexia nervosa and severe acute-onset obsessive–compulsive disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 51(8), 1026-1028.

Seifertová, D. Elektrokonvulzivní terapie. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C (ed.). Postupy v léčbě psychických poruch. Praha Academia Medica Pragensis 2008: 552–558. 9(3): 156–157.

Sem-Jacobsen, C. W. (1966). Depth-electrographic observations related to Parkinson's disease. Recording and electrical stimulation in the area around the third ventricle. *Journal of neurosurgery*, 24(1), 388-402.

Shealy, C. N., Mortimer, J. T., & Reswick, J. B. (1967). Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesthesia & Analgesia*, 46(4), 489-491.

Shilton, T., Enoch-Levy, A., Giron, Y., Yaroslavsky, A., Amiaz, R., Gothelf, D., ... & Stein, D. (2020). A retrospective case series of electroconvulsive therapy in the management of comorbid depression and anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 53(2), 210-218.

Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2010). 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. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(7), 873-84.

Sreeraj, V. S., Masali, M., Shivakumar, V., Bose, A., & Venkatasubramanian, G. (2018). Clinical utility of add-on transcranial direct current stimulation for binge eating disorder with obesity in schizophrenia. *Indian journal of psychological medicine*, 40(5), 487-490.

Smink, F. R., Van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current psychiatry reports*, 14(4), 406-414.

Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Marks, M., & Lee, A. J. (1947). Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*, 106(2754), 349-350.

Spiegel, E. A., Wycis, H. T., & Freed, H. (1952). Stereoencephalotomy: thalamotomy and related procedures. *Journal of the American Medical Association*, 148(6), 446-451.

Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37-53.

- Steinhausen, H.-Ch. (2002). The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Journal of clinical psychiatry*, 159, 1284–1293.
- Stice, E., & Shaw, H. E. (2002). Role of body dissatisfaction in the onset and maintenance of eating pathology: A synthesis of research findings. *Journal of psychosomatic research*, 53(5), 985-993.
- Strumila, R., Thiebaut, S., Jaussent, I., Seneque, M., Attal, J., Courtet, P., & Guillaume, S. (2019). Safety and efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of Anorexia Nervosa. The open-label STAR study. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 12(5), 1325-1327.
- Sudi, K., Öttl, K., Payerl, D., Baumgartl, P., Tauschmann, K., & Müller, W. (2004). Anorexia athletica. *Nutrition*, 20(7-8), 657-661.
- Sutoh, C., Koga, Y., Kimura, H., Kanahara, N., Numata, N., Hirano, Y., ... & Shimizu, E. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation changes cerebral oxygenation on the left dorsolateral prefrontal cortex in bulimia nervosa: A near-infrared spectroscopy pilot study. *European Eating Disorders Review*, 24(1), 83-88.
- Tchanturia, K., Davies, H., Roberts, M., Harrison, A., Nakazato, M., Schmidt, U., ... & Morris, R. (2012). Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PloS one*, 7(1), e28331.
- Tortella, G., Casati, R., Aparicio, L. V., Mantovani, A., Senço, N., D'Urso, G., ... & Brunoni, A. R. (2015). Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World journal of psychiatry*, 5(1), 88.
- Tronnier, V. M., Rasche, D., Thorns, V., Alvarez-Fischer, D., Münte, T. F., & Zurowski, B. (2018). Massive weight loss following deep brain stimulation of the nucleus accumbens in a depressed woman. *Neurocase*, 24(1), 49-53.
- Trygg J, Holmes E, Lundstedt T. Chemometrics in metabonomics. *J Proteome Res*. 2007 Feb;6(2):469-79. doi: 10.1021/pr060594q.
- Trygg J, Wold S. Orthogonal projections to latent structures (O-PLS). *Journal of Chemometrics: A Journal of the Chemometrics Society*, 2002, 16(3), 119-128.  
DOI: [10.1002/cem.695](https://doi.org/10.1002/cem.695)
- Tuček, J. (2002). Transkraniální magnetická stimulace a její možnosti v psychiatrii. *Psychiatrie pro praxi*, 3(3), 121-123.
- Uher, R., & Papezova, H. (2001). Structural and Functional Abnormalities of the Brain in Subjects Suffering from Eating Disorders. *Česká a slovenská psychiatrie*, 97(1), 27-30.
- Uher, R., Murphy, T., Brammer, M. J., Dalgleish, T., Phillips, M. L., Ng, V. W., ... & Treasure, J. (2004). Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1238-1246.

Uher, R., Yoganathan, D., Mogg, A., Eranti, S. V., Treasure, J., Campbell, I. C., ... & Schmidt, U. (2005). Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biological psychiatry*, 58(10), 840-842.

Urgošík, D., Jech, R., & Růžička, E. (2011). Hluboká mozková stimulace u nemocných s extrapyramidovými poruchami pohybu–stereotaktická procedura a intraoperační nálezy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 74(107), 2.

Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. *Mezinárodní klasifikace nemocí: mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů ve znění desáté decennální revize MKN-10*. 2. vyd. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992.

Ustohal, M. B. L. (2010). Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese. *Psychiatria pre praxi*, 11(5-6), 173-177.

Van den Eynde, F., Claudino, A. M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W., ... & Schmidt, U. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biological psychiatry*, 67(8), 793-795.

Van den Eynde, F., Broadbent, H., Guillaume, S., Claudino, A., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2012). Handedness, repetitive transcranial magnetic stimulation and bulimic disorders. *European Psychiatry*, 27(4), 290-293.

Van den Eynde, F., Guillaume, S., Broadbent, H., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study. *European Psychiatry*, 28(2), 98-101.

Van Kuyck, K., Gérard, N., Van Laere, K., Casteels, C., Pieters, G., Gabriëls, L., & Nuttin, B. (2009). Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: evidence from functional neuroimaging studies. *Journal of psychiatric research*, 43(14), 1133-1145.

Villalba Martínez, G., Justicia, A., Salgado, P., Ginés, J. M., Guardiola, R., Cedrón, C., ... & Pérez, V. (2020). A Randomized Trial of Deep Brain Stimulation to the Subcallosal Cingulate and Nucleus Accumbens in Patients with Treatment-Refractory, Chronic, and Severe Anorexia Nervosa: Initial Results at 6 Months of Follow Up. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1946.

Volkman, J., Herzog, J., Kopper, F., & Deuschl, G. (2002). Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Movement disorders*, 3, S181-183.

Wade, T. D., Bulik, C. M., Neale, M., & Kendler, K. S. (2000). Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. *American Journal of psychiatry*, 157(3), 469-471.

Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *Annual review of biomedical engineering*, 9, 527-565.

Wall, J. H. (1959). Diagnosis, treatment and results in anorexia nervosa. *American journal of Psychiatry*, 115(11), 997-1001.

- Walpoth, M., Hoertnagl, C., Mangweth-Matzek, B., Kemmler, G., Hinterhölzl, J., Conca, A., & Hausmann, A. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: preliminary results of a single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychotherapy and psychosomatics*, *77*(1), 57-60.
- Wang, J., Chang, C., Geng, N., Wang, X., & Gao, G. (2013). Treatment of intractable anorexia nervosa with inactivation of the nucleus accumbens using stereotactic surgery. *Stereotactic and functional neurosurgery*, *91*(6), 364-372.
- Ward, A., Campbell, I. C., Brown, N., & Treasure, J. (2003). Anorexia nervosa subtypes: differences in recovery. *Journal of Nervous and Mental disease*, *191*, 197-201.
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop in the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *108*, 1-16.
- Watson, H. J., & Bulik, C. M. (2013). Update on the treatment of anorexia nervosa: review of clinical trials, practice guidelines and emerging interventions. *Psychological medicine*, *43*(12), 2477.
- Watson, H. J., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., Hübel, C., Coleman, J. R., Gaspar, H. A., ... & Slagboom, P. E. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature genetics*, *51*(8), 1207-1214.
- Westmoreland, P., & Mehler, P. S. (2020). Eating Disorders and Palliative Care. *Tipping the Scales: Ethical and Legal Dilemmas in Managing Severe Eating Disorders*, 153.
- Whiting, D. M., Tomycz, N. D., Bailes, J., De Jonge, L., Lecoultre, V., Wilent, B., ... & Oh, M. Y. (2013). Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *Journal of neurosurgery*, *119*(1), 56-63.
- Wierenga, C. E., Ely, A., Bischoff-Grethe, A., Bailer, U. F., Simmons, A. N., & Kaye, W. H. (2014). Are extremes of consumption in eating disorders related to an altered balance between reward and inhibition?. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*, 410.
- Williams, J. A., Imamura, M., & Fregni, F. (2009). Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *Journal of rehabilitation medicine*, *41*(5), 305-311.
- Woodside, D. B., Colton, P., Lam, E., Dunlop, K., Rzeszutek, J., & Downar, J. (2017). Dorsomedial prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of posttraumatic stress disorder in eating disorders: An open-label case series. *International Journal of Eating Disorders*, *50*(10), 1231-1234.
- Wolz, I., Sauvaget, A., Granero, R., Mestre-Bach, G., Baño, M., Martín-Romera, V., ... & Fernández-Aranda, F. (2017). Subjective craving and event-related brain response to

olfactory and visual chocolate cues in binge-eating and healthy individuals. *Scientific Reports*, 7, 41736.

Wu, H., Van Dyck-Lippens, P. J., Santegoeds, R., van Kuyck, K., Gabriëls, L., Lin, G., ... & Nuttin, B. (2013). Deep-brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurgery*, 80(3-4), S29-e1.

Yasuhara, D., Naruo, T., Taguchi, S., Umekita, Y., Yoshida, H., & Nozoe, S. (2005). „End-stage kidney“ in longstanding bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 38(4), 380–382.

Zhang, X., Liu, K., Sun, J., & Zheng, Z. (2010). Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment for major depression during pregnancy. *Archives of women's mental health*, 13(4), 369-370.

Zhang, H. W., Li, D. Y., Zhao, J., Guan, Y. H., Sun, B. M., & Zuo, C. T. (2013). Metabolic imaging of deep brain stimulation in anorexia nervosa: a 18F-FDG PET/CT study. *Clinical nuclear medicine*, 38(12), 943-948.

Zwaan, M. de, Biener D, Schneider C, Stacher G. (1996b). Relationship between thresholds to thermally and to mechanically induced pain in patients with eating disorders and healthy subjects. *Pain*, 67, 511–512.

Zwanzger, P., Ella, R., Keck, M. E., Rupprecht, R., & Padberg, F. (2002). Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biological Psychiatry*, 51(7), 602-603.

### **Zdroje obrázků:**

George, M. S. & Aston-Jones, G. (2010) Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 301-316.

Rodríguez, C. G. (2020). TFG: Design and implementation of algorithm for deep brain stimulation devices. In: B105 Lab: failure is not an option [online]. [cit. 2021-03-31]. Dostupné z: <http://elb105.com/tfg-design-and-implementation-of-algorithm-for-deep-brain-stimulation-devices/>

Total tDCS, © 2021. tDCS Electrode Placement Montage Guide. In: *Total tDCS: electrode placement montage guide* [online]. [cit. 2021-03-31]. Dostupné z: <https://totaltdcs.com>

Yamamoto, A., Bulant, J., Boček, V. & Papezova, H. (2017). Dissatisfaction with own body makes patients with eating disorders more sensitive to pain. *Journal of Pain Research*. Volume 10. 1667-1675. 10.2147/JPR.S133425.

## Seznam příloh

### Příloha 1: Zungova sebeposuzovací stupnice deprese (verze pro muže)

Instrukce pro vyplnění: Pro každou položku zaškrtněte ve sloupcích ten, který nejlépe vyjadřuje, jak jste se cítil(a) v průběhu posledního týdne.

Zaznamenejte, prosím, odpověď na každou z dvaceti položek	Nikdy / zřídka	Někdy	Dosti často	Velmi často nebo stále
1. Jsem smutný, skleslý a zkroušený.				
2. Ráno se cítím nejlépe.				
3. Jsou chvíle, kdy je mi do pláče.				
4. V noci mám potíže se spaním.				
5. Jím stejné množství jídla jako dříve.				
6. Sexuální život a myšlenky na něj mi stále činí potěšení.				
7. Všiml jsem si, že ubývám na váze.				
8. Mám potíže se zácpou.				
9. Srdce mi buší rychleji než obvykle.				
10. Unavím se i bez příčiny.				
11. Mám v hlavě jasno jako obvykle.				
12. Snadno zvládnou totéž co dřív.				
13. Cítím nepokoj a nevydržím v klidu.				
14. Jsem plný naděje do budoucna.				
15. Jsem podrážděný více než obvykle.				
16. Snadno se rozhoduji.				
17. Cítím, že jsem užitečný a potřebný.				
18. Žiji plným životem.				
19. Cítím, že by pro ostatní bylo lépe, kdybych zemřel.				
20. Těší mě stejné věci co dříve.				

**Jméno:**

**Věk:**

**Datum:**

**Hrubý skór:**

**SDS index:**

Zpracováno podle W.W.K. Zung, 1965,1974,1989,1991

**Příloha 2: Dotazník EDE-Q** (v našem případě bylo období 28 dnů nahrazeno 14 dny)

Vážená paní / slečno.

Děkujeme za Vaši ochotu vyplnit tento dotazník. Týká se problémů, se kterými možná přicházíte Vy a jiné ženy s podobnými potížemi, a má dvě části: První část se týká posledních 28 dnů, zatímco druhá část se dotazuje na delší minulost. Jsme si vědomi, že mnoho otázek se týká Vašich osobních záležitostí a uděláme všechno proto, aby zůstaly zachovány v anonymitě.

Tento list s Vaším jménem bude proto uchováván odděleně od ostatních. **To, co vyplníte, nebude přístupné ošetřujícímu personálu a nijak neovlivní způsob, jakým budete léčena.** Dotazníky budou vyhodnoceny nezávisle výzkumným týmem a poslouží k ohodnocení a zlepšení služeb, které na našich odděleních poskytujeme. **Odpovězte proto, prosím, pravdivě na všechny otázky.** Také Vás prosíme, abyste uvedla svoji adresu, kde Vás můžeme v budoucnosti kontaktovat abychom zjistili, zda Vám léčba pomohla v delším časovém horizontu.

**Část I: Následující otázky se týkají pouze předchozích čtyř týdnů (28 dní). Každou otázku si, prosím, pozorně přečtete. Odpovězte, prosím, na všechny otázky. Děkujeme.**

**Otázky 1-12: Prosím, zakroužkujte vpravo náležitou číslici. Nezapomeňte, že se otázky týkají pouze předchozích čtyř týdnů (28 dní).**

**Otázky 13-18: Vyplňte, prosím, do mezery vpravo náležitou číslici. Nezapomeňte, že se otázky týkají pouze předchozích čtyř týdnů (28 dní).**

**Otázky 19-28 Prosím, zakroužkujte vpravo náležitou číslici. Pozor: Výraz „záchvaty přejídání“ znamená jedení takového množství jídla, které by ostatní pokládali za daných okolností za neobvykle velké, doprovázené pocitem, že jste nad jídlem ztratila kontrolu. Nezapomeňte, že se otázky týkají pouze předchozích čtyř týdnů (28 dní).**



**Otázky 1-12: Prosím, zakroužkujte vpravo náležitou číslici. Nezapomeňte, že se otázky týkají pouze předchozích čtyř týdnů (28 dní).**

V kolika z posledních 28 dnů se stalo, že ... ?	Nikdy	1-5 dnů	6-12 dnů	13-15 dnů	16-22 dnů	23-27 dnů	Každý den
1. <u>Snažila jste se</u> záměrně omezit množství jídla, které jíte, abyste ovlivnila svou váhu nebo postavu (ať už se Vám to dařilo nebo ne)?	0	1	2	3	4	5	6
2. Delší dobu (alespoň 8 hodin za dobu, kdy jste byla vzhůru) jste vůbec nic nejedla, abyste ovlivnila svou váhu nebo postavu.	0	1	2	3	4	5	6
3. <u>Snažila jste se</u> ze své stravy vyloučit některá jídla, které máte ráda, abyste ovlivnila svou váhu nebo postavu (ať už se Vám to podařilo nebo ne)?	0	1	2	3	4	5	6
4. <u>Snažila jste se</u> v jídle dodržovat určitá pravidla (například: nepřekročit určité množství kalorií/kJ), abyste ovlivnila svou váhu nebo postavu (ať už se Vám to podařilo nebo ne)?	0	1	2	3	4	5	6
5. Velice jste si přála mít prázdný žaludek, abyste ovlivnila svou postavu nebo váhu?	0	1	2	3	4	5	6
6. Velice jste si přála, aby Vaše břicho bylo <u>úplně ploché</u> ?	0	1	2	3	4	5	6
7. Zaměstnávaly Vás myšlenky na <u>jídlo, jedení nebo na kalorie</u> natolik, že jste se nemohla soustředit na činnosti, které Vás zajímají (například práci, rozhovor nebo čtení)?	0	1	2	3	4	5	6
8. Zaměstnávaly Vás myšlenky na Vaši <u>postavu nebo tělesnou hmotnost</u> natolik, že jste se nemohla soustředit na činnosti, které Vás zajímají (například práci, rozhovor nebo čtení)?	0	1	2	3	4	5	6
9. Intenzivně jste se obávala, že ztratíte kontrolu nad jídlem?	0	1	2	3	4	5	6
10. Intenzivně jste se obávala, že byste mohla přibrat na váze?	0	1	2	3	4	5	6
11. Pripadala jste si tlustá?	0	1	2	3	4	5	6
12. Velice jste si přála zhubnout?	0	1	2	3	4	5	6

**Otázky 13-18: Vyplňte, prosím, do mezery vpravo náležitou číslici. Nezapomeňte, že se otázky týkají pouze předchozích čtyř týdnů (28 dní).**

**Během posledních čtyř týdnů (28 dnů)**

13. Kolikrát se Vám za posledních 28 dní stalo, že jste snědla takové množství jídla, které by jiní lidé za daných okolností považovali za neobvykle velké? .....
14. ... Při kolika z těchto příležitostí jste cítila, že jste nad jídlem ztratila kontrolu (ve chvíli, kdy jste jedla)? .....
15. ... V kolika dnech z posledních 28 **DNÍ** jste se takto přejedla (tj. snědla jste neobvykle velké množství jídla a měla pocit, že jste nad jídlem ztratila kontrolu)? .....
16. Kolikrát za posledních 28 dní jste si přivodila zvracení za účelem kontroly tělesné hmotnosti a postavy? .....
17. Kolikrát za posledních 28 dní jste si vzala projímadlo jako prostředek ke kontrole tělesné hmotnosti a postavy? .....
18. Kolikrát jste za posledních 28 dní „nutkavě“ cvičila za účelem kontroly tělesné hmotnosti a postavy nebo abyste spálila kalorie? .....

**Otázky 19-28 Prosím, zakroužkujte vpravo náležitou číslici. Pozor: Výraz „záchvaty přejídání“ znamená jedení takového množství jídla, které by ostatní pokládali za daných okolností za neobvykle velké, doprovázené pocitem, že jste nad jídlem ztratila kontrolu. Nezapomeňte, že se otázky týkají pouze předchozích čtyř týdnů (28 dní).**

- |  | Nikdy | 1-5<br>dnů | 6-12<br>dnů                          | 13-15<br>dnů             | 16-22<br>dnů                         | 23-27<br>dnů | Každý<br>den |
|--|-------|------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------|
| 19. V kolika dnech z posledních 28 dnů jste jedla potají? (Mimo záchvaty přejídání.)   | 0     | 1          | 2                                    | 3                        | 4                                    | 5            | 6            |
|  | Nikdy | Několikrát | Méně než<br>v<br>polovině<br>případů | V<br>polovině<br>případů | Více než<br>v<br>polovině<br>případů | Většinou     | Pokaždé      |
| 20. Jak často se Vám při jídle stalo, že jste cítila vinu (pocit, že jste udělala něco špatného) za následky, které to bude mít pro Vaši postavu nebo váhu? (Mimo záchvaty přejídání.) | 0     | 1          | 2                                    | 3                        | 4                                    | 5            | 6            |

	Vůbec ne		Málo		Mírně		Výrazně
21. Nakolik Vás během posledních 28 dnů znepokojovalo, že by Vás ostatní viděli jíst? (Mimo záchvaty přejídání)	0	1	2	3	4	5	6
22. Měla Vaše <u>tělesná hmotnost</u> vliv na to, jak sama sebe vnímáte a hodnotíte?	0	1	2	3	4	5	6
23. Měla Vaše <u>postava</u> vliv na to, jak sama sebe vnímáte a hodnotíte?	0	1	2	3	4	5	6
24. Do jaké míry by Vás znepokojilo, kdybyste se měla vážit jednou týdně (ne víckrát, ne méněkrát) po následující čtyři týdny?	0	1	2	3	4	5	6
25. Nakolik jste byla <u>ne</u> spokojená se svou <u>váhou</u> ?	0	1	2	3	4	5	6
26. Nakolik jste byla <u>ne</u> spokojená se svou <u>postavou</u> ?	0	1	2	3	4	5	6
27. Nakolik Vás znepokojovalo, když jste viděla vlastní tělo (například jste viděla svoji postavu v zrcadle, odraz ve výloze, nebo při převlékání, při koupání nebo ve sprše?)	0	1	2	3	4	5	6
28. Nakolik Vás znepokojovalo, že by někdo jiný viděl Vaše tělo (například ve veřejných šatnách, na plovárně nebo v přiléhavých šatech)?	0	1	2	3	4	5	6

Vynechala Vám během posledních tří měsíců menstruace? .....

Pokud ano, kolikrát? .....

Užívala jste hormonální antikoncepci? .....

**Část II: Tato část dotazníku se týká Vaší minulosti. Pokud je obtížné si na něco přesně vzpomenout, vyplňte, prosím, Váš nejlepší odhad.**

Kdy jste dorostla svojí současné výšky? Ve věku ..... let.

Jaká byla Vaše nevyšší tělesná hmotnost od doby kdy jste dorostla své současné výšky do Vašich 18 let? ..... kg Ve věku ..... let.

Jaká byla Vaše nejnižší tělesná hmotnost od doby kdy jste dorostla své současné výšky do Vašich 18 let? ..... kg Ve věku ..... let.

Jaká byla Vaše nevyšší tělesná hmotnost od Vašich 18 let do současnosti? ..... kg Ve věku ..... let.

Jaká byla Vaše nejnižší tělesná hmotnost od Vašich 18 let do současnosti? ..... kg Ve věku ..... let.

Kdy jste začala poprvé menstruovat (dostala první měsíčky)? Ve věku ..... let. / NIKDY.

Kdy jste začala poprvé menstruovat pravidelně (3x za přibližně 3 měsíce)?

Ve věku ..... let. / NIKDY.

Stalo se Vám od té doby, že jste alespoň 3 měsíce neměla menstruaci? **ANO / NE**

*rok / měsíc                      rok / měsíc*

POKUD ANO, kdy to bylo poprvé? od ..... do .....

... a kdy ještě? od ..... do .....

od ..... do .....

od ..... do .....

Brala jste hormonální antikoncepci?

ANO / NE

POKUD ANO, kdy?

od ..... do .....

od ..... do .....

od ..... do .....

Držela jste někdy dietu za účelem snížení nebo udržení Vaší tělesné hmotnosti?

ANO / NE

*rok / měsíc*

*rok / měsíc*

POKUD ANO,

kdy jste takovou dietu držela poprvé?

od ..... do .....

... a kdy ještě?

od ..... do .....

od ..... do .....

.... a kdy naposled?

od ..... do .....

Stalo se Vám někdy, že jste najednou snědla takové množství jídla, které by ostatní lidé v takové situaci považovali za neobvykle velké, a měla jste při tom pocit, že jste ztratila nad jídlem kontrolu?

ANO / NE

POKUD ANO,

kdy se to stalo poprvé?

rok: ..... měsíc: ....

kdy jste se poprvé začala takto přejídat alespoň dvakrát týdně?

rok: ..... měsíc:.... / NIKDY

kdy jste se takto přejídala nejčastěji?

od..... do..... ..... krát za měsíc

.... a kdy naposled?

rok: ..... měsíc: .....

Cvičila jste někdy intenzivně za účelem kontroly Vaší tělesné váhy nebo postavy?

ANO / NE

POKUD ANO,

kdy se to stalo poprvé?

rok: ..... měsíc: ....

kdy jste poprvé začala cvičit alespoň 5 hodin týdně?  
/NIKDY

rok: ..... měsíc:.... / NIKDY

kdy jste takto cvičila nejčastěji?

od..... do..... . ... hodin za týden.

a kdy naposled?

rok:..... měsíc:..... ... hodin za týden.

Způsobovala jste si někdy zvracení za účelem kontroly Vaší tělesné váhy nebo postavy?

ANO / NE

POKUD ANO,

kdy se to stalo poprvé? rok: ..... měsíc: .....

kdy jste poprvé začala zvracet alespoň dvakrát týdně? rok: ..... měsíc: ..... / NIKDY

kdy jste takto zvracela nejčastěji? od..... do..... .... krát za měsíc

....a kdy naposled? rok: ..... měsíc: ..... .... krát za měsíc

Brala jste si někdy léky za účelem kontroly Vaší tělesné váhy nebo postavy?

ANO / NE

PROJÍMADLA / DIURETIKA / JINÉ .....

POKUD ANO,

kdy se to stalo poprvé? rok: ..... měsíc: .....

kdy jste je poprvé začala brát alespoň dvakrát týdně? rok: ..... měsíc: ..... / NIKDY

kdy jste tyto léky brala nejčastěji? od..... do..... ..... krát za měsíc

... a kdy naposled? rok: ..... měsíc: ..... .... krát za měsíc

Užívala jste někdy alkohol v takové míře, že to narušilo Vaše vztahy k ostatním lidem, pracovní kariéru nebo školní prospěch?

ANO / NE

POKUD ANO,

kdy se to stalo poprvé? rok: ..... měsíc: .....

kdy jste se začala opíjet alespoň dvakrát týdně? rok: ..... měsíc: ..... / NIKDY

kdy jste pila alkohol nejvíce? od..... do..... Množství.... .... krát za týden

....a kdy naposled? rok:..... měsíc:..... ..... krát za týden.

Užívala jste někdy drogy (jiné než alkohol) v takové míře, že to narušilo vaše vztahy k ostatním lidem, pracovní kariéru nebo školní prospěch?

ANO / NE

Jaké ? .....

POKUD ANO,

kdy se to stalo poprvé? rok: ..... měsíc: .....

kdy jste se začala užívat drogu (drogy) alespoň dvakrát týdně? rok:..... měsíc:.... / NIKDY

kdy jste drogu (drogy) užívala nejvíce? od..... do..... Množství.... .... krát za týden

.... a kdy naposled? rok: ..... měsíc: ..... ..... krát za týden

Způsobovala jste si někdy záměrně bolest nebo zranění?

ANO / NE

POKUD ANO, Jak? (Zaškrtněte jednu či více možností.)

Řezáním      Pálením      Uhozením / bitím      Škracením      Pouštěním žilou

Škrábáním      Bodáním      Kousáním      Trháním vlasů

Jinak: .....

Kdy se to stalo poprvé?      rok: .....      měsíc: .....

... a kdy jindy?      od..... do..... krát za měsíc.

a kdy naposled?      od..... do..... krát za měsíc      ....  
rok:.....      měsíc:..... krát za měsíc.

Pokusila jste se někdy o sebevraždu?

ANO / NE

POKUD ANO, kdy?      Rok:.....      měsíc:.....      Způsob: .....

Rok:.....      měsíc:.....      Způsob: .....

Rok:.....      měsíc:.....      Způsob: .....

### Příloha 3: Algoritmus OPLS analýzy

