

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Léčba poruch příjmu potravy pomocí neuromodulačních metod
Treatment of eating disorders through neurostimulation methods

MUDr. Silvie Baumann (rozená Čerešňáková)

2021

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

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

Školící pracoviště: Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN

Školitel: prof. MUDr. Hana Papežová, CSc.

Konzultant: doc. MUDr. Martin Anders, PhD.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Obsah	3
<i>Abstrakt</i>	4
<i>Abstract</i>	5
1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	8
3. Materiál a metodika	9
3.1 Nábór pacientů a charakter studie.....	9
3.2 Nástroje a hodnotící metody.....	9
3.3 Parametry stimulace.....	10
3.4 Sběr a statistické zpracování dat	11
4. Výsledky	12
4.1 Analýza rozptylu (ANOVA).....	12
4.2 OPLS.....	14
5. Diskuse	16
5.1 Zhodnocení výsledků práce	16
5.2 Limity experimentu a návrhy na změnu metodiky.....	16
5.3 Porovnání výsledků experimentu s publikovanou literaturou.....	17
5.4 TDCS jako potenciální nová metoda léčby mentální anorexie?.....	18
6 Závěr	19
7 Použitá literatura	20
Seznam publikací.....	23

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 (ZUNG), 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 symptomatiky 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

1 Úvod

Terapie poruch příjmu potravy (PPP) je velmi aktuální téma, které je výzvou nejen pro psychiatrii či psychologii, 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. Jedná o první randomizovanou dvojitě zaslepenou studii dané problematiky.

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, shrnuje 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 pilotní výsledky u naší první 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 nežijí, ani nejedí tak, aby jim to činilo radost. Kéž bychom jim my, kteří můžeme oboje, dokázali pomoci.

2 Hypotézy a cíle studie

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 sebeuposuzovací 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.

3 Materiál a metodika

3.1 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. Nábor pacientů probíhal přímo na Psychiatrické klinice. 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.

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou klinickou studii. Charakter studie byl experimentální. Pomocí placebové stimulace bylo možné zaslepit účastníky výzkumu i lékařský personál.

3.2 Nástroje a hodnotící metody

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

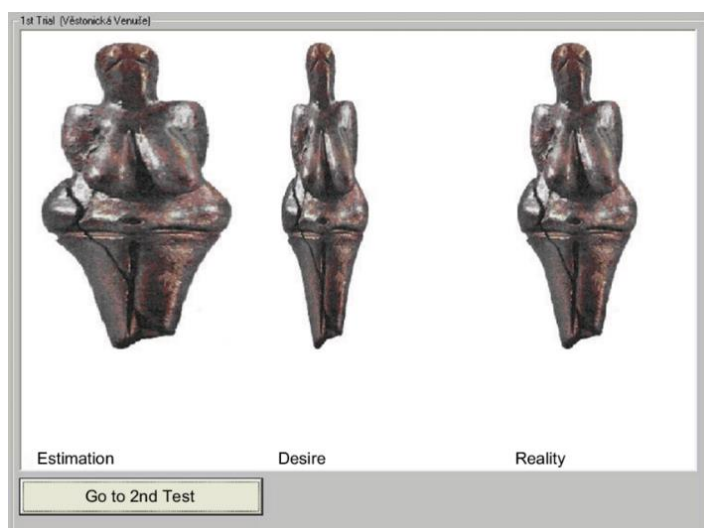
EDE-Q (Eating Disorder Examination Questionnaire) je sebeposuzovací škála používaná ke zmapování postojů a rysů chování souvisejících s PPP. Každá z 28 otázek obsahuje rozpětí 0-6 bodů. Platí, že čím více bodů, tím je psychopatologie závažnější. Pro ilustraci lze uvést např. otázku číslo 22: „*Má vaše 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, na závažnost omezování stravy, vyhýbání se potravinám, dietním pravidlům 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 sebeposuzovací škálu na míru deprese tvoří 20 položková 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 velikosti jeho vlastního těla*“. V posledním kroku pacient opět upravuje zmenšenou či zvětšenou fotografii, tentokrát však do podoby ideální. Třetí hodnotu můžeme nazvat „*přání pacienta*“.



Obrázek 3.1 *Estimation – odhad, desire – přání, reality – reálná velikost (Yamamotová, 2007)*

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.

3.3 Parametry stimulace

Celkově bylo aplikováno 10 stimulací po dobu dvou týdnů. Doba jedné stimulace byla nastavena na 30 minut a její intenzita činila 2 mA. 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.

3.4 Sběr a statistické zpracování dat

Studie měla 4 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 3.1 Fáze výzkumu (vlastní zdroj)

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

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 stimulace. 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).

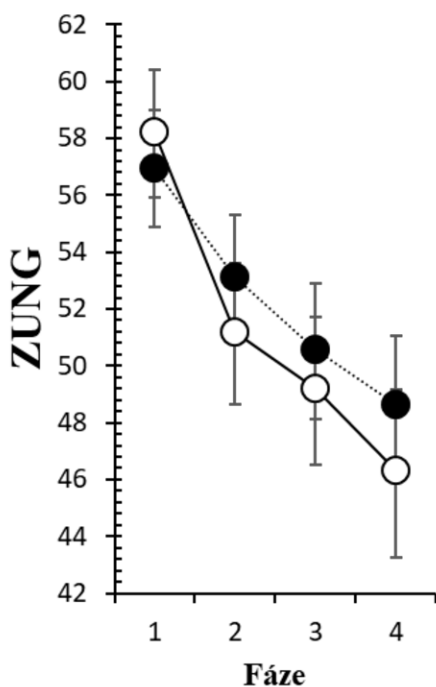
Vícerozměrná regrese s redukcí dimenzionality známá jako ortogonální projekce do latentní struktury (OPLS) složila jako nástroj k hodnocení vztahu mezi sledovanými proměnnými v první fázi studie, jejich změnami ve druhé fázi studie a účinku stimulace (Trygg et al., 2007; Trygg & Wold, 2002; Madsen et al., 2010; Czech et al., 2012). Model OPLS je schopen vyrovnat se s problémem silné multikolilnearity 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, že subjekt byl na placebo (logaritmus pravděpodobnostního poměru, LLR), zvolen jako jediná závislá proměnná.

4 Výsledky

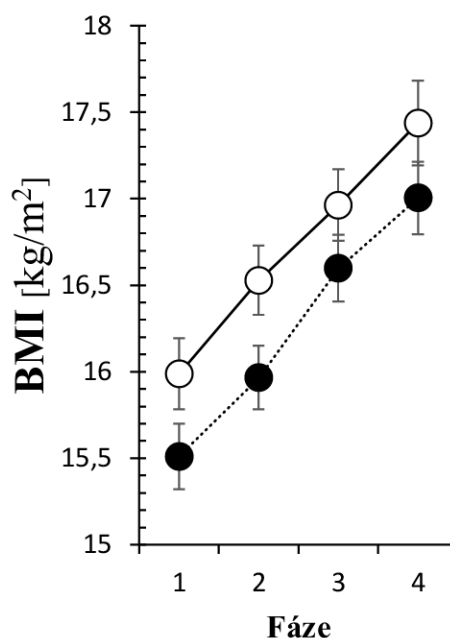
4.1 Analýza rozptylu (ANOVA)

Vzhledem k tomu, že interakce Stimulace x Fáze (rozdíl mezi profily aktivní a placebo skupiny) nedosáhla významnosti ($p < 0,05$) pro žádný ze zkoumaných parametrů, nelze odmítnout nulovou hypotézu, že stimulace neovlivňuje profily zkoumaných proměnných. V grafech 4.1-7 jsou zobrazeny výsledky jednotlivých parametrů.

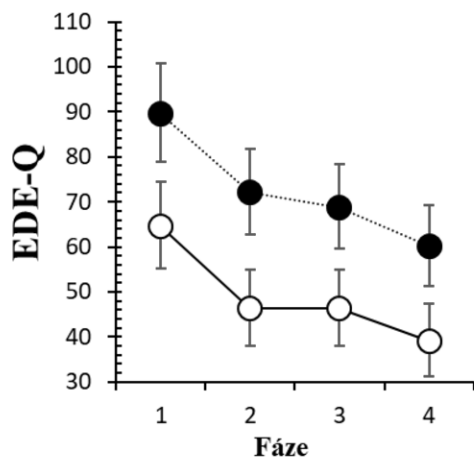
Graf 4.1-7 ANOVA u sledovaných parametrů, černé body – aktivní tDCS, bílé body – placebo (vlastní zdroj)



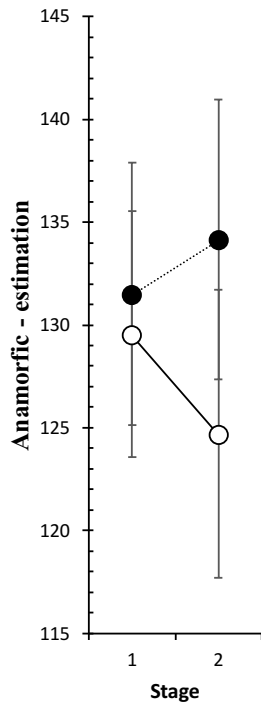
Stimulace \times Fáze: $F=0,8$;
 $p=0,479$; $\eta^2=0,00709$



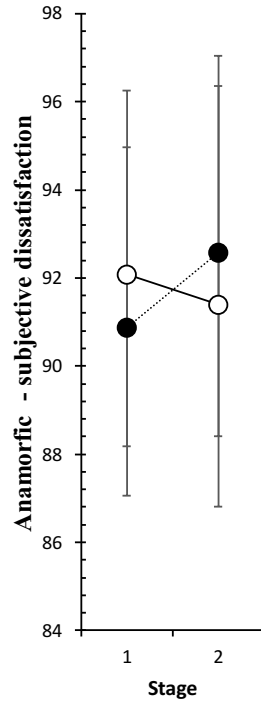
Stimulace \times Fáze: $F=0,4$;
 $p=0,723$; $\eta^2=0,000412$



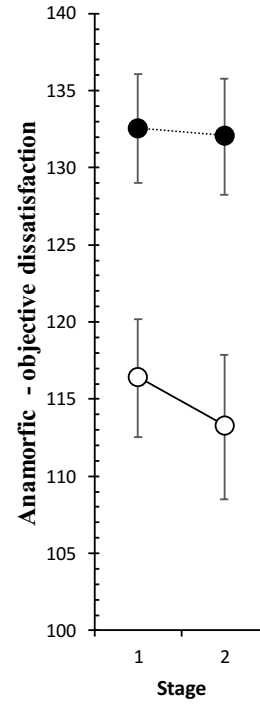
Stimulace \times Fáze: $F=0,1$;
 $p=0,981$; $\eta^2=0,000322$



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



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



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

4.2 OPLS

V tabulce 4.1 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 (Δ = 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 4.1 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 4.1 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	
		Komponentní váhy	t-statistiky	R^a	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 *
	Δ EDE-Q, 21	0,123	2,33	0,245 *	0,078	2,26 *
	Δ EDE-Q, 28	0,255	1,72	0,506	0,094	3,36 **
	Δ ZUNG, celkově	0,398	9,56	0,792 **	0,148	5,94 **
	Δ ZUNG, 5	0,287	3,76	0,571 **	0,120	3,70 **
	Δ ZUNG, 11	0,381	4,89	0,758 **	0,136	3,76 **
	Δ ZUNG, 12	0,355	5,78	0,706 **	0,133	5,06 **
	Δ ZUNG, 20	0,350	8,25	0,696 **	0,149	5,91 **
(matice Y)	Stimulace (LLR)	1,000	9,12	0,844 **		
Vysvětlená variabilita		71,2 % (63,6 % po cross-validaci)				
^a R^a ...Komponentní váhy vyjádřené jako korelační koeficienty s prediktivní komponentou; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; Δ symbolizuje pointervenční změny (fáze 2 - fáze 1); Sensitivita (95 % CI) = 0,938 (0,717; 0,989); Specifická (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.						

Tabulka 4.2 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 více pacientů užívalo mirtazapin a obecně některá antidepresiva ($p < 0,05$).

Tabulka 4.2 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 ^a	Regressní 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 **			
Vysvětlená variabilita		84,7 % (65,7 % po cross-validaci)					
^a 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 omezování 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/ý; 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							

5. Diskuse

5.1 Zhodnocení výsledků práce

Na základě dostupných studií jsme předpokládali, že po stimulacích bude v aktivní skupině významný posun ve vnímání vlastního těla, nárůstu váhy, snížení jídelní patologie a prahu bolesti. V programu Anamorfic se nepotvrdily očekávané změny, byl patrný jen trend k reálnějšímu vnímání vlastního těla u stimulovaných, ne však ve významném rozdílu v porovnání s placebem. U prahu bolesti většina pacientů skórovala maximální a minimální hodnoty. Získané výsledky nebylo možné porovnat. TDCS je dle dostupné literatury efektivní v léčbě deprese (Jog et al., 2019). Srovnání první a druhé kontroly ukázalo významný pokles celkového skóre a také v otázkách 5, 10, 11 a 20 v Zungově sebeposuzovací škále deprese u placebové skupiny. Podobně tomu bylo u otázky 10 a 16 v rozdílu první a čtvrté kontroly. Jedno z možných vysvětlení je samotný fakt, že již vstupní hodnoty deprese u placebové skupiny byly výrazně vyšší, proto tato část pacientů užívala větší množství antidepressiv, zvláště pak mirtazapinu. BMI stoupl v obou skupinách bez statisticky významného rozdílu.

5.2 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 věnujícím se léčbě AN pomocí tDCS účastnilo našeho výzkumu nejvíce pacientů (43), bylo možné analyzovat výsledky pouze 33 dobrovolníků. Jedná se o hraniční číslo pro statistickou významnost.

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, již někteří ve studii nepokračovali nebo přes opakované apelování nedodali dotazníky a další podklady. O to méně pacientů spolupracovalo i v rámci dalšího 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).

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., 2016 b; 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), my jsme zvolili 10, což zvyšovalo pravděpodobnost dokončení.

Náhodné zařazení pacientů do skupin a s ním spojená odlišnost vstupních hodnot představuje další významný faktor ovlivňující závěrečné výsledky. Dobrovolníci se lišili jak dobou trvání jejich onemocnění, tak váhou, mírou jídelní patologie, užívanou medikací a psychiatrickými komorbiditami. V placebové skupině byly výrazně vyšší vstupní hodnoty v ZUNG, proto v této skupině byla vyšší míra užívaných antidepressiv.

V programu Anamorfic 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 výsledky porovnat, protože přístroj TSA-II má stanovené limity na 50° C a 0° C jako prevenci před termickým poškozením a 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 (tDCS s vysokým rozlišením) nebo geodetický transkraniální elektrický neuromodulační systém (GTEN), které dovoluje zacílit na danou anatomickou strukturu přesněji.

5.3 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 signifikantní 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.

V rámci našeho výzkumu se nejednalo o inovativní postup, nýbrž o snahu porovnat již známý protokol s placebem. Pokud by se v našem souboru nacházeli pouze jedinci s aktivní stimulací, došli bychom ke stejným závěrům jako výše zmíněné studie. Pacienti se zlepšili po stránce váhového přírůstku, nálady i jídelní patologie. Ve srovnání s placebem však tyto výsledky statisticky významné nejsou. Jedním z možných vysvětlení je efekt samotného placeba.

Placebo 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 nejrůznějších studií kvůli nežádoucím účinkům, přestože dostávali placebo (Häuser et al., 2012; Rief et al., 2006). Naším pacientům 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 pacientkám s poruchou příjmu potravy může sehrát léčebnou roli. Dle výsledků předkládaného experimentu je tedy nutno připustit, že efekt placeba se jeví jako velice signifikantní. Pro lepší srovnání by bylo potřeba mít ve studii i třetí skupinu, která by absolvovala pouze běžný program oddělení.

5.4 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 vznikem tohoto onemocnění souvisejí. Ne vždy však můžeme pomocí nejrůznějších intervencí nebo terapie změnit prostředí a životní okolnosti klienta. Neuromodulace samozřejmě nezlepší rodinné nebo sociální zázemí, ale mohla by zlepšit emoční regulaci, snížit nadměrnou kognitivní kontrolu, stabilizovat fórii, případně snížit anxiету. Biologická léčba by mohla pacientům pomoci problémy řešit adaptivněji. 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.

Jak již bylo uvedeno, kromě tDCS by se nabízelo použít HD-tDCS, pomocí které lze konkrétněji zacílit na danou strukturu. V Národním ústavu duševního zdraví probíhají studie s novým neuromodulačním systémem (GTEN), který v sobě spojuje výhody neinvazivních a invazivních stimulačních metod. Jedná se o přístroj složený z 256 elektrod. Vysoký počet elektrod umožní velmi přesné zacílení a modulaci i hlubších mozkových struktur. Dle nastaveného programu umožňuje vysokorozlišovací elektrickou stimulaci střídavým proudem (HD-tACS), stejnosměrným proudem (HD-tDCS) a pulzní elektrickou stimulaci stejnosměrným proudem (tPCS). Zároveň se však stále jedná o neinvazivní proces, proto by GTEN mohl být nadějnou a specifičtější variantou léčby pomocí tDCS.

6 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 řádech týdnů nebo měsíců. Tak 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 takzvaný „udržovací protokol“, tak 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; Knotkova et al., 2017).

Předkládaná randomizovaná dvojitě-zaslepená studie nepotvrdila očekávaný přínos deseti anodálních stimulací na levý DLPFC v léčbě komplexní psychopatologie mentální anorexie. Bylo patrné zlepšení v otázkách 4 (snížení potřeby nadměrné kontroly nad příjmem potravy) a 23 (vliv postavy na sebehodnocení) dotazníku EDE-Q. Tyto faktory jsou důležitým prediktorem dlouhodobé údravy. 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. Nabízelo by se použít HD-tDCS nebo GTEN, pomocí kterých lze na cílovou strukturu mířit konkrétněji.

7 Použitá literatura

- Bedáňová, I. Analýza rozptylu (ANOVA): (testování rozdílů 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>.
- 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.
- Colloca, L., & Barsky, A. J. (2020). Placebo and nocebo effects. *New England Journal of Medicine*, 382(6), 554-561.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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., 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.
- 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.
- Hecht D. Transcranial direct current stimulation in the treatment of anorexia. *Med Hypotheses*. 2010 Jun;74(6):1044-7. doi: 10.1016/j.mehy.2009.12.032.
- Herpertz-Dahlmann, B., Döpfner, 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.

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, Parízek 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

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.

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.

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.

Khedr EM, Elfetoh NA, Ali AM, Noamany M. Anodal transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex improves anorexia nervosa: A pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(6):789-97. doi: 10.3233/RNN-140392.

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.

Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan;128(1):56-92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.

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.

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.

Martens, G., Lejeune, N., O'Brien, A. T., Fregni, F., Martial, C., Wannez, S., ... & Thibaut, A. (2018). Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state. *Brain Stimulation*, 11(5), 982-990.

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

Meloun M. Militký J. *Statistická analýza experimentálních dat*. Academia (2004).

- 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.
- 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.
- Ptáček, M. (2002). *Moudrá moudra: 3855 citátů s chytrým rejstříkem*. Praha: Albatros. ISBN 80-00-01113-1.
- 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.
- 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.
- Steinhausen, H.-Ch. (2002). The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Journal of clinical psychiatry*, 159, 1284–1293.
- Strumila R, Thiebaut S, Jaussent I, Seneque M, Attal J, Courtet P et al. Safety and efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of Anorexia Nervosa. The open-label STAR study. *Brain Stimul*. 2019 Sep-Oct;12(5):1325-1327. doi: 10.1016/j.brs.2019.06.017.
- 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
- 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.
- 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.
- Yamamotova, 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 publikací:

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

a) s impact factorem

Effects of tDCS treatment for anorexia nervosa

Baumann, S., Mareš T., Albrecht J., Anders M., Vochosková K., Hill M., Bulant J., Yamamotová A., Štastný O., Novák T., Holanová P., Lambertová A., Papežová H.
Submitted to *Frontiers in Psychiatry* – květen 2021, (IF: 3.532)

The Onset of Diabetes During Transcranial Direct Current Stimulation Treatment of Anorexia Nervosa—A Case Report.

Mares, T., Ceresnakova, S., Albrecht, J., Buday, J., Klasova, J., Horackova, K., ... & Anders, M. (2020). *Frontiers in psychiatry*, 11, 40. IF: 3.532

Repetitive transcranial magnetic stimulation significantly influences the eating behavior in depressive patients.

Jaššová, K., Albrecht, J., Čerešňáková, S., Papežová, H., & Anders, M. (2019). *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2579. IF: 2.228

Praktické užití a indikace transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

Mareš T, Albrecht J, Buday J, Čerešňáková S, Raboch J, Anders M
Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2/2019, IF: 0.355

b) bez IF

Je transkraniální stimulace stejnosměrným proudem nová naděje v léčbě mentální anorexie?

Čerešňáková S, Mareš T, Albrecht J, Anders M, Papežová H
Česká a Slovenská Psychiatrie 114.4 (2018)

Anorexie, bulimie a psychogenní přejídání: Interdisciplinární a transdiagnostický pohled

Hana Papežová a kol., 2018
Kapitola Zobrazovací a stimulační metody

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

a) s IF

Modulating Inhibitory Control Processes Using Individualized High Definition Theta Transcranial Alternating Current Stimulation (HD θ -tACS) of the Anterior Cingulate and Medial Prefrontal Cortex.

Klírová, M., Voráčková, V., Horáček, J., Mohr, P., Jonáš, J., Dudysová, D. U., ... & Novák, T. (2021). *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 25. **IF: 3.293**

Neuroactive steroids and cognitive functions in first-episode psychosis patients and their healthy siblings.

Knytl, P., Voráčková, V., Dorazilová, A., Rodriguez, M., Cvrčková, A., Kofroňová, E., ... & Mohr, P. (2019). *Frontiers in psychiatry*, 10. **IF: 3.532**

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of bipolar depression: preliminary data

Klírová Monika; Novák Tomáš; Voráčková Veronika; Kostýlková Lenka; Hejzlar Martin; Renka Jiří; Čerešňáková Silvie
Annals of General Psychiatry, 17, Suppl. 1, 16-17, 2018, 17, (Suppl. 1), 16-17. **IF: 1.915**

Psychiatric Disorders and Quality of Life in the Offspring of Parents with Bipolar Disorder.

Goetz M, Sebela A, Mohaplova M, Ceresnakova S, Ptacek R, Novak T.
Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. June 2017:cap.2016.0056–11. **IF: 2.290**

b) bez IF

Duševní zdraví - věc veřejná

GOETZ M., ŠEBELA A., MOHAPLOVÁ M., ČEREŠŇÁKOVÁ S., PTÁČEK R., NOVÁK T.
Psychopatologie a kvalita života u potomků rodičů s bipolární afektivní poruchou. In ANDERS M., ZRZAVECKÁ I., DOUBEK P.,
Praha: Tribun EU, 2016, s. 183-186. ISBN 978-80-263-1047-1.