

POUŽITÍ REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE V TERAPII PSYCHOGENNÍHO PŘEJÍDÁNÍ. DVOJITĚ SLEPÁ RANDOMIZOVANÁ STUDIE

původní práce

Katarína Jaššová¹
Jakub Albrecht¹
Martin Anders¹
Hana Papežová¹

¹Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
v Praze

Kontaktní adresa:

Katarína Jaššová
Ke Kateřinkám 1394/8
149 00 Praha 4
e-mail: katarina.jasso@gmail.com

Grantová podpora: GA UK 173915,
AZV 17-28905A, Progres Q27, MZ
ČR – RVO VFN64165.

SOUHRN

Jaššová K, Albrecht J, Anders M, Papežová H. Použití repetitivní transkraniální magnetické stimulace v terapii psychogenního přejídání. Dvojitě slepá randomizovaná studie

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

Materiál a metoda: Jde o randomizovanou dvojitě zaslepenou placebo kontrolovanou studii. Aktivní skupina byla stimulována vysokofrekvenční rTMS, s parametry stimulace: frekvence 10 Hz, 1500 pulzů, 107s meziinterval, 100%

SUMMARY

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

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

Methods: Study was conceived randomized double-blind placebo controlled. The active group was stimulated by high-frequency rTMS, with stimulation parameters: frequency 10Hz, 1500 pulses, 107s inter-train, 100% minimal motor

minimálního motorického prahu, 10 stimulačních sezení. Kontrolní skupina byla stimulována shamovou cívkou. Obě skupiny vyplnily dotazníky FCQ-S a FCQ-T před stimulací, po 10. sezení a měsíc po ukončení stimulace.

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

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

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

threshold and 10 sessions of stimulation. The control group was stimulated by sham rTMS coil. Both groups completed FCQ-S and FCQ-T questionnaire before stimulation, after 10. session and one month after 10. session.

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

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

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

ÚVOD

Psychogenní přejídání (PP) je nejčastějším onemocněním ze spektra poruch příjmu potravy. Dle některých studií jeho prevalence dosahuje až 7,8 %.¹ Diagnostický a statistický manuál duševních poruch (DSM-5) charakterizuje epizodu psychogenního přejídání jako konzumaci takového množství jídla, které je výrazně větší, než by většina lidí snědla za stejnou časovou jednotku.² Množství jídla snězeného během jednoho záchvatu činí až 1500–4500 kcal (což je dvojnásobek běžného denního příjmu).³ Záchvatu předchází craving (bažení) a provází ho pocit ztráty kontroly. I přesto, že pacienti konzumují ohromné množství jídla, mezi symptomy onemocnění nepatří žádné eliminační metody, které by bránily přírůstku hmotnosti.¹ Vzhledem k popsanému charakteru onemocnění provází až 63 % pacientů s psychogenním přejídáním obezita.⁴ Ta nejenže zhoršuje somatický stav nemocných, ale přispívá i k větší psychické nepohodě a nadměrnému zájmu pacientů, který věnují tělu a tělesné hmotnosti.⁵

Nejvyužívanější možností léčby u poruch příjmu potravy je kognitivně-behaviorální psychoterapie,^{6,7} následovaná farmakoterapií SSRI (selektivní inhibitory zpětného

vychytávání serotoninu).^{7,8} Avšak prognóza vyléčení poruch příjmu potravy zůstává špatná. Až polovina nemocných chronifikuje, nebo na následky onemocnění zemře.⁹

Vzhledem k nízké úspěšnosti léčby poruch příjmu potravy je logické vyústění v hledání nových možností jejich léčby. Nejnovější studie se zabývají přímou možností ovlivnění mozkových center zodpovědných za vznik a průběh onemocnění za použití moderních léčebných metod, jakou je i rTMS.^{10–14}

Neuropatologie psychogenního přejídání

Neuropatologie psychogenního přejídání je charakterizovaná hyperaktivitou bazálních ganglií (BG),^{15–17} předního cingulárního kortexu^{18,19} a orbitofrontálního kortexu²⁰ a zároveň nedostatečnou inhibicí DLPFC (dorsolaterální prefrontální kortex). Zatímco BG nesou zodpovědnost zejména za impulzivitu v chování a samotné bažení po jídle (které lze vysvětlit sníženou schopností adekvátní odpovědi na odměnu jídlem), korové oblasti nesou zodpovědnost za nedostatečnou regulaci impulzů a neschopnost integrovat dlouhodobé, tzv. vyšší cíle (jako následek na zdraví) do rozhodovacího procesu. Jako nadřazená korová

struktura se jeví levý DLPFC.²¹ Posílením aktivity DLPFC lze díky jeho regulační schopnosti vůči podřízeným korovým a podkorovým oblastem upravit jejich činnost.²² Tohoto poznatku využívají výzkumy zabývající se možností ovlivnění patologického jídelního chování u poruch příjmu potravy pomocí neinvazivních neurostimulačních metod, jako jsou repetitivní transkraniální magnetická stimulace nebo transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS).

rTMS a psychogenní přejídání

Bažení po jídle patří mezi základní symptomy psychogenního přejídání. Jeho ovlivněním lze předpokládat zmírnění symptomatiky nemocných a tím zlepšení jejich stavu. Možností zmírnění bažení po jídle pomocí rTMS se jako první zabývali Uher et al. v r. 2005.²³ Na vzorku 30 zdravých žen pozorovali možnost snížení cravingu po jednorázové aplikaci rTMS na levý dorsolaterální prefrontální kortex. Studie prokázala pozitivní vliv na snížení cravingu u skupiny stimulované reálnou cívkou oproti kontrolní skupině. Další studií hodnotící možnost snížení míry bažení je studie Bartha et al. z roku 2011. Skupina použila vyspělejší placebo přístroj, který reálněji napodoboval zejména nepříjemné lokální účinky skutečné rTMS (bolestivý vjem na hlavě a nepříjemný zvukový doprovod). Změnu bažení sledovali u 10 zdravých žen. Zaznamenali statisticky významný pokles bažení po aplikaci rTMS. Na rozdíl od Uhra²⁴ však nedošlo k významnému rozdílu mezi skupinou probandů stimulovanou reálnou a shamovou cívkou. Odlišný výsledek oproti předchozí studii vysvětlují Barth et al. reálnější shamovou cívkou.²³ Metaanalýza Jansena et al. z roku 2013 dokazuje efekt rTMS i tDCS proti placebo na snížení na látce nezávislého cravingu. Efekt stimulace přitom nezávisí na zvolené hemisféře. Avšak metaanalýza má výraznou limitaci v heterogenitě vzorku a nízkém počtu srovnávaných studií.²⁵

Náš výzkum vychází ze zmíněných studií. Předpokládá, že zmírněním bažení po jídle dojde k zmírnění symptomatiky psychogenního přejídání a tím k zlepšení stavu sledovaných subjektů. Dle našich znalostí jde o první placebo kontrolovanou studii, která sleduje změnu bažení po jídle u pacientů s psychogenním přejídáním.

MATERIÁL A METODA

Výzkum byl realizován v letech 2013–2018 na Psychiatrické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (1. LF UK) a Všeobecné fakultní nemocnice (VFN). Práce byla schválena Etickou komisí VFN rozhodnutím ze dne 23. 1. 2014, čj. 1867/13 S-IV (individuální výzkum). Studie byla registrována v mezinárodní databázi výzkumů clinicaltrials.gov s identifikačním číslem NCT04077502.

Ke stanovení diagnózy a zhodnocení možnosti zařazení do studie byli pacienti, kteří se dobrovolně přihlásili k účasti na výzkumu, vyšetřeni dvěma psychiatry. Jako diagnostická kritéria pro zařazení pacientů do studie jsme použili DSM-5.

Vyřazujícími kritérii studie byly kontraindikace k aplikaci rTMS, tedy onemocnění epilepsií nebo epileptický

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

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

Zároveň s aplikací rTMS byla pacientům nabídnuta možnost kombinace léčby s kognitivně-behaviorální skupinovou terapií. Účast na skupinové terapii byla dobrovolná, nebyla podmínkou pro zařazení do studie.

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

Hodnocení míry bažení pomocí dotazníků

K hodnocení míry bažení u pacientů jsme podle vzoru Van den Eyndena²⁶ použili dotazníky FCQ – tj. Food Craving Questionnaire. Závažnost je odstupňovaná od „nikdy“ (0 bodů) přes „výjimečně“, „občas“, „často“, „obvyčejně“, až po „vždy“ (5 bodů).²⁷ FCQ-S obsahuje 15 otázek posuzujících bažení po jídle, které je závislé na aktuálním psychickém stavu pacienta. Naproti tomu FCQ-T, který sestává z 39 dotazů, se zaměřuje na hodnocení bažení jako v čase stabilní vlastnosti, tedy zamýšlí posuzovat vlastnosti cravingu, které jsou specifické pro určitou skupinu či populaci a nemění se na základě změn aktuálního stavu subjektu (nálada, hlad apod.).²⁷ Byla prokázána možnost multikulturní aplikace dotazníků poté, co byly přeloženy do španělského jazyka. Španělský překlad dotazníků dosáhl adekvátní psychometrické kvality.²⁸ Pro potřeby studie byl dotazník přeložen z anglického do českého jazyka. Český překlad byl následně schválen Etickou komisí VFN k použití v studii. Administrace dvojice FCQ dotazníků trvá asi 20 minut. Dotazníky jsou hodnoceny pomocí součtu celkového skóre závažnosti cravingu.

Sběr a statistické zpracování dat

Účastníci studie byli požádáni o vyplnění souboru dotazníků EDE-Q (Eating Disorder Examination – Questionnaire), FCQ-S a FCQ-T před zahájením stimulace. Dotazník EDE-Q sloužil k sesbírání demografických dat a posouzení závažnosti onemocnění. V den ukončení série 10 stimulací a s měsíčním odstupem od posledního dne stimulace vyplnili pacienti dotazníky FCQ-S a FCQ-T znovu.

K statistickému zpracování dat bylo využito statistického balíku R, verze 3.4.2.²⁹ K porovnání rozdílu míry bažení mezi subjekty stimulovanými reálnou a shamovou cívkou před zahájením stimulace, po ukončení stimulace a měsíc po ukončení stimulace byla použita metoda dvouvýběrového t-testu. K zhodnocení změny bažení po jídle v čase, to je rozdíl v bažení před stimulací a okamžitě po ukončení série stimulací a rozdíl v bažení okamžitě po ukončení stimulace a s měsíčním odstupem, byla použita metoda párového t-testu.

Parametry stimulace rTMS

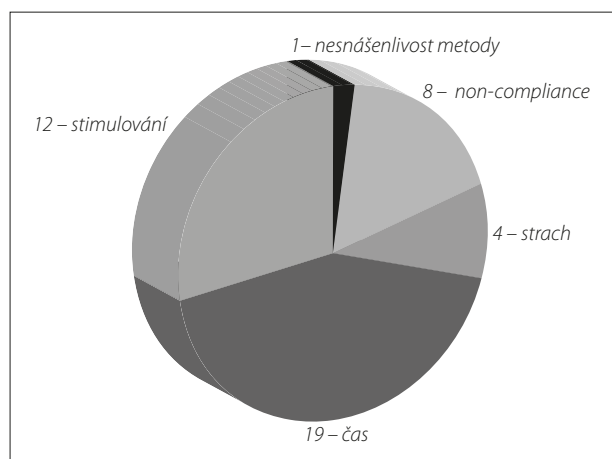
K stimulaci byl využit rTMS přístroj MAGSTIM Super Rapid 2 s cívkou ve tvaru ležaté osmičky. Skupina pacientů dostávající placebo byla stimulována shamovou cívkou, která vyvolávala obdobný taktilní i auditivní efekt jako reálná cívka. Místem stimulace byl levý dorsolaterální prefrontální kortex. Jeho polohu jsme určovali pomocí pravidla 5 cm: Po stanovení místa nejvyšší motorické odpovědi musculus abduktor pollicis brevis (m. ab. pol. br.) jsme posunuli cívku rTMS 5 cm anteriorně ve stejné parasagitální rovině. Stanovené místo stimulace jsme následně zakreslili na čepičku, kterou pacient obdržel při první stimulaci. Tím jsme předcházeli nutnosti opětovného zaměřování DLPFC při opakované stimulaci.

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

VÝSLEDKY

Charakteristika souboru

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



Graf 1. Důvody odmítnutí stimulace a jejich zastoupení mezi pacienty

Do studie se zapojily pouze ženy, ve věku od 24 do 62 let. Muži se k účasti na studii nepřihlásili. Ze 13 pacientek jedna nedokončila již první simulaci pro nesnášenlivost metody (graf 1). Referovala výraznou bolest v místě stimulace. Ve výsledcích její odpovědi proto dále nezohledňujeme. Průměrný věk v souboru byl 46,7 roku (v rozmezí 24–62 let). Průměrné BMI pacientek bylo 34,96 kg/m² (nejnižší BMI 21,1 kg/m² a nejvyšší 44,27 kg/m²). Všechny pacientky měly ukončené minimálně středoškolské vzdělání, tři dokončily vysokou školu. Tři z pacientek připustily příležitostné kouření, jedna anamnestickou závislost na alkoholu, přičemž v době stimulace abstinovala. Osm z pacientek se aktivně věnovalo sportovní činnosti (tab. 1). U šesti pacientek se vyskytovala komorbidní psychiatrická onemocnění. Chronickou medikaci jsme během stimulace ponechali stabilní (tab. 2).

V souboru pacientek (N = 12) bylo 7 stimulováno reálnou cívkou rTMS a 5 shamovou cívkou. Tři pacientky neodevzdaly dotazníky s měsíčním odstupem od stimulace, z toho dvě z aktivní skupiny. U stimulace jsme nezohledňovali hemisferální lateralizaci pacientek. Jedenáct pacientek docházelo k stimulaci ambulantně, zatímco

Tab. 1. Demografická data účastníků studie

Rodinný stav	Vzdělání	Kouření	Alkohol	Sport	BMI	Věk
vdaná	SŠ	0	0	0	41,00	35
vdaná	SŠ	0	0	ano	31,10	62
svobodná	VŠ	1–2/d	0	ano	30,80	24
svobodná	VŠ	0	příležitostně	ano	21,10	28
rozvedená	SŠ	0	příležitostně	0	36,67	56
rozvedená	SŠ	0	0	ano	30,10	53
vdova	SŠ	příležitostně	závislost anamnesticky	0	44,27	50
vdaná	SŠ	0	příležitostně	ano	32,70	61
vdaná	SŠ	10–15/d	příležitostně	ano	39,45	62
vdaná	VŠ	0	0	0	49,00	42
svobodná	SŠ	0	příležitostně	ano	35,00	41
vdova	SŠ	0	příležitostně	ano	28,34	46

Tab. 2. Přehled komorbidit a užívané medicace u účastníků studie

Pacient	Komorbidita	Medikace
1	F 31.3, F 60.4	carbamazepin, trazodon, quetiapin, venlafaxin
2	F51.0	trazodon
3	0	0
4	F41.2	escitalopram
5	F41.2	0
6	0	0
7	0	0
8	F43.2	trazodon, bromazepam, zolpidem
9	0	0
10	0	0
11	F31.3	sertralin, aripiprazol, alprazolam, lamotrigin, lithium
12	0	0

jedna pacientka byla stimulována v průběhu hospitalizace na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN. Všechny pacientky se zapojily do skupinové KBT psychoterapie.

Účast na sezeních byla však nepovinná a obecně velice nepravidelná.

Posouzení míry bažení po jídle před stimulací

Při hodnocení dotazníků FCQ-S nedošlo k statisticky významnému rozdílu mezi skupinou stimulovanou reálnou cívkou ($N_1 = 7$) a shamovou cívkou ($N_2 = 5$; $p = 0,4268$). Mediánem míry bažení u stimulované skupiny byla hodnota 34 a u kontrolní skupiny 39. U dotazníku FCQ-T jsme shodně dospěli k statisticky nevýznamnému ($p = 0,1400$) rozdílu v míře bažení před stimulací, med. = 112 pro aktivní skupinu a med. = 127 pro placebo skupinu. Lze tedy tvrdit, že co do míry bažení šlo o homogenní skupinu subjektů (tab. 3, 4; graf 2, 3).

Posouzení míry bažení okamžitě po stimulaci

Pro FCQ-S dotazník: Ve skupině stimulované aktivní cívkou rTMS došlo k poklesu míry bažení na med. = 23, zatímco u placebem stimulované skupiny pouze na med.

Tab. 3. Výsledky pro dotazník FCQ-S

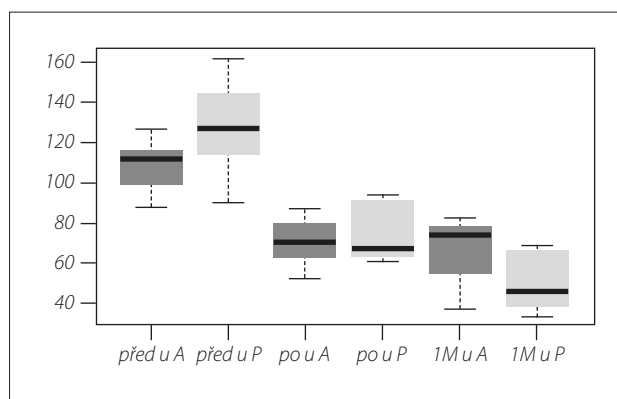
FCQ-S	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
před u A	13	29,50	34	30,4286	35,50	36	8,31	7	0
před u P	18	31,00	39	35,4000	44,00	45	11,37	5	0
po u A	11	15,50	23	20,4286	24,50	29	6,71	7	0
po u P	22	22,00	26	26,2000	29,00	32	4,18	5	0
1M u A	11	17,75	20	19,5000	21,75	27	6,74	4	3
1M u P	12	12,00	13	17,2000	24,00	25	6,58	5	0
okamžitý efekt u A	-23	-12,00	-12	-10,0000	-6,50	2	8,0623	7	0
okamžitý efekt u P	-18	-16,00	-9	-9,2000	-7,00	4	8,06	5	0
dlouhodobý efekt u A	-23	-17,75	-12	-10,0000	-4,25	7	12,41	4	3
dlouhodobý efekt u P	-26	-21,00	-19	-18,2000	-19,00	-6	7,59	5	0

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

Tab. 4. Výsledky pro dotazníky FCQ-T

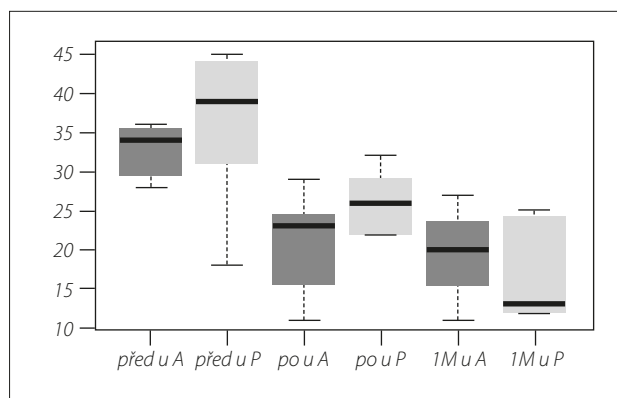
FCQ-T	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
před u A	42	97,5	112,0	100,8571	115,50	126	28,5098	7	0
před u P	90	114,0	127,0	127,4000	144,00	162	27,6188	5	0
po u A	52	63,5	71,0	71,0000	80,00	87	12,52	7	0
po u P	61	63,0	67,0	75,2000	91,00	94	15,9750	5	0
1M u A	37	64,0	73,5	66,5000	76,00	82	20,0749	4	3
1M u P	34	39,0	46,0	50,8000	66,00	69	15,8651	5	0
okamžitý efekt u A	-49	-47,0	-39,0	-29,8571	-18,50	10	21,9502	7	0
okamžitý efekt u P	-99	-50,0	-47,0	-52,2000	-36,00	-29	27,4900	5	0
dlouhodobý efekt u A	-38	-35,0	-32,0	-26,7500	-23,75	-5	14,8633	4	3
dlouhodobý efekt u P	-110	-93,0	-81,0	-76,6000	-51,00	-48	26,8198	5	0

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



Graf 2. Výsledky pro dotazník FCQ-S

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



Graf 3. Výsledky pro dotazník FCQ-T

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

= 26 bodů. U aktivní skupiny jde o statisticky významný pokles ($p = 0,0168$), zatímco u placebo skupiny nikoliv ($p = 0,0773$). Rozdíl mezi aktivní a kontrolní skupinou je nesignifikantní ($p = 0,8753$).

Pro FCQ-T dotazník: U obou skupin dochází k signifikantnímu poklesu míry bažení, a to na med. = 71 bodů u skupiny stimulované reálnou cívkou ($p = 0,0114$) a med. = 67 u kontrolní skupiny ($p = 0,0132$). Rozdíl mezi oběma skupinami je opět statisticky nevýznamný ($p = 0,1732$) (tab. 3, 4; graf 2, 3).

Posouzení míry bažení měsíc po ukončení stimulace

Pro FCQ-S dotazník: Na rozdíl od okamžitého efektu stimulace zde lze vidět výraznější účinek placebo, kdy při dlouhodobém sledování dochází k signifikantnímu ($p =$

Tab. 5. Hodnoty síly experimentu pro jednotlivá pozorování

Pro dotazník	Hodnocený parametr	Síla experimentu v %	N v jedné skupině pro sílu 80 %
FCQ-S	Rozdíl mezi A a P před experimentem	11,63	81
	Okamžitý efekt experimentu	55,23	12
	Okamžitý efekt placebo	20,83	24
	Dlouhodobý efekt experimentu	62,73	10
	Dlouhodobý efekt placebo	61,67	7
	Rozdíl mezi okamžitým efektem experimentu a placebo	3,36	1858
	Rozdíl mezi dlouhodobým efektem experimentu a placebo	14,23	40
FCQ-T	Rozdíl mezi A a P před experimentem	36,06	19
	Okamžitý efekt experimentu	43,74	15
	Okamžitý efekt placebo	74,48	6
	Dlouhodobý efekt experimentu	54,49	12
	Dlouhodobý efekt placebo	96,84	3
	Rozdíl mezi okamžitým efektem experimentu a placebo	20,47	25
	Rozdíl mezi dlouhodobým efektem experimentu a placebo	73,09	6

0,0053) poklesu mediánu hodnoty cravingu na 13 bodů, zatímco v aktivní skupině zůstává medián téměř stejný, a to 20 bodů, tedy pokles v čase není statisticky významný ($p = 0,2184$). Opět však rozdíl mezi poklesem ve skupině s aktivní rTMS oproti skupině s placebem není statisticky významný ($p = 0,3136$).

Pro FCQ-T dotazník: Pro bažení hodnocené dotazníkem FCQ-T pokračuje signifikantní zmírnění v čase pro obě skupiny, a to na med. = 73,5 u aktivní skupiny ($p = 0,0368$) a med. = 46 bodů u placebo skupiny ($p = 0,0031$). Dochází zde k signifikantnímu rozdílu při porovnání placebo a aktivní skupiny ($p = 0,0111$) ve prospěch pacientů stimulovaných placebem (tab. 3, 4; graf 2, 3).

Síla experimentu

Vzhledem k celkovému počtu účastníků studie nás zajímala síla experimentu. Nejnížší sílu měl experiment v hodnocení rozdílu mezi okamžitým efektem stimulace a placebem, tj. 3,36 %. Nejvyšší sílu, tj. 96,84 %, měl v určení dlouhodobého efektu placebo při použití dotazníku FCQ-T. Podrobné procentuální hodnoty síly experimentu pro jednotlivá pozorování uvádíme v tab. 5.

DISKUSE

Zhodnocení výsledků práce

Použité dotazníky, které jsme zvolili k hodnocení míry bažení po jídle, se kvalitativně liší. Zatímco FCQ-S hodnotí spíše bažení, které odvisí od aktuálního psychického či fyziologického stavu subjektu, FCQ-T hodnotí bažení, které je na aktuálním stavu nezávislé. rTMS má kromě schopnosti ovlivnění bažení samozřejmě vliv i na psychický stav pacienta. Byl prokázán její účinek na deprese, úzkostnou symptomatiku i obsedantně-kompulzivní poruchu. Lze proto uvažovat o možném ovlivnění výsledku změnou psychického stavu pacientů. Zde se jeví jako stabilnější a vhodnější dotazník FCQ-T, kde lze pozorovat výraznější odchylky míry bažení před stimulací a po ní. Stejný dotazník použil k hodnocení změny bažení po jídle i Van den Eynde roce 2010.²⁶ Po skončení našeho experimentu jsme uvažovali o možnostech použití jiných dotazníků (například vizuální analogové škály), jejichž vyplnění by nebylo pro účastníky tolik zatěžující (souhrnně obsahují dotazníky FCQ až 54 otázek).

Dle výsledků lze tvrdit, že rTMS byla úspěšná v pozitivním ovlivnění míry bažení u obou skupin. Rozdíl v efektu aktivní stimulace a placebo je však statisticky nevýznamný, v případě dlouhodobého efektu hodnoceného FCQ-T dotazníkem dokonce převládá efekt placebo. Dle našich výsledků je tedy nutno připustit, že efekt placebo u metody léčby rTMS se jeví jako velice signifikantní. Podobné výsledky můžeme najít i v dalších publikovaných studiích. Kupříkladu Walpoth et al. prokázali, že rTMS je schopna ovlivnit počet zvracení u pacientů s mentální bulimií. Rozdíl mezi stimulovanou a kontrolní skupinou však byl nesignifikantní.³⁰ Ani Gayová et al. neprokázali účinnost rTMS proti placebo.¹¹ V studii Uhra et al. prokázali účinnost rTMS na zmírnění cravingu proti placebo.²⁴ V roce 2011 ale Barh et al. nebyli schopni výsledek zopakovat. Signifikantní efekt placebo vysvětlili lepším provedením shamové cívky, která důvěryhodněji imitovala tu reálnou, zejména co se týkalo nežádoucích účinků rTMS.²⁴ Zdá se, že efekt placebo v terapii rTMS má velice silné postavení.

Placebo efekt připisuje výzkumný tým třem fenoménům. Za prvé dobrému taktilnímu a auditivnímu napodobení reálné rTMS, kdy bolestivý podnět, který shamová cívka vyvolává, může způsobit posílení efektu léčby.²³ Za druhé efektu provázejícímu nutnou compliance subjektů se studií: je nutno připustit, že k účasti na experimentu byla od začátku nutná značná motivace pacientů k léčbě a disciplína. Pacienti museli docházet na sezení v stanovený čas a často kvůli experimentu zameškali část pracovního dne (až 19 pacientů odmítlo účast na studii z důvodu časové náročnosti; graf 1). Třetím faktorem, který mohl posilovat efekt placebo, byla přítomnost zdravotního personálu během stimulací. Zvýšená pozornost zdravotníků vůči pacientkám s poruchou příjmu potravy může sehrávat léčebnou roli. Zejména pokud uvážíme, že nedostatek pozornosti či ocenění hraje v rozvoji poruch příjmu potravy významnou úlohu.⁵ Zvýšenou pozornost zdravotního personálu a vysokou frekvencí návštěv

v zdravotnickém zařízení zmiňují jako možnou příčinu placebo efektu i ve studii Hausmanna et al.³¹

Jako velice důležité vnímáme, že efekt zlepšení přetrvával i s měsíčním odstupem. Dle našich znalostí jde o první studii, která sleduje schopnost rTMS udržet dlouhodobý efekt na zmírnění bažení po jídle. Podle našich výsledků nejenže dochází k udržení zlepšení stavu pacientů měsíc po ukončení léčby, ale dochází k dalšímu signifikantnímu poklesu míry bažení (zejména sledované dotazníkem FCQ-T).

Limity experimentu a návrhy na změnu metodiky

Jako hlavní limitaci studie vnímáme počet subjektů. Pro dotazník FCQ-S dosahuje statisticky síla experimentu 3,36 až 62,73 %. Výtěžnost dotazníku FCQ-T je vyšší. Zde dosahuje síla experimentu od 20,47 % pro rozdíl okamžitého efektu stimulace a placebo až po 96,84 % pro posouzení dlouhodobého efektu placebo. Pro dotazník FCQ-T proto můžeme u některých sledovaných parametrů pokládat zkoumaný vzorek za dostatečný (okamžitý efekt placebo, dlouhodobý efekt placebo a porovnání rozdílu mezi dlouhodobým efektem placebo a stimulace) (tab. 5).

Původní počet nemocných s psychogenním přejídáním, kteří se do studie přihlásili, byl 44, ale nakonec jich se stimulací souhlasilo pouze 13 a experiment dokončilo 12 účastníků. Počet subjektů v jiných publikovaných pracích (např. Barth et al. stimulovali 10 žen a Walpoth et al. soubor 14 žen)^{23,30} se od našeho souboru neliší. U obou publikací také šlo o randomizovanou dvojité slepou studii. Jedinou publikací s větším počtem pacientů je studie Gayové et al., ve které se povedlo sledovat 42 pacientů s mentální bulimií s 15–21denním odstupem od poslední stimulace.¹¹ V publikacích, které popisují stimulace významnějšího počtu subjektů, se jedná pouze o jednorázovou stimulaci, nezatěžující subjekty opakovanou docházkou na stimulace v průběhu dvou týdnů.^{24,26,32} Nutno tedy podotknout, že pokud se jedná o časově náročnější experiment, jako je docházení 5× týdně v době 2–4 týdnů (co dlouhodobý efekt rTMS vyžaduje), celosvětově se zatím nedaří získat statisticky významný vzorek subjektů.

Nízký zájem o účast na studii výzkumný tým překvapil. Předpokládal, že v době, kdy jsou nemocní s nadváhou ochotní dát tisíce korun za nutriční poradenství a různé zázračné hubnoucí metody/nápoje/přípravky, bude větší zájem o experimentální metodu, která by mohla pomoci pacientům s psychogenním přejídáním, u kterého je výskyt obezity vysoký.⁴ Zvýšená hmotnost byla přitom jedním z hlavních důvodů, proč se pacienti s PP hlásili do výzkumu, co je patrné i z rozložení BMI mezi probandy (tab. 1).

Vzhledem k tomu, že bažení po jídle souvisí se změnami psychického stavu, do metodiky v budoucnosti bude nutné zařazení současného sledování změn nálady během procesu stimulace. I v naší studii je možná diferenciací výsledků mezi dotazníkem sledujícím bažení nezávisle na psychickém stavu a dotazníkem, který psychickému stavu věnuje pozornost. Z publikovaných studií víme, že depresivní syndrom a psychogenní přejídání, či mentální bulimie, patří k častým komorbiditám.³³ Na našem pracovišti souběžně probíhala studie, která hodnotila změnu

nálady po stimulaci rTMS pomocí Zungova sebehodnotičního dotazníku. V dotazníku byly zároveň zvláště sledovány otázky týkající se změny jídelního chování u stimulovaných pacientů. Dle výsledků tohoto experimentu dochází k signifikatnímu zlepšení jídelního chování po stimulaci rTMS a změna jídelního chování má přímou souvislost se zmírněním depresivní symptomatiky.³⁴

Jako neuroanatomický cíl stimulace jsme zvolili DLPFC. Jde o nejčastěji volený cíl stimulace jak u depresivního syndromu, tak ve výzkumu účinku rTMS na poruchy příjmu potravy. Některé publikace ale demonstrují, že možnou alternativou může být DMPFC,³⁵ u kterého byl také prokázán značný účinek. Jako další možnost se nabízí oboustranná stimulace, zejména pokud vezmeme v úvahu stranovou lateralitu subjektů. Avšak v jediné publikované metaanalýze, která kromě jiného hodnotí i rozdíl ve volbě stimulace pravé, nebo levé hemisféry, autoři dospěli k závěru, že se účinek rTMS volbou strany nemění.²⁵

K zaměření DLPFC jsme použili pravidlo 5 cm. Místo stimulace jsme poté zakreslili na čepičku, kterou si subjekt při každé opakované stimulaci opět nasazoval. I přes snahu o přesné nasazení stimulační čepičky měřením vzdálenosti jejího okraje od kořene nosu mohlo při opakovaném použití rTMS docházet k drobným odchýlkám. Také přibližné zaměření DLPFC pomocí posunutí cívky 5 cm rostrálně od místa nejvyšší motorické odpovědi m. ab. pol. br. může být zavádějící. Navádění místa stimulace neurovizuálními metodami je určitě přesnější. V tomto momentu však zůstává otázka: Jak docílit přesného navedení při opakovaných stimulacích, kdy nejlepší dlouhotrvající účinek prokazuje až 20 opakování stimulace?³² Efektivita použití neurovizuálních metod při každé stimulaci je sporná, zrovna tak jako možnost zaznamenání přesného místa umístění cívky na povrch hlavy pacientů.

Navrhujeme, aby kromě míry bažení byly sledovány v příštích experimentech zaměřených na léčbu psychogenního přejídání i jiné příznaky onemocnění, které mohou být ovlivněny stimulační metodou, kupříkladu změna v impulsivitě v chování, která je jedním ze symptomů psychogenního přejídání a je také kontrolována DLPFC.^{21,22}

Kýženým efektem zmírnění bažení, a tedy snížení počtu záchvatů přejídání během určitého časového úseku je snížení kalorického příjmu potravy, a tedy hmotnosti nemocných. Až 30 % pacientů s obezitou trpí psychogenním přejídáním. V těchto případech by mohla být rTMS použita i v rámci terapie obezity. Dodatečně považujeme za další vhodný parametr k sledování změny hmotnosti, BMI a obvod pasu. V námi prováděném experimentu jsme vzhledem ke krátkosti trvání stimulace a následného sledování neměli ambici k dosažení trvalého snížení hmotnosti. I to byl důvod, proč jsme změny hmotnosti nesledovali. Sledování hmotnosti také považujeme za posilující placebo efekt. V případě, že bychom subjektům sdělili, že na konci experimentu budeme kontrolovat změnu hmotnosti, mohlo to dojít k záměrnému dietnímu chování.

ZÁVĚR

Pomocí dvojité zaslepené randomizované placebem kontrované studie jsme prokázali, že reálná i shamová stimulace vysokofrekvenční rTMS může signifikantně snížit míru bažení po jídle u pacientů s psychogenním přejídáním, a to i měsíc po ukončení stimulace. Uvědomujeme si, že k potvrzení účinnosti terapie a nalezení přesných stimulačních parametrů pro léčbu onemocnění jsou nevyhnutelné další studie.

LITERATURA

- Filipova AA, Stoffel CL. The Prevalence of Binge Eating Disorder and its Relationship to Work and Classroom Productivity and Activity Impairment. *Journal of American College Health* 2016; 64 (5): 349–361. <https://doi.org/10.1080/07448481.2016.1150283>.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC 2013.
- Peterson CB, Swanson SA, Crow SJ et al. Longitudinal Stability of Binge-Eating Type in Eating Disorders. *International Journal of Eating Disorders* 2012; 45: 664–669. <https://doi.org/10.1002/eat.22008>.
- Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT et al. The Prevalence and Correlates of Binge Eating Disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry* 2013; 73: 904–914. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.020>.
- Papežová H. Spektrum poruch příjmu potravy. Praha: Grada Publishing 2010: 424.
- Fisher S, Meyer AH, Dremmel D, Schlup B, Munsch S. Short-term Cognitive-Behavioral Therapy for Binge Eating Disorder: Long-term Efficacy and Prediction of Long-term Treatment Success. *Behavioral Research and Therapy* 2014; 58: 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.04.007>.
- Ramacciotti CE, Coli E, Marazziti D et al. Therapeutic Options for Binge Eating Disorder. *Eating and Weight Disorder* 2013; 18: 3–9. <https://doi.org/10.1007/s40519-013-0003-5>.
- Papežová H. Anorexie, bulimie a psychogenní přejídání. Interdisciplinární a transdiagnostický pohled. Praha: Mladá fronta 2018: 607.
- Krch D. Poruchy příjmu potravy, 2., aktualizované a doplněné vydání, Prague, Grada Publishing 2005: 255.
- Baczynski TP, de Aquino Chaim CH, Nazar BP et al. High-Frequency rTMS to Treat Refractory Binge Eating Disorder and Comorbid Depression: A Case Report. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets* 2014; 13: 771–775.
- Gay A, Jaussent I, Sigaud T et al. A Lack of Clinical Effect of High-frequency rTMS to Dorsolateral Prefrontal Cortex on Bulimic Symptoms: A Randomised, Double-blind Trial. *European Eating Disorder Review* 2016; 24 (6): 474–481. <https://doi.org/10.1002/erv.2475>.
- Jaššová K, Albrecht J, Papežová H, Anders M. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment of Depression and Anxiety in a Patient with Anorexia Nervosa. *Medical Science Monitor* 2018; 24: 1–3. <https://doi.org/10.12659/MSM.908250>.
- McClelland J, Kekic M, Bozhilova N et al. A Randomised Controlled Trial of Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Anorexia Nervosa. *PLoS One* 2016; 11 (3): e0148606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148606>.

14. Van den Eynde F, Guillaume S, Broadbent H, Campbell IC, Schmidt U. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *European Psychiatry* 2013; 28 (2): 98–101. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.06.002>.
15. Bechara A. Decision Making, Impulse Control and Loss of Willpower to Resist Drugs: A Neurocognitive Perspective. *Nature Neuroscience* 2005; 8 (11): 1458–1463. <https://doi.org/10.1038/nn1584>.
16. Steiger H, Richardson J, Schmitz N et al. Trait-defined Eating-Disorder Subtypes and History of Childhood Abuse. *International Journal of Eating Disorders* 2010; 43 (5): 428–432. <https://doi.org/10.1002/eat.20711>.
17. Stice E, Yokum S, Burger KS, Epstein LH, Small DM. Youth at Risk for Obesity Show Greater Activation of Striatal and Somatosensory Regions to Food. *Journal of Neuroscience* 2011; 31 (12): 4360–4366. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6604-10.2011>.
18. Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict Monitoring and Anterior Cingulate Cortex: An Update. *Trends in Cognitive Sciences* 2004; 8 (12): 539–546. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.003>.
19. Peñas-Lledo E. An integrative explanation of binge eating behavior. *Trends in eating disorders research*. New York: Nova Science 2005: 45–62.
20. Joos AAB, Saum B, Zeeck B et al. Frontocingular Dysfunction in Bulimia Nervosa when Confronted with Disease-specific Stimuli. *European Eating Disorder Review* (2011); 19 (5): 447–453. <https://doi.org/10.1002/erv.1150>.
21. Hare TA, Camerer CF, Rangel A. Self-control in Decision-making Involves Modulation of the vmPFC Valuation System. *Science* 2009; 324 (5927): 646–648. <https://doi.org/10.1126/science.1168450>.
22. Boeka AG, Lokken KL. Prefrontal Systems Involvement in Binge Eating and Weight Disorder 2011; 16 (2): 121–126.
23. Barth KS, Rydin-Gray S, Kose S et al. Food Cravings and the Effects of Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Using and Improved Sham Condition. *Frontiers in Psychiatry* 2011; 14 (2): 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00009>.
24. Uher R, Yoganathan D, Mogg A et al. Effect of Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Food Craving. *Biological Psychiatry* 2005; 58: 840–842. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.043>.
25. Jansen JM, Daams JG, Koeter MW et al. Effects of Non-invasive Neurostimulation on Craving: A Meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013; 37 (10 Pt 2): 2472–2480. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.009>.
26. Van den Eynde F, Claudino AM, Mogg A. (2010). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Reduces Cue-induced Food Craving in Bulimic Disorders. *Biological Psychiatry* 2010; 67 (8): 793–795. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.023>.
27. Cepeda-Benito A, Gleaves DH, Williams TL, Erath SA. The Development and Validation of the State and Trait Food-Cravings Questionnaires. *Behavior Therapy* 2000; 31 (1): 151–173. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(00\)80009-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(00)80009-X).
28. Cepeda-Benito A, Gleaves DH, Fernández MC, Vila J Williams TL, Reynoso J. The Development and Validation of Spanish Versions of the State and Trait Food Cravings Questionnaires. *Behavior Research and Therapy* 2000; 38 (11): 1125–1138.
29. R Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, 2017. Vienna, Austria, www.R-project.org.
30. Walpoth M, Hoertnagl C, Mangweth-Matzek B et al. 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* 2008; 77 (1): 57–60. <https://doi.org/10.1159/000110061>.
31. Hausmann A, Mangweth B, Walpoth-Niederwanger M, Hoertnagl Ch. 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* 2004; 7 (3): 371–373. <https://doi.org/10.1017/S1461145704004420>.
32. McClelland J, Kekic M, Bozhilova N et al. A Randomised Controlled Trial of Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Anorexia Nervosa. *PLoS One* 2016; 11 (3): e0148606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148606>.
33. Casper RC. Depression and Eating Disorders. *Depression and Anxiety* 1998; 8 (1): 96–104.
34. Jaššová K, Albrecht J, Čerešňáková S, Papežová H, Anders M. Repetitive transcranial magnetic stimulation significantly influences the eating behavior in depressive patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019; 15: 2579–2586. <https://doi.org/10.2147/NDT.S203486>.
35. Downar J, Sankar A, Giacobbe P, Woods B, Colton P. 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* 2012; 3: 30. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00030>.