

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě poruch spánku

Treatment of sleep disorders with repetitive transcranial magnetic stimulation

Souhrn

Prevalence poruch spánku v populaci je velmi častá a nekvalitní spánek může doprovázet řada komorbidit. Ke standardní léčbě poruch spánku se aktuálně využívají farmakologické a psychotherapeutické postupy. Nově by se účinnou metodou mohla stát i repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). Repetitivní TMS je moderní neinvazivní biologická léčebná metoda, která se v léčbě duševních a neurologických poruch využívá již řadu let. Princip rTMS spočívá v aplikaci opakujících se pulzů magnetického pole, které následně indukují elektrickou aktivitu ve stimulované oblasti mozku. Výhodou této terapie je výborná tolerance a malé množství nežádoucích účinků. Její role v léčbě spánkových poruch zatím není dostatečně prozkoumána. Tato práce shrnuje možnosti využití rTMS v léčbě jednotlivých poruch spánku, vč. přehledu recentních studií, používaných stimulačních protokolů, jejich efektivitu a možných biologických podkladů léčby. Nejvíce důkazů pro efektivitu rTMS existuje pro léčbu primární insomnie, ale jsou známy i úspěšné intervence při terapii syndromu neklidných nohou, poruch spánku při Parkinsonově chorobě a insomnie provázející duševní onemocnění. Ojedinelé úspěchy rTMS byly zaznamenány také při léčbě bruxismu spojeného se spánkem, obstrukční spánkové apnoe a narkolepsie.

Abstract

The prevalence of sleep disorders in the population is remarkably high, and poor sleep quality can lead to various health problems. Current standard treatments for sleep disorders involve pharmacological and psychotherapeutic approaches. A new potentially effective method that could be introduced is repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Repetitive TMS is a modern non-invasive biological treatment method that has been used in the treatment of psychiatric and neurological disorders for many years. The principle of rTMS involves the application of repeated pulses of magnetic field, which subsequently induce electrical activity in the stimulated area of the brain. The advantage of this therapy is its excellent tolerance and minimal side effects. Its role in the treatment of sleep disorders has not yet been sufficiently explored. This paper reviews the potential use of rTMS in the management of different sleep disorders, including a summary of recent studies, the stimulation protocols employed, their effectiveness, and possible underlying biological mechanisms. Strongest evidence for the effectiveness of rTMS has been found for the treatment of primary insomnia, but it has also been effective in addressing restless legs syndrome, sleep disorders in Parkinson's disease, and insomnia comorbid with psychiatric disorders. There have even been isolated reports of successful rTMS treatments for sleep-related bruxism, obstructive sleep apnea, and narcolepsy.

Úvod

Prevalence poruch spánku v populaci se odhaduje na 32,1–41,7 % [1,2]. Přítomnost poruchy spánku je rizikovým faktorem vzniku

mnoha komorbidit, jako jsou např. kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, obezita, demence, závislost na návykových látkách, chronická bolest a depresivní po-

rucha [3,4]. Mezinárodní klasifikace spánkových poruch (International Classification of Sleep Disorders; ICSD-3) je dělí do sedmi základních skupin: insomnie, poruchy dýchání

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**E. Magyarová¹, J. Albrecht^{2,3},
J. Buday¹, T. Mareš¹, G. Jirečková¹,
M. Anders¹**

¹ Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

² Psychiatrické oddělení, Nemocnice Most, o.z. Krajská zdravotní, a.s.

³ Psychiatrická klinika, Fakulta zdravotnických studií Univerzity Jana Evangelisty Purkyně a Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem



MUDr. Eva Magyarová
Psychiatrická klinika
1. LF UK a VFN v Praze
Ke Karlovu 11
120 00 Praha – Nové Město
e-mail: eva.magyarova@gmail.com

Přijato k recenzi: 24. 6. 2023

Přijato do tisku: 29. 11. 2023

Klíčová slova

repetitivní transkraniální magnetická stimulace – depresivní porucha – syndrom neklidných nohou – narkolepsie – obstrukční spánková apnoe – bruxismus ve spánku – poruchy iniciace a udržování spánku

Key words

repetitive transcranial magnetic stimulation – major depressive disorder – restless legs syndrome – narcolepsy – obstructive sleep apnea – sleep bruxism – sleep initiation and maintenance disorders

Tab. 1. Porovnání studií: repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě primární insomnie.

Studie	Velikost vzorku	Protokol	Lokalita	Trvání	Měření	Kontrolní skupina	Efekt
Jiang et al., 2013 [11]	120	1 Hz	P DLPFC	10 dní	PSQI, PSG, kortizol, ACTH, TSH, T4, T3	KBTi, hypnotika	S, O
Sánchez-Escandón et al., 2014 [12]	10	1 Hz	L frontální kortex	10 dní	PSG, EEG	–	O
Zhang et al., 2018 [13]	75	1 Hz + akupunktura	L prefrontální kortex	12 dní	PSQI, ISI, spánkový deník, aktigrafie	sham + akupunktura	S
Feng et al., 2018 [14]	32	1 Hz	DLPFC bilaterálně	10 dní	PSQI, GABA, BDNF, MEP	–	S, O

ACTH – adenokortikotropní hormon; BDNF – mozkový neurotrofický faktor (brain-derived neurotrophic factor); DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex; GABA – kyselina gama-aminomáselná; ISI – index tíže nespavosti (insomnia severity index); KBTi – kognitivně behaviorální terapie insomnie; L – levý; MEP – motorické evokované potenciály; O – objektivní; P – pravý; PSG – polysomnografie; PSQI – Pittsburský index kvality spánku (Pittsburgh Sleep Quality Index); S – subjektivní; TSH – tyreotropin hormon

související se spánkem, hypersomnie z centrální příčiny, poruchy cirkadiálního rytmu, parasomnie, poruchy pohybu ve spánku a ostatní poruchy spánku. Vzhledem k tomu, že konvenční farmakoterapie a psychoterapie nabízejí jen omezenou pomoc při léčbě poruch spánku, je nezbytné zkoumat i nové terapeutické postupy. Jedním z nich je využití stimulačního potenciálu transkraniální magnetické stimulace.

Princip repetitivní transkraniální magnetické stimulace

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je moderní neinvazivní biologickou léčebnou metodou, která se v oblasti neuropsychických onemocnění úspěšně používá k léčbě poruch nálady [5], tinitu [6], negativních příznaků u schizofrenie [7], obsedantně-kompulzivní poruchy [8], generalizované úzkostné poruchy, posttraumatické stresové poruchy [9] a v dalších indikacích. Princip spočívá v aplikaci opakujících se pulzů magnetického pole, které jsou indukovány výboji střídavého elektrického proudu s vysokou intenzitou procházejícího cívkou, která je umístěna v blízkosti povrchu hlavy. Každý pulz magnetického pole následně indukuje elektrickou aktivitu ve stimulované oblasti mozku. Výhodami rTMS jsou její vynikající snášenlivost, a tím i vysoká míra adherence k terapii, její nebolestivost, neinvazivní provedení a minimum kontraindikací a nežádoucích účinků. Mezi nejběžnější nežádoucí účinky až u 23 % pacientů patří bolesti hlavy [10], obvykle jsou však mírné a krátkodobé. Dále k nim patří bolesti šíje, svalové záškuby a svědění kůže.

V poslední době přibývá důkazů o možnostech ovlivnění subjektivních i objektivních symptomů asociovaných s poruchami spánku metodou rTMS. Nejčastěji je zkoumána problematika primární insomnie a insomnie u depresivní poruchy. Mnoho dalších studií a kazuistických sdělení dokládá, že rTMS může mít efekt i na poruchy pohybu související se spánkem, poruchy dýchání ve spánku, hypersomnii a insomnii u jiných psychických a neuronálních onemocnění.

Metodika

Ke dni 13. května 2022 byla provedena rešerše za pomoci databází PubMed a Google Scholar s použitím klíčových slov „rTMS“, „repetitive transcranial magnetic stimulation“, „sleep“, „sleep disorders“ a „insomnia“. Do přehledu byly zařazeny studie, které se zabývaly klinickou aplikací metody při terapii spánkových poruch a u kterých byl dostupný celý text v anglickém jazyce vč. popisu protokolu stimulace. Celkově bylo identifikováno 29 takových studií, vč. metaanalýz, randomizovaných studií s kontrolní skupinou, observačních studií a kazuistických sdělení.

Stimulační protokoly rTMS při léčbě spánkových poruch

V experimentální léčbě spánkových poruch dosahuje slibných výsledků několik protokolů. U insomnie je nejčastěji zkoumáno užití nízkofrekvenční (1 Hz) stimulace v oblasti pravého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC), ale existují i studie využívající vysokofrekvenční stimulaci (5–15 Hz) parietálního kortexu, zejména v přítomnosti

depresivní poruchy. Při poruchách spánku souvisejících s abnormální motorickou aktivitou (Parkinsonova choroba, syndrom neklidných nohou, bruxismus) se uplatňuje stimulace příslušné motorické korové oblasti. Většina intervencí zahrnuje 10–30 aplikací, ale některá klinická hodnocení ukazují efekt i po jediné stimulaci. Další proměnnou ve stimulačních protokolech je intenzita stimulace, která se odvozuje od klidového motorického prahu (resting motor threshold; MT). MT je minimální intenzita stimulace potřebná pro vyvolání motorického evokovaného potenciálu, který je obvykle sledován svalovou kontrakcí prstů ruky (thenaru dominantní ruky) a je pro každého pacienta individuální. Většina současných studií při stimulaci využívá intenzitu 80–120 % nalezeného motorického prahu.

Efektivita rTMS v léčbě jednotlivých spánkových poruch Primární insomnie

Na léčbu tzv. neorganické psychofyziologické (primární) insomnie (tj. insomnie, která není etiologicky spojena s jiným onemocněním ani s užíváním léků) bylo zaměřeno několik studií (tab. 1) [11–14]. Efekt rTMS na zvýšení kvality spánku byl zaznamenán ve srovnání s léčbou hypnotiky a kognitivně-behaviorální terapií insomnie [11] i ve srovnání se zaslepenou, placebem kontrolovanou skupinou [13]. Výsledky byly podloženy i objektivním hodnocením redukce EEG abnormalit zaznamenaných celonočním polysomnografickým záznamem [11,14].

Efekt rTMS u primární insomnie potvrdily i recentní metaanalýzy. Jiang et al. [15] ana-

Tab. 2. Porovnání studií: repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě insomnie u depresivní poruchy.

Studie	Velikost vzorku	Protokol	Lokalita	Počet aplikací	Měření	Kontrolní skupina	Efekt
Li et al., 2013 [19]	30	10 Hz	?	20	PSQI	–	S
Lowe et al., 2013 [20]	139	1–10 Hz	L, P DLPFC	10–45	sBDI, sHAMD	–	S
Pellicciari et al., 2013 [21]	10	1 + 10 Hz	DLPFC bilaterálně	10	PSG	–	O
Nishida et al., 2017 [22]	14	10 Hz	DLPFC bilaterálně	10	PSQI, aktigrafie	–	S
Antczak et al., 2017 [23]	13	10 Hz	L DLPFC	20	AIS, aktigrafie	–	ne
Collins et al., 2021 [24]	21	10 Hz	L DLPFC	30	PSQI	–	S
Rosenquist et al., 2013 [25]	301	10 Hz	L DLPFC	30	sHAMD, sIDS-SR	sham	ne

AIS – Aténská škála nespavosti; DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex; L – levý; O – objektivní; P – pravý; PSG – polysomnografie; PSQI – Pittsburský index kvality spánku (Pittsburgh Sleep Quality Index); S – subjektivní; sBDI – Beckova stupnice pro posuzování závažnosti deprese: pouze položky zaměřené na kvalitu spánku; sHAMD – Hamiltonova škála pro depresi: pouze položky zaměřené na kvalitu spánku; sIDS-SR – Inventory of Depressive Symptomatology Self Report, sebehodnotící škála depresivní symptomatologie: pouze položky zaměřené na kvalitu spánku

lyzovali výsledky 9 studií s kontrolní shamovou skupinou u pacientů trpících primární insomnií. Podle jejich zjištění rTMS způsobila výraznou redukci subjektivních potíží se spánkem podle Pittsburského indexu kvality spánku (Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI), nejvýraznější efekt byl pozorován při 30 aplikacích. Další metaanalýza provedená skupinou Sun et al. [16] zhodnotila 36 studií se závěrem, že rTMS má schopnost redukovat symptomy insomnie zachycené PSQI. Výsledky polysomnografie byly sice variabilnější, ale naznačovaly zmožením pomalovlnného a REM spánku. A nejnovější metaanalýza autorů Ma et al. [17] potvrdila účinek rTMS oproti sham stimulaci u 27 kontrolovaných studií, přičemž efekt byl prokázán i objektivními metodami (polysomnografie, aktigrafie).

Insomnie provázející duševní onemocnění

Jelikož až 85 % pacientů trpících depresivní poruchou má současně příznaky nespavosti [18], bylo provedeno několik studií, převážně sekundárních analýz dat pacientů léčených pro depresivní poruchu, které zkoumaly možnost úpravy kvality spánku při léčbě rTMS. Současné výsledky (tab. 2) [19–25] jsou smíšené a definitivní zhodnocení komplikuje nedostatek kontrolovaných studií a různorodost použitých stimulačních protokolů.

Pouze jedna klinická studie zahrnula kontrolní shamovou větev. Rosenquist et al. [25] použili 10 Hz rTMS na levý DLPFC u 301 pacientů v monoterapii rezistentní depresivní

poruchy. Subjektivně hodnocená kvalita spánku se významně zvýšila, jak ve skupině s aktivní, tak ve skupině s placebovou stimulací. Mezi skupinami však nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl, což naznačuje, že se na zmírnění nespavosti mohl podílet placebo efekt. Nedostatkem studie je nízká specifita zvolených dotazníků hodnotících kvalitu spánku a sekundární analýza dat.

Jedním z důvodů nekonzistentních výsledků předchozích výzkumů mohou být parametry stimulace používané při léčbě depresivní poruchy. Ukazuje se, že různé léčebné protokoly mají různé klinické účinky v závislosti na zvolené stimulované oblasti a použité frekvenci stimulace [26]. U insomnie byla ve studiích zjištěna zvýšená korová excitace [27] a výzkumy naznačují, že vysokofrekvenční stimulace má excitační účinek na neuronální síť a aktivitu, zatímco nízkofrekvenční stimulace aktivitu inhibuje [28]. Nejrozšířenější protokol pro léčbu depresivní poruchy je cílen na levý DLPFC pomocí vysokofrekvenční stimulace, a toto nastavení nemusí být optimální pro léčbu komorbidních poruch spánku. Je možné, že multiregionální a kombinované protokoly, např. excitační stimulace na jedné straně a inhibiční stimulace kontralaterálně, mohou přinést přesvědčivější výsledky v léčbě komorbidní depresivní poruchy a insomnie.

Efekt rTMS v léčbě insomnie u pacientů trpících generalizovanou úzkostnou poruchou zkoumali Huang et al. [29]. Po intervenci (1 Hz, pravá parietální oblast, 10 aplikací) se ve srovnání s kontrolní skupinou snížila subjektivně vnímaná závažnost ne-

spavosti hodnocená dotazníkem PSQI, která korelovala s mírou redukce úzkostné symptomatiky hodnocenou pomocí celkových skóre Hamiltonovy škály úzkosti.

Repetitivní TMS má svou roli i v léčbě syndromu závislosti na psychoaktivních látkách. Lin et al. [30] zkoumali náladu a kvalitu spánku u 105 uživatelů abstinujících od heroínu či metamfetaminu. V aktivní skupině (10 Hz rTMS, levý DLPFC, stimulace po dobu 6 týdnů) došlo ke zmírnění subjektivně vnímané nespavosti podle PSQI ve srovnání se shamovou skupinou. Opět je však obtížné určit, zdali zmírnění insomnie nebylo způsobené prokázanou redukcí anxiózních a depresivních symptomů.

Obstrukční spánková apnoe

Obstrukční spánková apnoe (OSA) je časté onemocnění, při kterém v průběhu spánku dochází k nadměrné relaxaci svalů horních cest dýchacích, což vede k jejich zúžení a nemožnosti nádechu (apnoe). Následná aktivace sympatiku vede ke krátkému probuzení, které se však může opakovat i stokrát za hodinu. Spánek je nekvalitní a vede k nadměrné denní ospalosti. Prevalence OSA v populaci je přibližně 5 % a pojí se se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních komplikací [31]. Kromě léčby přístrojem, který vytváří kontinuální přetlak v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure; CPAP), jsou však možnosti terapie omezené. Možnosti léčby OSA pomocí rTMS se věnovali Melo-Silva et al. [32,33], kteří stimulovali somatotopickou reprezentaci jazyka (musculus genioglossus) v motorické kůře spících pa-

Tab. 3. Porovnání studií: repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě syndromu neklidných nohou.

Studie	Velikost vzorku	Protokol	Lokalita	Počet aplikací	Měření	Kontrolní skupina	Efekt
Altunrende et al., 2014 [37]	19	5 Hz	L motorický kortex suplementární	10	IRLS	Sham, dvojité zaslepení	IRLS
Lanza et al., 2018 [38]	23	1 Hz	L motorický a somato-senzorický kortex	1	VAS	Sham	VAS
Lin et al., 2015 [39]	14	15 Hz	L frontální motorický kortex	14	IRLS, PSQI, HAMA, HAMD	–	IRLS, PSQI, HAMA
Sanchez-Escandon et al., 2017 [40]	1	1 Hz	L motorický kortex primární	12	PSG	–	SE, TST
Liu et al., 2015 [41]	15	5 Hz	motorický kortex primární, bilaterálně	1	IRLS	–	IRLS

HAMA – Hamiltonova škála pro anxieta; HAMD – Hamiltonova škála pro depresi; IRLS – International RLS Rating Scale (Mezinárodní škála RLS); L – levý; PSG – polysomnografie; PSQI – Pittsburský index kvality spánku (Pittsburgh Sleep Quality Index); SE – spánková efektivita; TST – celková doba spánku; VAS – vizuální analogová škála pro subjektivní posouzení kvality spánku

ciťů za účelem stimulace kontrakce svalů horních dýchacích cest. V protokolu použili pět až deset nonrepetitivních pulzů u 14 pacientů během fáze spánku NREM-2 (non-rapid-eye-movement) v závěru expirace a iniciace inspirace. Po intervenci došlo k úpravě dýchacích parametrů. Přínos repetitivního protokolu se však nepotvrdil [34].

Hypersomnie a narkolepsie

Údaje o efektivitě rTMS v léčbě hypersomnie jsou méně četné. Sonmez et al. [35] zjistili, že 30 aplikací vysokofrekvenční rTMS na levý DLPFC u 17 adolescentů přineslo statisticky významnou redukci symptomů hypersomnie při subjektivním hodnocení, ale nebyl zjištěn žádný účinek v rámci vlastní nespavosti.

Narkolepsie se vyznačuje nadměrnou a vůlí nepotlačitelnou denní spavostí, často doprovázenou kataplexií (náhlé snížení svalového tonu vyvolané emocí) a hypnagogickými halucinacemi. V současnosti jediná léčba narkolepsie spočívá v podávání farmakologické léčby. Existuje pouze jedna kazuistika [36] použití rTMS v léčbě u 14leté dívky, která se podrobila 25 aplikacím vysokofrekvenční (10 Hz) rTMS v oblasti levého DLPFC. Symptomy denní spavosti a kataplexie byly potlačeny.

Syndrom neklidných nohou

Syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome; RLS) je neurologické onemocnění spojené s nepříjemnými pocity v dolních končetinách a nutkáním k pohybu, které, jak se ukazuje (tab. 3) [37–41], lze také

ovlivnit pomocí rTMS. Efekt byl prokázán ve srovnání s kontrolní skupinou [37], a to dokonce i po jediné aplikaci [38]. Pozitivní ovlivnění symptomů RLS a přítomné anxiety může přetrvávat až dva měsíce [39] a objektivní prodloužení celkové doby spánku znamenal i celonoční polysomnografický záznam [40]. Patofyziologie RLS souvisí s narušením dopaminergního systému a existují studie [42,43], které prokazují zvýšenou dopaminergní aktivitu po stimulaci rTMS frontálního a parietálního kortexu u zvířat i lidí. V jiné studii se ale změna dopaminergní aktivity u depresivních pacientů nepotvrdila [44], vysvětlení tohoto mechanismu je proto zatím nejednoznačné.

Bruxismus související se spánkem

Bruxismus související se spánkem je skřípání a cvakání zubů o sebe během spánku, které vede k probouzení, nekvalitnímu spánku, a často i k rušení spolunocležníka. Kromě toho má i stomatologické důsledky, kterými bývají bolesti žvýkacích svalů, čelistního kloubu a hlavy. Kromě mechanické ochrany zubů na noc a podávání benzodiazepinů je současná léčba velice omezená. Do pilotní studie autorů Zhou et al. [45] se zapojilo 12 účastníků trpících spánkovým bruxismem, kteří se účastnili 5 po sobě jdoucích stimulací 1 Hz rTMS v oblasti somatosenzorické reprezentace musculus masseter v motorické kůře bilaterálně. Elektromyografické měření zaznamenalo po stimulaci statisticky signifikantní pokles aktivity masseteru ve spánku, vč. zmírnění bolesti. rTMS se tedy jeví jako nadějná metoda při terapii bruxi-

smu, k ověření účinku jsou však potřebné další robustnější studie s kontrolní skupinou.

Poruchy spánku při Parkinsonově chorobě

U Parkinsonovy nemoci se často vyskytuje nekvalitní a fragmentovaný spánek. Možnost ovlivnění kvality spánku u této skupiny pacientů zkoumali Van Dijk et al. [46] u 13 pacientů. Zjistili, že aplikace 5 Hz rTMS v oblasti parietální kůry zvýšila kontinuitu a efektivitu spánku zachycenou aktigrafickým záznamem, ale aplikace v oblasti motorické kůry takový účinek neměla. Motorické symptomy nebyly léčbou ovlivněny. Oproti tomu 10 aplikací 15 Hz rTMS bilaterálně v oblasti primární motorické kůry u 11 pacientů dle autorů Antczak et al. [47] zmírnila subjektivně vnímanou tíži nespavosti. V polysomnografických nálezech došlo k redukci NREM 1 spánku a nočních probuzení. Tento výsledek však mohl souviset se zmírněním motorických symptomů, které bylo rovněž zaznamenáno. Rozdílný výsledek oproti předchozí studii ukazuje, že efekt rTMS závisí na použitých stimulačních parametrech a lokalizaci stimulace. Ve třetí studii Arias et al. [48] použili nízkofrekvenční (1 Hz) rTMS v oblasti vertexu po dobu 10 dní. Efekt rTMS na spánek se však neprokázal, subjektivní vnímání kvality spánku bylo srovnatelné se shamovou skupinou.

Biologický podklad léčby spánkových poruch pomocí rTMS

Přesný mechanismus biologického působení rTMS není zcela jasný a předpokládá se,

že mechanismus účinku je multifaktoriální, vč. změn prokrvení mozku, indukce neuroplasticity, změn funkční mozkové konektivity a syntézy neurotransmiterů.

Vzhledem k tomu, že u insomnie byla prokázána zvýšená kortikální excitabilita [27], nízkofrekvenční rTMS stimulace by hyperpolarizací neuronů mohla vést k její normalizaci a ke zvýšení kvality spánku. Intervencí rTMS bylo dosaženo změn v evokovaných motorických potenciálech, které odrážejí míru kortikální aktivity [14]. Kromě insomnie byla zvýšená excitabilita zjištěna i u RLS, ale snížená kortikální excitabilita byla naopak pozorována u syndromu OSA a narkolepsie [27].

V několika studiích bylo pozorováno, že rTMS podporuje syntézu mozkového neurotrofického faktoru (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) [49] a uvolňování kyseliny gama-aminomáselné (GABA) v neuronech [50]. Také existují důkazy, že BDNF i GABA hrají roli v regulaci spánku [52,53], což vysvětluje i efekt hypnotik 3. generace, která jsou agonisty GABA receptoru. Zvýšení plazmatické koncentrace GABA a BDNF u insomnie po úspěšné rTMS intervenci již bylo zdokumentováno [14]. Nadměrná kortikální aktivace u insomnie může mít vliv i na aktivaci stresové osy, což vede ke zvýšení plazmatických koncentrací kortizolu, tyreotropního hormonu (TSH), fT4 (volný tyroxin), fT3 (volný trijodtyronin) a adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Normalizace plazmatických koncentrací těchto hormonů po úspěšné rTMS intervenci korelovala se zvýšenou kvalitou spánku [11].

Další teorie se týkají sekrece neurotransmiterů. Spekuluje se o možné roli melatoninu, vysokofrekvenční rTMS aplikovaná v nočních hodinách však měla na sekreci melatoninu inhibiční vliv [53]. Vliv nízkofrekvenční stimulace na sekreci melatoninu není znám. Transkraniální magnetická stimulace také moduluje serotoninergní a noradrenergí systémy, které mají roli v regulaci spánku, vč. ovlivnění množství receptorů ve frontálním kortexu [54]. Efekt rTMS u RLS a Parkinsonovy choroby naznačuje také možný vliv na aktivitu dopaminergního systému, ale specifické studie zaměřené na tuto oblast zatím neposkytují konzistentní výsledky [42–44].

Významným mechanismem účinku rTMS na insomni může být ovlivnění zánětlivých parametrů (např. C-reaktivní protein, tumor necrosis factor alfa [TNF- α], interleukin 1 a 6, prostaglandiny, fibrinogen, kolísání

počtu a zastoupení leukocytů v periferní krvi), které jsou asociovány s nekvalitním spánkem [55,56]. Regulace spánku a imunitní systém jsou vzájemně propojeny. Složky imunitního systému, zejména cytokiny interleukin 1, TNF- α a prostaglandin PGD2, se podílejí na regulaci fyziologického spánku a také zprostředkovávají zvýšení množství NREM spánku poté, co je obrana organismu napadena patogeny. Nekvalitní spánek je také asociován s chronickými infekcemi a zánětlivými nemocemi, jako jsou např. AIDS, hepatitida C, africká trypanosomiáza, infekční mononukleóza, revmatoidní artritida, fibromyalgie, chronická zánětlivá střevní onemocnění a atopický ekzém [56,57]. Prozánětlivé cytokiny mimo jiné aktivují enzym indoleamin-2,3-dioxygenázu, jež vede ke zvýšené degradaci tryptofanu, který je prekurzorem serotoninu a melatoninu [57]. Nedostatek melatoninu pak může vést k nekvalitnímu spánku a narušení cirkadiálního rytmu. Zapojení imunitního systému do změn spánku souvisejících s onemocněním potvrzuje i nedávný výzkum účinků imunoterapie (např. anti-TNF léčby) na spánek, který ukazuje, že tlumení aktivity některých prozánětlivých cytokinů zvyšuje kvantitu a kvalitu spánku [56].

Některé studie naznačují, že rTMS aplikovaná u depresivních pacientů může zánětlivou odpověď organismu modulovat [58,59], výsledky však nejsou jednoznačné. V dalších studiích nebyl potvrzen vliv rTMS na zvýšení plazmatické koncentrace tryptofanu [60]. Výzkum propojení imunitního systému s poruchami spánku je komplikován diurnálním kolísáním koncentrace zánětlivých markerů a potřebou opakovaných a časově specifických odběrů krve.

Limitace studie

Studií, které se věnují problematice rTMS a spánku, je prozatím pouze omezené množství, mají řadu limitací a v některých případech se jedná pouze o kazuistiky. Některé z nich např. nespecifikovaly konkrétní typ chronické insomnie (14) nebo neuvedly, podle jakých kritérií byla diagnóza stanovena (36). Další slabinou některých uvedených studií jsou chybějící informace o trvání terapeutického efektu (34).

Závěr

Repetitivní TMS představuje v terapii poruch spánku slibnou a rozvíjející se metodu, která by mohla najít uplatnění při terapii stavů ne reagujících na konvenční psychotherapeutické či farmakologické přístupy.

Úspěšné intervence byly zaznamenány při léčbě primární insomnie, terapii RLS a poruch spánku při Parkinsonově chorobě. Ojedinelé úspěchy evidujeme také při léčbě bruxismu spojeného se spánkem a insomnie při závislosti na návykových látkách a generalizované úzkostné poruše. Při léčbě OSA se však efekt projevil pouze při non-repetitivním protokolu. Úspěšná léčba narkolepsie pomocí rTMS byla prozatím popsána pouze v jedné kazuistice. Výsledky studií při léčbě nespavosti u depresivních pacientů jsou však celkově rozporuplné, a to pravděpodobně kvůli suboptimálně použitým parametrům stimulace. Dalším omezením je relativně malý vzorek pacientů. Při sekundárních analýzách dat u komorbidit je navíc obtížné odlišit vlastní efekt rTMS od pozitivních změn kvality spánku vlivem zmírnění závažnosti základního onemocnění. Možnost ovlivnění parasomnií a poruch cirkadiálních rytmů zatím nebyla zkoumána vůbec.

Zůstává také mnoho nezodpovězených otázek. Jaký protokol stimulace je u jednotlivých onemocnění nejvhodnější? Jak dlouho trvá účinek stimulace? Existuje populace pacientů, u kterých má intervence větší efekt než u jiných? Má na efekt vliv i denní doba stimulace? Na tyto otázky může odpovědět budoucí výzkum.

Grantová podpora

Práce byla podpořena programem Cooperatio (vědní oblast Neuroscience) a projektem MZ ČR – RVO VFN64165.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Reference

1. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in the Netherlands. *Sleep Med* 2017; 30: 229–239. doi: 10.1016/j.sleep.2016.09.015.
2. Ohayon MM. Epidemiological overview of sleep disorders in the general population. *Sleep Med Res* 2011; 2(1): 1–9. doi: 10.17241/smr.2011.2.1.1.
3. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* 2007; 30(2): 213–218. doi: 10.1093/sleep/30.2.213.
4. Blanken TF, Borsboom D, Penninx BW et al. Network outcome analysis identifies difficulty initiating sleep as a primary target for prevention of depression: a 6-year prospective study. *Sleep* 2020; 43(5): zsz288. doi: 10.1093/sleep/zsz288.
5. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract* 2002; 8(5): 270–275. doi: 10.1097/00131746-200209000-00003.
6. Anders M, Dvorakova J, Rathova L et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, pla-

- cebo controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31(2): 238–249.
7. Shi C, Yu X, Cheung EFC et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014; 215(3): 505–513. doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.019.
 8. Carmi L, Tendler A, Bystritsky A et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019; 176(11): 931–938. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18101180.
 9. Cirillo P, Gold AK, Nardi AE et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2019; 9(6): e01284. doi: 10.1002/brb3.1284.
 10. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C et al. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(2): 455–471. doi: 10.1016/j.clinph.2005.10.014.
 11. Jiang C-G, Zhang T, Yue F-G et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67(1): 169–173. doi: 10.1007/s12013-013-9529-4.
 12. Sánchez-Escandón O, Arana-Lechuga Y, Terán-Pérez G et al. Transcranial magnetic stimulation improves sleep parameters in patients affected with insomnia associated to electroencephalographic abnormalities. *Neurosci Med* 2014; 5(1): 72–77. doi: 10.4236/nm.2014.51010.
 13. Zhang Y-P, Liao W-J, Xia W-G. Effect of acupuncture cooperated with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic insomnia: a randomized clinical trial. *Curr Med Sci* 2018; 38(3): 491–498. doi: 10.1007/s11596-018-1905-2.
 14. Feng J, Zhang Q, Zhang C et al. The effect of sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia. *Brain Behav* 2019; 9(2): e01206. doi: 10.1002/brb3.1206.
 15. Jiang B, He D, Guo Z et al. Efficacy and placebo response of repetitive transcranial magnetic stimulation for primary insomnia. *Sleep Med* 2019; 63: 9–13. doi: 10.1016/j.sleep.2019.05.008.
 16. Sun N, He Y, Wang Z et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2021; 77: 226–237. doi: 10.1016/j.sleep.2020.05.020.
 17. Ma H, Lin J, He J et al. Effectiveness of TES and rTMS for the treatment of insomnia: meta-analysis and meta-regression of randomized sham-controlled trials. *Front Psychiatry* 2021; 12: 744475. doi: 10.3389/fpsy.2021.744475.
 18. Sunderajan P, Gaynes BN, Wisniewski SR et al. Insomnia in patients with depression: a STAR*D report. *CNS Spectr* 2010; 15(6): 394–404. doi: 10.1017/s1092852900029266.
 19. Li T, Wang W, Hong L et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances sleep quality of patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep Med* 2013; 14(11): e303–e304. doi: 10.1016/j.sleep.2013.11.743.
 20. Lowe A, Rajaratnam SMW, Hoy K et al. Can sleep disturbance in depression predict repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment response? *Psychiatry Res* 2013; 210(1): 121–126. doi: 10.1016/j.psychres.2013.04.028.
 21. Pellicciari MC, Cordone S, Marzano C et al. Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 433. doi: 10.3389/fnhum.2013.00433.
 22. Nishida M, Kikuchi S, Nisijima K et al. Actigraphy in patients with major depressive disorder undergoing repetitive transcranial magnetic stimulation: an open label pilot study. *J ECT* 2017; 33(1): 36–42. doi: 10.1097/YCT.0000000000000352.
 23. Antczak JM, Poleszczyk A, Wichniak A et al. The influence of the repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression. *Psychiatr Pol* 2017; 51(5): 845–857. doi: 10.12740/PP/68503.
 24. Collins AR, Cheung J, Croarkin PE et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on sleep quality and mood in patients with major depressive disorder. *J Clin Sleep Med* 2022; 18(5): 1297–1305. doi: 10.5664/jcsm.9846.
 25. Rosenquist PB, Krystal A, Heart KL et al. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2013; 205(1–2): 67–73. doi: 10.1016/j.psychres.2012.09.011.
 26. Albrecht J, Mares T, Jassova K et al. Stimulation parameters of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of neuropsychiatric disorders – protocols and localisation. *Cesk Slov Psychiatr* 2017; 113(4): 158–165.
 27. Lanza G, Cantone M, Lanuzza B et al. Distinctive patterns of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2015; 19: 39–50. doi: 10.1016/j.smrv.2014.04.001.
 28. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48(12): 1133–1141. doi: 10.1016/s0006-3223(00)01065-9.
 29. Huang Z, Li Y, Bianchi MT et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right parietal cortex for comorbid generalized anxiety disorder and insomnia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study. *Brain Stimul* 2018; 11(5): 1103–1109. doi: 10.1016/j.brs.2018.05.016.
 30. Lin J, Liu X, Li H et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on sleeping quality and mood status in drug dependent male inpatients during abstinence. *Sleep Med* 2019; 58: 7–12. doi: 10.1016/j.sleep.2019.01.052.
 31. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(9): 1217–1239. doi: 10.1164/rccm.2109080.
 32. Melo-Silva CA, Borel J-C, Gakwaya S et al. Acute upper airway muscle and inspiratory flow responses to transcranial magnetic stimulation during sleep in apnoeic patients. *Exp Physiol* 2013; 98(4): 946–956. doi: 10.1113/expphysiol.2012.070359.
 33. Melo-Silva CA, Gakwaya S, Rousseau E et al. Consecutive transcranial magnetic stimulation twitches reduce flow limitation during sleep in apnoeic patients. *Exp Physiol* 2013; 98(9): 1366–1375. doi: 10.1113/expphysiol.2013.073072.
 34. Rousseau E, Melo-Silva CA, Gakwaya S et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of upper airway muscles during sleep in obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 2016; 121(5): 1217–1225. doi: 10.1152/japplphysiol.00487.2015.
 35. Sonmez AI, Kucuker MU, Lewis CP et al. Improvement in hypersomnia with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: preliminary evidence from an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020; 97: 109763. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109763.
 36. Lai J-B, Han M-M, Xu Y et al. Effective treatment of narcolepsy-like symptoms with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a case report. *Medicine* 2017; 96(46): e8645. doi: 10.1097/MD.00000000000008645.
 37. Altunrende B, Yildiz S, Cevik A et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in restless legs syndrome: preliminary results. *Neurol Sci* 2014; 35(7): 1083–1088. doi: 10.1007/s10072-014-1653-4.
 38. Lanza G, Cantone M, Aricò D et al. Clinical and electrophysiological impact of repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation on the sensory-motor network in patients with restless legs syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418759973. doi: 10.1177/1756286418759973.
 39. Lin Y-C, Feng Y, Zhan S-Q et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of restless legs syndrome. *Chin Med J* 2015; 128(13): 1728–1731. doi: 10.4103/0366-6999.159344.
 40. Sanchez-Escandon O, Arana-Lechuga Y, Terán-Pérez G et al. Transcranial magnetic stimulation in sleep medicine. [online]. Available from: <https://www.jscimedcentral.com/article/Transcranial-Magnetic-Stimulation-in-Sleep-Medicine>.
 41. Liu C, Dai Z, Zhang R et al. Mapping intrinsic functional brain changes and repetitive transcranial magnetic stimulation neuromodulation in idiopathic restless legs syndrome: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Sleep Med* 2015; 16(6): 785–791. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.029.
 42. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M et al. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003; 126(12): 2609–2615. doi: 10.1093/brain/awg268.
 43. Pogarell O, Koch W, Pöppel G et al. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res* 2006; 40(4): 307–314. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.09.001.
 44. Kuroda Y, Motohashi N, Ito H et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation failed to change dopamine synthesis rate: preliminary L-β-11C]DOPA positron emission tomography study in patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64(6): 659–662. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02152.x.
 45. Zhou W-N, Fu H-Y, Du Y-F et al. Short-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep bruxism – a pilot study. *Int J Oral Sci* 2016; 8(1): 61–65. doi: 10.1038/ijos.2015.35.
 46. van Dijk KD, Møst EIS, Van Someren EJW et al. Beneficial effect of transcranial magnetic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(6): 878–884. doi: 10.1002/mds.22462.
 47. Antczak J, Rakowicz M, Banach M et al. The influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Appl Biomed* 2011; 31(3): 35–46. doi: 10.1016/S0208-5216(11)70017-1.
 48. Arias P, Vivas J, Grieco KL et al. Double-blind, randomized, placebo controlled trial on the effect of 10 days low-frequency rTMS over the vertex on sleep in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2010; 11(8): 759–765. doi: 10.1016/j.sleep.2010.05.003.
 49. Guo F, Lou J, Han X et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive impairment by enhancing neurogenesis and suppressing apoptosis in the hippocampus in rats with ischemic stroke. *Front Physiol* 2017; 8: 559. doi: 10.3389/fphys.2017.00559.
 50. Dubin MJ, Mao X, Banerjee S et al. Elevated prefrontal cortex GABA in patients with major depressive disorder after TMS treatment measured with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatry Neurosci* 2016; 41(3): E37–45. doi: 10.1503/jpn.150223.
 51. Nitz D, Siegel JM. GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. *Neuroscience* 1997; 78(3): 795–801. doi: 10.1016/s0306-4522(96)00549-0.
 52. Kushikata T, Fang J, Krueger JM. Brain-derived neurotrophic factor enhances spontaneous sleep in rats and

rabbits. Am J Physiol 1999; 276(5): R1334–1338. doi: 10.1152/ajpregu.1999.276.5.R1334.

53. Ji RR, Schlaepfer TE, Aizenman CD et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95(26): 15635–15640. doi: 10.1073/pnas.95.26.15635.

54. Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). Depress Anxiety 2000; 12(3): 178–187. doi: 10.1002/1520-6394(2000)12:3<178::AID-DA10>3.0.CO;2-N.

55. Dzierzewski JM, Donovan EK, Kay DB et al. Sleep inconsistency and markers of inflammation. Front Neurol 2020; 11: 1042. doi: 10.3389/fneur.2020.01042.

56. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-immune crosstalk in health and disease. Physiol Rev 2019; 99(3): 1325–1380. doi: 10.1152/physrev.00010.2018.

57. Anders M, Gkalpakiotis S, Rob F et al. Atopická dermatitida a psychické komorbidity. Čes-slov Derm 2022; 97(5): 196–208.

58. Tateishi H, Mizoguchi Y, Monji A. Is the therapeutic mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in cognitive dysfunctions of depres-

sion related to the neuroinflammatory processes in depression? Front Psychiatry 2022; 13: 834425. doi: 10.3389/fpsy.2022.834425.

59. Zuo C, Cao H, Feng F et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation exerts anti-inflammatory effects via modulating glial activation in mice with chronic unpredictable mild stress-induced depression. Int Immunopharmacol 2022; 109: 108788. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108788.

60. Giron CG, Lin T TZ, Kan RLD et al. Non-invasive brain stimulation effects on biomarkers of tryptophan metabolism: a scoping review and meta-analysis. Int J Mol Sci 2022; 23(17): 9692. doi: 10.3390/ijms23179692.

Poděkování partnerům České neurologické společnosti

Platinoví partneři



Zlatý partner



Stříbrný partner



Bronzový partner



Partneři tematické sekce CzechNeurOnline



Extrapyramidové poruchy



Bolesti hlavy



Neuromuskulárního onemocnění
a Neuroimunologie

Partner mobilní aplikace



Care Comm s.r.o.

KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST



publikační
činnost: odborné
knihy a časopisy
pro lékaře
a specialisty



webové
portály se
zdravotnickou
tematikou



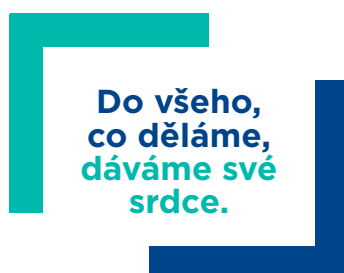
kompletní servis
při natáčení
videorozhovorů
a on-line
kongresového
zpravodajství



originální
kongresové
zpravodajství



pořádání
tiskových
konferencí
nebo kulatých
stolů



Care Comm
we care...

V případě zájmu
se na nás neváhejte obrátit:
www.carecomm.cz
info@carecomm.cz