

UNIVERZITA KARLOVA
Fakulta tělesné výchovy a sportu
Katedra Fyzioterapie

Vliv binaural beats na kvalitu spánku: systematická rešerše

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce:
MUDr. David Pánek, Ph.D.

Vypracoval:
Mgr. Ondřej Pavlovič

Praha, duben 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou diplomovou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl a řádně citoval všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne:

podpis autora práce

Poděkování

Rád bych na tomto místě poděkoval vedoucímu své diplomové práce MUDr. Davidu Pánkovi, Ph.D. za cenné rady, připomínky a podnětné diskuse. Děkuji mu za inspiraci a mrzí mě, že i přes jeho trpělivost a usměřování mého entuziasmu nakonec nedošlo na realizaci experimentálního měření.

O to více mu děkuji za poskytnutí naprosté svobody v tvorbě této práce.

Rovněž bych chtěl poděkovat své ženě Monice, bez níž bych se nikdy nestal tím člověkem, kterým jsem nyní, v dobrém i ve zlém. Nebýt její bezmezná podpory a porozumění, tato práce by pravděpodobně nikdy nevznikla.

Abstrakt

Název: Vliv binaural beats na kvalitu spánku: systematická rešerše

Cíle: Hlavním cílem této práce je představit možnosti ovlivnění stresu a spánku, zjistit vliv stimulace binaurálními beaty (BB) na jeho kvalitu a parametry a na základě dostupných dat stanovit specifika efektivní terapie BB.

Materiál a metody: Použitou metodou je systematická rešerše zahrnující odborné články a klinické studie, publikované v odborných časopisech a sbornících. Dostupné relevantní zdroje v anglickém jazyce, publikované od roku 2000 do ledna 2023, byly vyhledány ve třech elektronických databázích (Web of Science, Scopus, PubMed) podle definovaných klíčových slov a jejich kombinací. Screening a následný proces vyřazování probíhal dle jasně nastavených kritérií, přičemž pro finální analýzu bylo vybráno celkem 14 zdrojů.

Výsledky: Stimulace BB zvyšuje subjektivně vnímanou kvalitu spánku a snižuje duševní napětí. Objektivně zkracuje dobu usínání, urychluje nástup hlubších hladin spánku (N2 a N3) a prodlužuje jejich trvání, jakožto i celkovou dobu spánku. Jako optimální parametry lze považovat BB ve frekvenčním rozmezí 2 až 4 Hz, odpovídající delta oscilacím, nesené tóny o frekvencích kolem 250 Hz a nižších, případně na podkresu bílého či růžového šumu. Stimulace by měla trvat alespoň 30 minut a měla by probíhat v časech okolo začátku spánku, tedy těsně před usnutím, během něj a případně i v průběhu spánku. Jednotlivé parametry jsou v práci diskutovány.

Závěry: Stimulace BB se jeví jako efektivní metoda pro zlepšení kvality spánku a mohla by tak představovat alternativu farmakoterapie. Je neinvazivní, dostupná a relativně nenáročná, avšak je nutné brát v potaz i její případné limitace a nedostatky.

Klíčová slova: stres, spánek, poruchy spánku, insomnie, cirkadiánní rytmy, neuromodulace, akustická stimulace, binaural beats, binaurální rytmy, EEG

Abstract

Name: The effects of binaural beats on sleep quality: a systematic review

Aims of the study: The main objective of this study is to present the possibilities of influencing stress and sleep, to determine the effect of binaural beats (BB) stimulation on sleep quality and parameters, and to determine the specifics of effective BB therapy based on the available data.

Materials and methods: This systematic review includes scientific articles and clinical studies published in relevant and/or peer-reviewed journals and conference proceedings. Three electronic databases (Web of Science, Scopus, PubMed) were searched for all available sources published from 2000 to January 2023 in English language. The search was conducted using relevant keywords and their combinations. The screening and subsequent process of elimination was based on set of eligibility and inclusion criteria.

Results: Total of fourteen studies met the eligibility criteria. BB stimulation increased subjectively perceived sleep quality and reduced mental tension. Objectively, it reduces time of falling asleep, accelerates the onset of deeper sleep stages (N2 and N3) and increases their duration, as well as the total sleep time. The parameters optimal for effective BB stimulation can be laid out as follows: BB in the frequency range of 2 to 4 Hz, corresponding to delta oscillations, carried by tones of frequencies around 250 Hz and lower, possibly on a white or pink noise background. Stimulation should last for at least 30 minutes and should take place at times around the onset of sleep, i.e. just before, during and possibly during sleep. The different parameters are discussed in the paper.

Conclusions: BB stimulation proves to be an effective method for improving sleep quality and could thus represent an alternative to pharmacotherapy. It is non-invasive, easily accessible and relatively inexpensive, but its potential limitations and shortcomings must be also considered.

Keywords: stress, sleep, sleep disorders, insomnia, circadian rhythms, neuromodulation, acoustic stimulation, binaural beats, binaural rhythms, EEG

OBSAH

1	Úvod	1
2	Teoretická východiska	3
2.1	Mozek a jeho aktivita	3
2.2	EEG – elektroencefalografie	7
2.3	sLORETA	9
2.4	Brainwave entrainment	11
2.5	Neuromodulační metody	12
2.5.1	Invazivní	12
2.5.2	Neinvazivní	13
2.5.2.1	Neurofeedback	14
2.5.2.2	Senzorické	14
2.5.3	Potenciální využití v individuální terapii	15
2.6	Binaurální beaty	17
2.6.1	Fyziologický mechanismus vzniku BB	17
2.6.2	Mechanismus stimulace: „nosný“ tón či zvuk	17
2.6.3	Jednotlivé hladiny a jejich efekty	19
2.7	Spánek	20
2.7.1	Fyziologie spánku a cirkadiánních rytmů	21
2.7.2	Spánek v kontextu fyzioterapie a rehabilitace	24
2.7.3	Fáze spánku a jejich EEG koreláty	25
2.7.4	Faktory ovlivňující spánek	28
2.7.4.1	Negativní faktory	28
2.7.4.2	Příznivé faktory	30
2.7.5	Spánkové poruchy	32
2.7.6	Metody pro výzkum a hodnocení kvality spánku	34
2.8	Stres	36
2.8.1	Psychoneuroimunologie - mechanismus psychosomatických obtíží	37
2.8.2	Biomarkery stresu a možnosti jak je měřit	41
2.8.3	Metody relaxace	42
2.8.3.1	Meditace a mindfulness	42
2.8.3.2	Tělesné techniky	43
2.8.3.3	Zvukové stimuly v relaxaci	44
2.9	Shrnutí	45

3	Cíle práce a výzkumné otázky.....	46
3.1	Cíle.....	46
3.2	Výzkumné otázky.....	46
4	Materiál a metody.....	47
4.1.	Strategie výběru	47
4.2.	Kritéria výběru	48
4.3.	Hodnocení metodologické kvality studií a stanovení rizika zkreslení.....	49
4.4.	PRISMA flow diagram	50
5	Výsledky.....	51
5.1	Shrnutí použitých studií	51
5.2	Charakteristika jednotlivých studií	57
5.3	Shrnutí výsledků.....	68
5.3.1	Odpověď na otázku Jak ovlivní auditorní stimulace BB subjektivní hodnocení kvality spánku, měřené standardizovanými spánkovými dotazníky a/nebo deníky?.....	68
5.3.2	Odpověď na otázku Jak se projeví auditorní stimulace BB na objektivně měřitelných fyziologických parametrech spánku?	68
5.3.3	Odpověď na otázku Jaké parametry stimulace BB jsou nejefektivnější pro zlepšení kvality spánku?.....	69
6	Diskuse	70
7	Závěr.....	74
8	Použité zdroje	75

Seznam obrázků a tabulek

Obrázek 1 - Topologie soustavy sítí.....	5
Obrázek 2 - Definované antropometrické body.	8
Obrázek 3 - Porovnání umístění elektrod u dvou nejpoužívanějších systémů.....	9
Obrázek 4 - Schématické znázornění binaural beats stimulace.	18
Obrázek 5 - Nejdůležitější neuroanatomické dráhy cirkadiálního systému.....	22
Obrázek 6 - Vliv cirkadiálních systémů na hladiny hormonů.....	24
Obrázek 7 - Schéma biologických mechanismů chronodisrupčního vlivu stresu.....	29
Obrázek 8 - Účinky stresu na imunitu a zánět.....	40
Obrázek 9 - Diagram PRISMA flow	50
Obrázek 10 - Grafické znázornění entrainmentu.....	65
Tabulka 1 - Přehledová tabulka použitých studií	55
Tabulka 2 - Hodnocení kvality jednotlivých studií pomocí nástroje EPHPP.	56

Seznam použitých zkratk

AASM	Americká asociace spánkové medicíny
ACTH	Adenokortikotropní hormon
AD	Alzheimerova choroba
ANS	Autonomní nervová soustava
ARAS	Ascendenční Retikulární Aktivační Systém
ASSR	Auditory Steady-State Response
ATP	Adenosintrifosfát
BB	Binaurální beaty
BDI-II	Beck Depression Inventory II
CMP	Cévní Mozková Příhoda
CNS	Centrální Nervová Soustava
CRH	Corticotropin-Relasing Hormone
CSD	Consensus Sleep Diary
DASS-21	Depression Anxiety Stress Scale,
DBS	Deep brain stimulation
EEG	Elektroencefalogram
EKG	Elektrokardiogram
eLORETA	exact Low Resolution Electromagnetic Tomography Analysis
EMG	Elektromyogram
EOG	Elektrookulogram
ERP	Event-Related Potential
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FFR	Frequency Following Response

FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GENUS	Gamma ENtrainment Using Sensory stimuli
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HPA	Hypothalamo-Pituitární-Adrenální (osa)
HRV	Heart Rate Variability
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, verze 3
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IL-6	Interleukin 6
ISI	Insomnia Severity Index
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
NIBS	Non-Invasive Brain Stimulation
NREM	Non-Rapid Eye Movement
NSF	National Sleep Foundation
OSA	Obstrukční Spánková Apnoe
PD	Parkinsonova chroba
PFC	Prefrontální Kortex
PMR	Progresivní Muskulární Relaxace
POMS	Profile of Mood State
PSD	Pittsburgh Sleep Diary
PSG	Polysomnogram
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSS	Perceived Stress Scale
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder

QOL-BREF	Quality of Life Scale, zkrácená verze
RBD	Rapid Eye Movement Behavior Disorder
REM	Rapid Eye Movement
SACS	Sleep Apnea Clinical Score
SCN	Suprachiasmatic Nucleus
sLORETA	standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography Analysis
SOC	Superior Olivary Complex
SSA	Sleep State and Awakening quality
SSS	Stanford Sleepiness Scale
STAI	State-Trait Anxiety Inventory,
SWR	Sharp Wave Ripple
SWS	Slow-Wave Sleep
TACS	Transcranial Alternating Current Stimulation
TCS	Transcranial Current Stimulation
TDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
TMS	Transkraniální Magnetická Stimulace
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
TUS	Transcranial Ultrasound Stimulation
WAM	Well-being, Alertness and Mood

1 ÚVOD

V minulých několika málo letech se z přístupů současné evidence based medicíny rodí nové odvětví, zaměřené na životní styl – lifestyle medicine. V českém jazyce toto slovní spojení evokuje spíše brakové dámské časopisy, plné „ověřených“ metod detoxikace okurkovou šťávou nebo omlazení pleti pomocí zázračných výtažků z himalájských bylin sbíraných za úplňku.

Ve skutečnosti se toto čerstvě vznikuvší odvětví medicíny zaměřuje primárně na boj s chronickými onemocněními a jako primárních terapeutických modalit využívá právě úpravy životního stylu. Na podkladě dosavadního vědeckého poznání a v principech evidence-based medicíny rozeznává šest okruhů lidské činnosti, které jsou klíčové pro léčbu a prevenci chronických onemocnění a celkovou optimalizaci fyzického i duševního (a dle některých i planetárního) zdraví. Těmito šesti pilíři jsou pravidelná fyzická aktivita, primárně rostlinná strava, vyhýbání se rizikovým látkám, kvalitní spánek, management stresu a sociální kontakt (Jaqua et al., 2023; Shehata & Thurston, 2020; Vodovotz et al., 2020).

Napříč vědními obory panuje shoda ohledně propojení a vzájemných vazbách mezi těmito jednotlivými „pilíři“, úprava jedné ze složek tak potenciálně způsobí změny i v ostatních oblastech. Stres a spánek jako dva nevyhnutelné aspekty lidského života spolu úzce souvisí, vzájemně se moduluje a prolínají v řadě tělesných procesů, především pak na úrovni centrální nervové soustavy. Pro výzkum procesů spojených s neurální aktivitou mozkové kůry je využíváno elektroencefalografie, jenž umožňuje sledování a záznam této aktivity v podobě oscilací o specifických frekvencích a popisuje je jako tzv. mozkové hladiny nebo pásma. Mezi metody, jimiž lze tuto aktivitu vyvolávat či modulovat, patří i tzv. *binaurální beaty*. Jedná se o speciální akustické stimuly o frekvencích odpovídající oscilačním pásmům mozkových hladin.

Teoretická část této práce představuje dva z těchto pilířů: stres a spánek. Oba fenomény jsou případnému čtenáři popsány v širších biologických i psychosociálních souvislostech, včetně potenciálních rizikových faktorů a jsou nastíněny možnosti jejich ovlivnění, popsané v odborné literatuře.

Praktická část se formou systematické rešerše dle PRISMA schématu snaží zjistit, zda mají tyto specifické akustické stimuly, *binaurální beaty*, měřitelný vliv na kvalitu spánku a případně mají-li potenciální terapeutické využití.

2 TEORETICKÁ VÝCHODISKA

2.1 Mozek a jeho aktivita

Mozkovou aktivitu za normálních okolností utváří komunikace mezi rozsáhlými neuronálními centry, případně celými sítěmi těchto center. Aktivita těchto center je synchronizována do rytmických oscilací, jejichž frekvence je určena sumací elektrických interakcí zúčastněných neuronů, jenž je mediována nejméně deseti fyziologickými faktory (Buzsáki, 2009). Tyto frekvence mozkové aktivity, též nazývané mozkové vlny, se mění v závislosti na míře zpracování informací jednotlivými centry a tak v principu odpovídají základním stavům vědomí. Přestože elektrické a magnetické pole, které generují je velmi slabé (v řádech mikroV), lze je měřit i z povrchu skalpu pomocí speciálních elektrod s jemnou rozlišovací schopností, elektroencefalografem (EEG).

U zdravých jedinců se během EEG měření vyskytuje několik základních frekvenčních pásem, označovaných písmeny řecké abecedy.

Aktivita **Delta** (0,1 – 4 Hz s amplitudou 20-200 μ V) se u zdravých jedinců vyskytuje především v hlubokém, NREM spánku, a to relativně více u žen v porovnání s muži (Latta et al., 2005). Pokles síly delta je asociován se sníženou kvalitou spánku a insomnií (Zhao et al., 2021). Další autoři vyzdvihují její úlohu v integraci homeostatických procesů a motivaci. Delta aktivita se zvyšuje při hladu, sexuálním vzrušení, bolesti a panických záchvatech (Knyazev, 2012). V kognitivní sféře hraje roli při náročných kognitivních úkolech a činnostech vyžadujících alokaci pozornosti. Delta oscilace při nich plní selektivně-inhibiční roli, kdy tlumí rušivou aktivitu, která by mohla negativně ovlivnit kognitivní výkon a pozornost (Harmony, 2013; Knyazev, 2012).

Theta (4-8 Hz, průměrná amplituda 30 μ V) frekvence jsou nejčastěji asociovány s paměťovými procesy, obecně se projevuje při bdění, vzrušení či stresu. Při výskytu nad temporálními oblastmi se předpokládá, že theta oscilace reflektují komunikaci s hippocampem, což je region asociovaný s pamětí a vykazující právě theta frekvence. Objevuje se i nad frontálními a fronto-mediálními oblastmi, kde je tato aktivita asociována s exekutivními funkcemi, monitoringem akcí a konfliktních informací

a následnou kontextuální úpravou chování. (Cavanagh et al., 2012; Colgin, 2013; Orel & Procházka, 2017)

Aktivita **Alfa** (8-13 Hz, střední hodnota amplitudy 20-80 μ V) se typicky objevuje při relaxaci, zavřených očích a odpočinku, ve stavech meditace či modlitby. Rozlišuje se na dvě subpásma – alfa-1 (8-10 Hz) a alfa 2 (10-12Hz) a ze zde zmíněných frekvenčních pásem bylo objeveno jako první, Hans Berger jej popsal již v roce 1929 (Berger, 1929). Alfa pásmo vzbuzuje značný zájem mezi výzkumníky kvůli jeho roli v řadě procesů a aspektů lidského života, například psycho-emocionálních, kognitivních, fyziologických či senzomotorických. (Bazanová & Vernon, 2014; Pánek et al., 2017). Alfa oscilace aktivně inhibují nepotřebné nebo konfliktní procesy v mozkové kůře a jsou popisovány jako mechanismus pro zvýšení poměru signálu a šumu (signal-to-noise ratio) (Park, Fairweather, and Donaldson 2015). Často používaný biomarker je Alfa asymetrie, tedy rozdíl v alfa aktivitě mezi hemisférami, speciálně pak u frontálních elektrod. Alfa asymetrie je spojována s afektem a approach-withdrawal modelem, podle něžž je frontální aktivita v levé hemisféře asociována s modely chování směřujícími k postupu (approach), zatímco v pravé hemisféře s ústupem (withdrawal). Alfa asymetrie bývá taktéž asociována s neuropsychiatrickými diagnózami jako jsou deprese, anxiety nebo schizofrenie. (de Aguiar Neto & Rosa, 2019; Kaur et al., 2020; Thibodeau et al., 2006; Thoma et al., 2021)

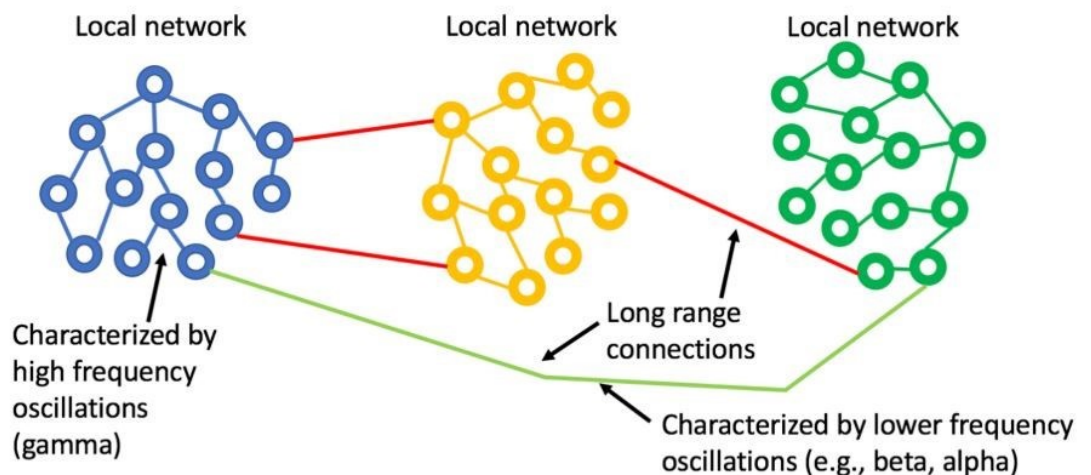
Aktivita **Mu** (8-13 Hz) se vyskytuje především nad sensomotorickými regiony a její suprese je spojena s pohybem, případně i představovaným či jen pozorovaným pohybem. Proto je často spojován i se systémem zrcadlových neuronů. (Garakh et al., 2020)

Pásmo **Beta** (13-30, amplituda 10-20 μ V) se objevuje při otevřených očích a za bdělého stavu, při mentální i fyzické činnosti. Někdy se v rámci tohoto pásma vyděluje i beta-2 (22-30Hz), vyskytující se u patofyziologického nabuzení, při starostech, očekávání, úzkostech a strachu, tedy při koncentraci směrem dovnitř, na sebe (de Aguiar Neto & Rosa, 2019; Orel & Procházka, 2017).

Aktivita **Gama** (30-90 Hz, amplituda 2-10 μ V) je v závislosti na výskytu spojována s procesováním informací, aktivním udržováním obsahu paměti, soustředěným vnímáním, jakožto i pohybem, emocemi a mechanismy kontroly spánku/bdělosti. Gama oscilace byly popsány a studovány v kortexu, amygdale,

hippokampu, striatu, thalamu i čichovém bulbu. Typicky se objevují spíše v rámci jednotlivých lokálních sítí, nicméně tyto ostrůvky gamma aktivity spolu mohou interagovat i na relativně dlouhé vzdálenosti napříč hemisférami (Buzsáki & Wang, 2012; Ulloa, 2022). Narušení a dysfunkce gamma aktivity o frekvenci 40 Hz je jedním z prvních příznaků Alzheimerovy nemoci, čehož se v nedávné době začalo využívat v její diagnostice i terapii (Guan et al., 2022). Více o terapii gamma oscilacemi dále v textu.

Tato pásma lze dle funkce a rychlosti rozdělit do dvou skupin, globální/pomalá a lokální/rychlá. Má se za to, že pomalejší oscilace, mezi něž patří především Delta a Theta (někdy se sem řadí i Alfa) pásma, se podílejí na synchronizaci aktivity napříč relativně vzdálenými mozkovými centry v rámci přenosu informací globálními neuronovými sítěmi. Oproti tomu rychlá pásma, jako Beta a Gamma, se obecně vyskytují spíše v rámci lokálních sítí (Moran & Hong, 2011; Yakubov et al., 2022).



Obrázek 1 - Topologie soustavy sítí. Nejvyšší denzita synaptických konexí je lokální a spojení na delší vzdálenosti jsou vzácnější. Tomu odpovídá i rozdělení oscilací – vysokofrekvenční s krátkým dosahem (gamma, vyšší beta) jsou více lokální a pomalejší oscilace (nižší beta, alfa) více regionální. Pomalé oscilace delta a theta pak synchronizují aktivitu i globálně, mezi jednotlivými regiony. Převzato a upraveno z (Black & Rogers, 2020)

Nelze však tvrdit, že každá frekvence je zodpovědná za jeden konkrétní neuronální proces, mapování mozkových oscilací na kognitivní procesy 1 ku 1 není možné. Jednotlivé druhy oscilací se vzájemně synchronizují, potencují či naopak inhibují, a to jak v rámci jednoho centra či sousedních oblastí, tak i napříč mozkovými strukturami. V literatuře se tyto interakce označují jako *cross-frequency coupling*, což by se dalo přeložit jako párování napříč frekvencemi, a pravděpodobně slouží jako mechanismus koordinace výměny informací z velkých globálních neuronálních sítí do rychlých lokálních procesních center. Směry a intenzita těchto interakcí jsou stále předmětem bádání, nicméně často pozorovaným jevem je modulace rychlých frekvencí pomocí pomalých, což odráží interakce mezi kůrou a podkorovými oblastmi. Recentní výzkumy tak popisují specifické vzorce *cross-frequency couplingu* u zkoumaných kognitivních procesů, například *theta-gamma coupling* se objevuje při paměťových procesech, čehož lze využívat i při stimulaci a *entrainmentu* (viz dále v textu) (Abubaker et al., 2021; Köster et al., 2019). Aktivitám v Delta a Theta pásmech se přezdívá „*speech entrainment*“, jelikož kódují porozumění řeči, pochopení významu slov a mluvení, především když je řeč aktivně vnímána, tzn je na ní zaměřena pozornost (Viswanathan, Bharadwaj, and Shinn-Cunningham 2019). Zvýšený *beta-gamma coupling* v motorické kůře koreluje s vývojem a progresí Parkinsonovy choroby (Yakubov et al., 2022).

2.2 EEG – elektroencefalografie

Elektroencefalografie (EEG) je výzkumná a diagnostická metoda, umožňující detekovat a zaznamenávat elektrickou aktivitu mozku v definovaných pásmech. Signál je zaznamenáván elektrodami v oblasti skalpu a jeho záznam v čase se nazývá elektroencefalogram. Nespornou výhodou je neinvazivnost, minimální zátěž pacienta a nižší náklady vyšetření (oproti „konkurenční“ MRI či CT), díky čemuž lze tuto metodu efektivně využívat pro déletrvající či opakovaná hodnocení mozkových funkcí. Nevýhodou je její relativně nižší prostorová rozlišovací schopnost a velmi omezená schopnost přesněji snímat aktivitu hlubších než korových oblastí mozku, kterou je tak případně potřeba monitorovat pomocí jiných zobrazovacích metod, případně dopočítávat použitím specializovaného softwaru, například sLORETA (viz dále v textu).

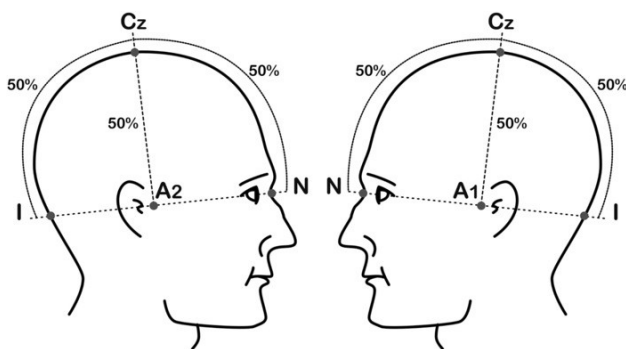
EEG je běžně užívaná v lékařství při diagnostice změn korové elektrické aktivity, především při monitorování epileptických či jiných záchvatovitých poruch, funkčních či morfologických lézí, zánětů, traumat, poruch spánku a mnohých dalších. Své využití nalézá ale i ve výzkumu; kognitivní vědy, neurovědy, psychologie, neurolingvistika a mnohé další obory opírají své experimenty o metody založené na EEG, potažmo zkoumání ERP (event-related potential). Lze pomocí ní tedy měřit jednak aktivitu mozku při nějaké činnosti či úkolu, tak i spontánní aktivitu, vyskytující se při absenci specifických akcí například při spánku (Saifutdinova et al., 2019) nebo zenové meditaci (Faber et al., 2015). Uplatnění tak najde i při studiu pohybu, sportu a rehabilitaci, například při studiu centrálních ukazatelů nástupu únavy či výkonnostní motivace (Pánek et al., 2014). Je třeba věnovat zvýšenou pozornost standardizaci a použité metodologii ve výzkumném využití EEG, u řady experimentálních studií je totiž kvůli samotnému designu výzkumu potřeba tyto techniky méně či více modifikovat oproti klinickým neurologickým standardům a hodnocením, případně je následně zpětně aproximovat pomocí matematických modelů a programů (Harris et al., 2017; Seifi Ala et al., 2018).

Samotný signál představuje sumaci synchronní aktivity větších skupin neuronů. Primárně zaznamenává post-synaptický potenciál, měřený v mikrovoltech (μV) a frekvenci jeho rytmického kolísání, měřenou v Herzech (Hz). Tento záznam je reprezentován v podobě vln v různých frekvencích, amplitudách a tvarech a lze jej měřit unipolárně nebo bipolárně. Unipolární měření snímá rozdíl el. potenciálu pod aktivní elektrodou a porovnává ho vůči referenční elektrodě s nulovým potenciálem, například

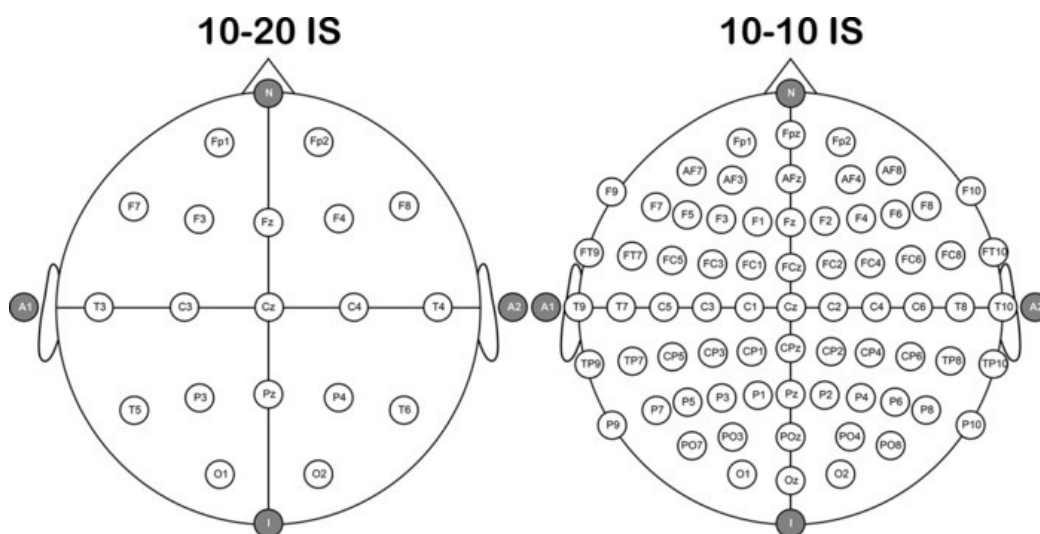
na ušním lalůčku nebo kořeni nosu. Bipolární záznam pak srovnává elektrický potenciál dvou aktivních elektrod na kůži hlavy (Orel & Procházka, 2017).

Pro samotné měření je využívána speciální čepice, ve které jsou umístěny ploché elektrody, potažené chloridem stříbrným, pod které se většinou aplikuje vodivý gel kvůli optimalizaci el. odporu, byť v současné době se objevují i „dry headsets“, kde toto není nutné. Počet těchto elektrod je variabilní, od relativně standartních 19 či 21 až 128 (HD EEG) či dokonce 256, popsáno bylo už i 320, rozmístěných podle přesně definovaných mezinárodních systémů 10/20, 10/10, případně i 10/5. V těchto rozmístěních je vzdálenost elektrod 20 %, 10 %, respektive 5 % od sebe v obou rovinách, jak sagitální (antropometrické body nasion-inion), tak frontální (mezi oběma zvukovody) (Jurcak et al., 2007). Jako „zlatý standart“ je používána typicky čepice s rozmístěním dle Jaspera - 19 elektrod systémem 10/20. Jednotlivé elektrody jsou pro lepší přehlednost označeny písmenem a číslem (viz obrázky níže) - F (frontální kůra), Fp (frontální pole), P (parietální kůra), T (temporální kůra), O (okcipitální kůra), C (centrální část); na levé hemisféře jsou lichá čísla, na pravé sudá, v mediální linii je pak místo číslice používáno malé písmeno z (zero). (Balconi & Crivelli, 2018; Pánek et al., 2014)

Současné technologie však umožňují i vysoce mobilní technologie (Epoc+, Omnifit, Flowtime a mnoho dalších), dostupné i širší veřejnosti, ovládané například pomocí smartphonu či laptopu s bluetooth technologií. Tato mobilita je samozřejmě zatím na úkor přesnosti měření, nicméně nabízí zajímavé výzkumné možnosti v dlouhodobém sledování mozkové aktivity v kombinaci s měřením dalších tělesných parametrů (=Mobile Brain/body imaging) i při běžných denních činnostech a interakcích. (Chabin et al., 2020; Wascher et al., 2021)



Obrázek 2 - Definované antropometrické body pro mezinárodní systémy elektrodových landmarků. N=nasion, I=inion, A1 a A2=periaurální body (Balconi a Crivelli 2018).



Obrázek 3 - Schematické znázornění a porovnání mezi umístěním elektrod u dvou nejpoužívanějších systémů. Za zmínku stojí mírně změněná nomenklatura u několika vybraných bodů (Balconi a Crivelli 2018).

2.3 sLORETA

Skalповé elektrické potenciály (EEG) a extrakraniální magnetická pole (MEG) je možné snímat kvůli primárnímu rozdělení hustoty proudu, vznikající jako důsledek neuronálních post-synaptických procesů. Takzvaný inverzní problém, tedy problém výpočtu a následné lokalizace a vizualizace elektrické neuronální aktivity na základě nasnímaných extrakraniálních dat, byl dlouhou dobu velkou nevýhodou EEG metody. Na tento problém neexistuje jedno unikátní správné řešení, nicméně pro účely využití EEG jako funkční zobrazovací metody je potřeba, aby splňovalo čtyři základní podmínky: bylo instantní, diskrétní, rozdělitelné a lineární. Částečné řešení nabídli Hamalainen a Ilmoniemi v roce 1984 svým „minimum norm solution“, leč tato metoda nabízela správný výpočet a detekci pouze u povrchových signálů. Vycházejíce z předpokladu, že dvě místa jsou funkčně propojena, je-li timing jejich aktivity podobný, Roberto D. Pascual-Marqui nabídl roku 1994 řešení v podobě Low-Resolution Electromagnetic Tomographic Analysis, LORETA (Pánek et al., 2014; Pascual-Marqui et al., 1994).

Tato metoda, je založena na výpočtu rozložení hustoty proudu napříč celým mozkiem a tím umožňuje lokalizaci zdrojové oblasti elektrické aktivity v mozkové tkáni z dat povrchového EEG. Modernější verze této metody, sLORETA či eLORETA (standardized a exact low resolution electromagnetic tomography analysis) pak generují 3D modely této aktivity s nulovou lokalizační chybou berou v potaz i mírné odchylky biologického signálu a šum samotného EEG měření. V této studii použita sLORETA stanovuje přenos proudové hustoty v celkem 6430 voxelech, což jsou jednotky prostorového objemu s rolišením 5x5x5mm. Tyto voxely je možné zobrazit pomocí Talairachova atlasu mozku a digitálního pravděpodobnostního atlasu mozku. Výstupem je pak 3D model mozku, zobrazující proudovou distribuci aktivity neuronů, případně i zobrazení ve 2D řezech (Jatoi et al., 2014; Pánek et al., 2014; Pascual-Marqui, 2002; Pascual-Marqui et al., 2018).

Oproti fMRI není tato metoda zdaleka tak finančně nákladná a je snáze transportovatelná. Nevýhodou této metody je stále relativně nízké prostorové rozlišení a limitace na měření především korové aktivity, neboť její přesnost klesá s hloubkou struktur a nedokáže zobrazit zdrojovou aktivitu mozkového kmene a míchy (Jatoi et al., 2014; Karpiel & Drzazga, 2020; Pánek et al., 2014; Pascual-Marqui et al., 2018).

2.4 Brainwave entrainment

V minulosti se výzkumy mozkové aktivity pomocí EEG soustředily především na oscilační aktivitu a další fyziologické parametry, zatímco účastníci plnili úkoly zaměřené na různé kognitivní procesy. Experimenty tedy zahrnovaly manipulaci s kognitivními procesy (nezávislá proměnná), během nichž byly měřeny EEG oscilace (závislá proměnná). Cílená manipulace mozkových oscilací umožňuje obrácení tohoto přístupu, kdy během manipulace s mozkovými oscilacemi (nezávislá proměnná) lze experimentálně zjišťovat koreláty kognitivních procesů a stavů vědomí (závislá proměnná) a objasňovat jejich vzájemnou kauzalitu. (Herrmann et al., 2016)

Toho lze docílit pomocí tzv. *entrainmentu*. Entrainment označuje obecný princip sladění rytmických oscilací v rámci biologického či fyzikálního systému. Vztaheno na člověka by se za entrainment dalo považovat například i klepání nohou do rytmu poslouchané hudby. Došlo-li k entrainmentu, při náhlém přerušení skladby přesto dojde k jednomu či několika klepnutím, přestože již hudba v daný moment nehraje. Na tomto jednoduchém příkladu lze ilustrovat, že efekt entrainmentu může přetrvávat i po skončení samotné stimulace (Cannon, 2021). Na stejném principu staví neurální entrainment, nebo entrainment mozkových vln (brainwave entrainment), označující schopnost synchronizace rytmické oscilace neuronální aktivity podle externího rytmického stimulu. (Fries, 2015; Wilson & Cook, 2016)

Schopnosti modulovat aktivitu neurálních procesů na základně externí stimulace, označované jako neuromodulace, se hojně využívá v kontextech terapií psychiatrických či neurodegenerativních poruch, ve snaze vyvolat okamžité, dočasné nebo i trvalé změny v konektivitě a mozkových funkcích. Nakolik je snaha zlepšit svoje schopnosti přirozeně lidská se lze pouze domnívat, nicméně metody pro podporu a augmentaci kognitivních procesů, soustředění, paměti, kreativity, jakožto i motorického výkonu, spánku nebo relaxace, našly své místo i u zdravé populace, kde se těší stále větší oblibě. Tyto snahy o augmentaci se souhrnně označují jako neuroenhancement (Antal et al., 2022; Black & Rogers, 2020).

Dynamika mozkové aktivity je do značné míry podmíněná oscilačními stavy a jejich dysfunkce jsou často asociovány s neurologickými a neuropsychiatrickými

poruchami. Klinická medicína však na většinu těchto poruch hledí skrze prisma biochemických drah a procesů, jímž vysvětluje mechanismy příčin i terapií.

Náhled na kognitivní procesy založený na neuronální aktivitě a fluktuaci informací napříč jednotlivými mozkovými regiony centry poskytuje nové nástroje pro porozumnění časovým aspektům mozkové činnosti a dynamické podstatě kognice. Přestože evidence z empirických a klinických studií zatím nedosahuje takového množství, aby zvrátila celé paradigma na stranu oscilačních terapií (čehož zatím není ani třeba), jejich využití pro diagnostiku nebo jako alternativní či sekundární terapie se ukazuje jako srovnatelně účinné. Efektivita nefarmakologické terapie založené na neuromodulaci či neurostimulaci je podložena rostoucím množstvím důkazů, a představuje tak slibný diagnostický, terapeutický a výzkumný potenciál.

2.5 Neuromodulační metody

Mezi metody neuromodulace, tedy cílené změny dynamiky neuronálních procesů, lze zahrnout invazivní stimule, neinvazivní transkraniální stimule, EEG neurofeedback a rytmická smyslová stimule / steady state evokované potenciály. V širším slova smyslu by sem mohly patřit i farmakologické intervence, nicméně ty jsou mimo měřítko a zaměření této práce, a proto jsou zde pro úplnost pouze zmíněny.

2.5.1 Invazivní

Mezi invazivní metody modulace funkcí mozku spadá především hluboká mozková stimule (Deep brain stimulation – DBS). Stimule pomocí elektrod implantovaných ke konkrétním mozkovým centrům se již několik dekad¹ standartně využívá v terapii motorických příznaků u pozdějších fází Parkinsonovy nemoci, především u farmakorezistentních pacientů. Výhodou oproti tradičním ablativním zákrokům, jako je thalamotomie nebo palidotomie, je mnohem širší škála terapeutických možností, průběžná adjustabilita DBS vzhledem k progresi onemocnění a příznivější profil nežádoucích účinků. (Korsun et al., 2022; Krack et al., 2019)

¹ Americká FDA schválila DBS pro léčbu Parkinsonovy nemoci v roce 2002.

Ruku v ruce s rozvojem technologických možností a narůstajícím pochopením mechanismů mozkových funkcí roste zájem o využití DBS v terapii psychiatrických poruch. Kromě přínosu v terapii obsedantně-kompulsivní poruchy a epilepsie, se klinicky testuje možností využití DBS u deprese, chronické bolesti, tinnitu, PTSD nebo Alzheimerovy choroby (D. J. Lee et al., 2019; Taha Bilge et al., 2018).

2.5.2 Neinvazivní

Metody neinvazivní transkraniální stimulace mozku (non-invasive brain stimulation, NIBS) nalézají široké využití jak v neurovědných výzkumech, tak i v klinických intervencích, a to především pro jejich relativní bezpečnost, etickou nezávadnost a dobrou toleranci u většiny participantů a pacientů. Mezi tyto metody patří repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), transkraniální proudové stimulace (TCS – transcranial current stimulation), zahrnující protokoly pro proud stejnosměrný (TDCS – transcranial direct current stimulation) i střídavý (TACS – transcranial alternating current stimulation), a nově také ultrazvuková transkraniální stimulace (TUS – transcranial ultrasound stimulation). (Darmani et al., 2022; Hong et al., 2022). Předpokládá se, že fyziologický mechanismus účinku je vyladění mozkové aktivity na frekvenci stimulace, tedy *entrainment*, podobně jako u smyslové stimulace. Pro svůj neuromodulační efekt se hojně využívají při intervencích s cílem zlepšit kognitivní schopnosti, pozornost a paměť, ovlivnit chování, náladu i základní osobnostní rysy, jakožto i smyslovou percepci, rovnováhu a motorický výkon, a to jak v terapeutických kontextech (například v rehabilitaci po CMP nebo u pacientů s neurodegenerativními chorobami), tak i u zdravých jedinců. (Antal et al., 2022; Veldema & Gharabaghi, 2022)

Nicméně recentní studie zmiňují vysokou inter- i intra- individuální variabilitu ve výsledcích NIBS intervencí a nabádají k opatrnosti při jejich interpretaci. Navíc zatím nepanuje shoda v neurofyziologických modelech interakce NIBS s neuronálními procesy, zodpovědnými za mozkové funkce jako je vnímání, paměť, pozornost nebo motorická kontrola, jinými slovy jak, čím a na co cílit danou stimulaci. Prostorový aspekt NIBS cílí na strukturní či funkční neuroanatomické koreláty těchto funkcí, což klade velké nároky na přesnost a prostorové rozlišení použitých metod. Navíc, funkční aktivita mozku není definována pouze prostorově odlišnými centry a okruhy, ale rovněž

dynamickými interakcemi mezi komponenty lokálních i globálních neuronálních sítí. Tyto interakce se projevují oscilacemi napříč různými frekvenčními pásmy (např. gamma, beta atd. – viz výše), měřitelnými pomocí EEG. Recentní výzkumy tak k prostorovému aspektu přidávají časový – kombinací NIBS s EEG zaměřují stimulaci na specifické vzory těchto oscilací. (Thut et al. 2017; Antal et al. 2022; Kesikburun 2022).

2.5.2.1 Neurofeedback

Neurofeedback představuje široce užívanou metodu, která se sestává z měření EEG signálu v reálném čase, okamžitému zpracování těchto dat a vyhodnocení sledovaných parametrů a okamžité zpětné vazbě dotyčné měřené osobě. Pomocí takovéto zpětnovazebné smyčky lze získat větší kontrolu nad neurofyziologickými parametry tréninkem seberegulace a vědomému vyvolání změn v mozkových funkcích a následně v chování. Postupně si tak pacient vypěstuje dovednost kontrolovat některé svoje mentální procesy, což při dostatečném počtu opakování vede k neuroplastickým změnám. Neurofeedback tak lze považovat spíše za endogenní adaptivní neuromodulaci, v kontrastu s pasivními exogenními metodami, například transkraniální stimulací (Micoulaud-Franchi et al., 2021). Využívá se v terapii psychiatrických i psychologických poruch, ale také k vyvolání pozitivních změn v kreativitě, kognitivních či motorických schopnostech či relaxaci. (Jeunet et al., 2019; Omejc et al., 2019; Tolin et al., 2020)

2.5.2.2 Senzorické

Senzorické neuromodulační metody využívají smyslových podnětů k vyvolání změn v aktivitě vybraných oblastí mozku. Signály o specifických parametrech (například frekvence) tak vstupují do organismu senzorickými systémy (zrak, sluch, taktilní čítí atd.), zde jsou zpracovávány, a následně přenášeny do cílených regionů. Podle primární smyslové modality tak můžeme stimulační rozdělit na akustické, vizuální, somatosenzorické, motorické a multimodální (Black and Rogers 2020). Mechanismus účinku je v zásadě podobný, bez ohledu na smyslovou modalitu nebo jejich kombinaci. Rytmičká opakující se stimulační o frekvenci odpovídající požadované oscilaci (například gamma 40 Hz) vyvolá entrainment v cílových regionech mozku, kde oscilace o dané frekvenci způsobí změnu aktivity (například lepší kognitivní výkon).

Vizuální entrainment je nejčastěji navozován stimulem, který danou frekvencí mění pozici na obrazovce, rotuje, bliká, mění barvu a podobně. Somatosenzorické stimuly mohou nabývat celé škály možných podob, od vibrací a taktilní stimulace konečků prstů, až po jemnou elektrostimulaci jazyka. Motorické většinou obnášejí klepání prstů v určitém rytmu. Akustické stimuly nabývají nejčastěji formy rytmicky pravidelných (= isochronních) zvuků nebo šumů měnících intenzitu či frekvenci tónu, dále binaurálních či monoaurálních beatů. Multimodální stimulace využívá kombinací více smyslových modalit k zesílení efektu entrainmentu. Často se tak lze setkat s audio-vizuální stimulací, ve spánkových studiích se objevuje vibro-akustická. Podstatné je, že amplituda modulace daného stimulu odpovídá cílené frekvenci pro entrainment. (Black & Rogers, 2020; Fry et al., 2021; Pomper et al., 2022; Ross et al., 2022)

2.5.3 Potenciální využití v individuální terapii

Z úvah o potenciálu pro využití v kontextu nelékařské terapie a domácího použití ze zřejmých důvodů vyjmeleme farmakologické či invazivní metody. Zásadní nevýhodou transkraniálních stimulací je vysoká pořizovací cena a nároky na kvalifikovanou aplikaci a obsluhu. Přestože efektivita neuromodulační terapie a neuroenhancementu nabývá na síle především při dlouhodobém užívání, transkraniální stimulace v současnosti ještě není na takové úrovni uživatelské přívětivosti, aby bylo možné ji individuálně využívat v domácím prostředí. Navíc, řada potenciálně indikovaných pacientů se kvůli povaze svého postižení denně potýkají s motorickými, kognitivními nebo emočními obtížemi, a samostatná aplikace TCS by mohla být nepřekonatelnou výzvou. Neurofeedback pro komerční a soukromé účely již na trhu existuje, nicméně nabízená kvalita vybavení a služeb, a tedy i cena, se dost liší. Bezdrátová čelenka s aplikací do telefonu začíná cenově v řádech vyšších set až tisíců dolarů, profesionální neurofeedback včetně EEG se pohybuje kolem deseti tisíc dolarů.

Oproti tomu neuromodulační postupy založené na entrainmentu pomocí smyslových stimulů, například ve formě předem připravených nebo z internetu přehrávaných audio- nebo videostimulací, případně programovatelné vibrační destičky nebo polštářku, jsou v porovnání s ostatními, technologicky náročnějšími metodami, relativně dostupné, bezpečné a snadno aplikovatelné.

Gamma oscilace o frekvenci 40 Hz a případná terapie entrainmentem jsou v současné době klinicky testovány v terapii Alzheimerovy nemoci (AD). U pacientů trpících AD je vlivem nadměrného ukládání beta-amyloidního plaku a tau proteinu výrazně zvýšená neurotoxicita, způsobující pozorovatelnou ztrátu konektivity, narušení neuronální synchronizace a oscilační aktivity. To vede k výrazné redukci a narušení gamma frekvencí, zejména pak 40 Hz oscilací. Abnormality a disrupce gamma 40 Hz oscilací lze tedy považovat za časný biomarker Alzheimerovy nemoci (Manippa et al. 2022). Entrainment o stejné frekvenci je pak podle výsledků recentních animálních i humánních studií slibná terapeutická možnost, jak ovlivnit či zmírnit příznaky AD a tím potenciálně zpomalit průběh této neurodegenerativní nemoci. V literatuře dostal tento přístup, založený na dlouhodobé 40 Hz audiovizuální stimulaci název GENUS (=Gamma ENtrainment Using Sensory stimuli) (Iaccarino et al., 2016).

Chronická GENUS stimulace vyvolává u myši gamma oscilace ve vizuálním kortexu (V1), hippocampu (CA1/DG), prefrontálním kortexu (PFC) a somatosenzorickém kortexu (SS1), což vede k zachování synaptické a neuronální denzity a změněné aktivitě mikroglíí ve zkoumaných regionech, současně se zlepšením kognitivních funkcí. (Ferreira & Castellano, 2019). U lidských pacientů s Alzheimerovou nemocí terapie 40 Hz gamma oscilacemi vyvolává, zlepšenou vaskularizaci a funkční konektivitu ve sledovaných oblastech mozku, behaviorálně pak zlepšení kognitivních schopností, kvality spánku či rytmizaci běžných denních činností. (Chan et al., 2022; Cimenser et al., 2021; Manippa et al., 2022)

40 Hz je zároveň nejčastěji používanou modulační frekvencí pro vyvolání auditory steady-state response (ASSR), což by se dalo přeložit jako stabilní sluchová odpověď. ASSR je druh evokovaného potenciálu, tedy periodické elektrické odpovědi na periodicky modulované tóny či zvukové stimuly, jenž je užíván především pro evaluaci sluchové senzitivity a kapacity pro vytváření entrainmentu ve sluchových centrech. V poslední době se množí výzkumy reportující deficit v ASSR u neuropsychiatrických poruch právě ve frekvenci 40 Hz (Griskova-Bulanova et al., 2018; Jefsen et al., 2022; O'Donnell et al., 2013)

Naopak entrainmentu na pomalejší oscilace (delta, theta, alfa) se hojně využívá pro navození a prohloubení spánku, relaxaci, meditaci a odbourání stresu. Nejčastěji je akustický entrainment vyvolán stimulací pomocí binaurálních beatů.

2.6 Binaurální beaty

Binaurální rytmy, též tóny nebo beaty (BB), jsou speciálním druhem sluchové stimulace, kdy do každého ucha je prezentován zvuk o nepatrně odlišné frekvenci. Vlivem simultánního zpracování sluchovými centry obou hemisfér je následně vnímán pouze jeden tón s amplitudou, která se mění s frekvencí rovnající se tomuto frekvenčnímu rozdílu. Například jsou-li prezentovány tóny o 440 Hz do jednoho a 480 Hz do druhého ucha, subjekt vnímá oscilaci o frekvenci 40 Hz. Toho lze využít k vyvolání požadované frekvence mozkových vln a odpovídajícímu efektu na vědomí a chování.

2.6.1 Fyziologický mechanismus vzniku BB

Předtím, než přijatý signál o zvuku dorazí z vnitřního ucha do kortexu, a byl tak vnímán na vědomé úrovni, putuje sluchovým nervem nejprve do komplexu horních olivových jader (superior olivary complex, SOC) v mozkovém kmeni. Tato jádra jsou extrémně citlivá na vnímání frekvencí a drobných časových odchylek a jsou zodpovědná za řadu podvědomých mechanismů týkajících se sluchových vjemů. Například neustálým porovnáváním jemných rozdílů v čase a intenzitě mezi signály z pravého a levého ucha určují směr příchozího zvuku.

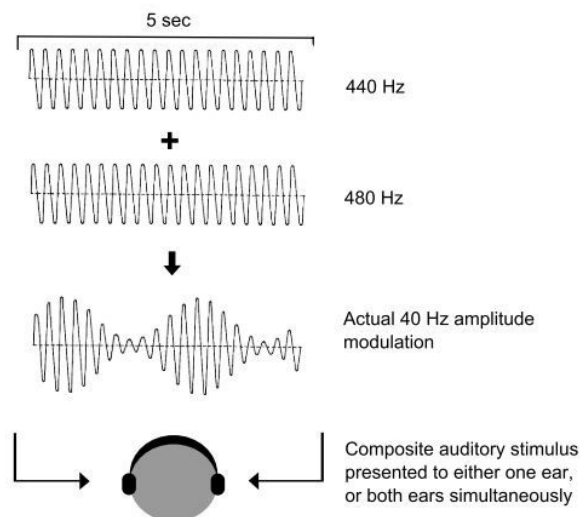
Frekvenční rozdíl u BB v řádu jednotek či nižších desítek Hz využitím těchto mechanismů eventuelně navozuje synchronizaci aktivity jader SOC. Následně tak vznikne synchronizace i aktivity neuronů kortexu, s frekvencí odpovídající rozdílu těchto signálů. Binaurální rytmy tak nemusí být konkrétně a zřetelně vnímány na vědomé úrovni, přesto náš mozek dokáže poznat frekvence působících stimulů (v případě BB jejich rozdíl) a reagovat na něj synchronizací svoji aktivity, tedy entrainmentem, někdy také obecně nazvaným frequency following response (FFR)

2.6.2 Mechanismus stimulace: „nosný“ tón či zvuk

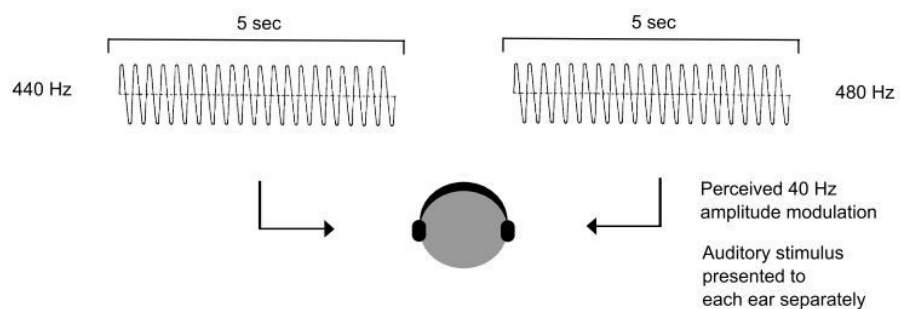
I přesto, že na frekvenčním rozdílu panuje poměrně široká konsenzuální shoda napříč odbornou literaturou, mnohem méně jednotná je metodika samotné stimulace. Jako podkresový, „nosný“ tón, tedy ten, který subjekt vnímá, je využíváno celé spektrum

možností. Některé studie využívají pouze čisté tóny o definovaných frekvencích, většinou v pásmu mezi 100 Hz a 500 Hz, například 440 Hz v jednom a 480 Hz v druhém audiokanálu nebo 300 Hz a 310 Hz. (Engelbregt et al. 2021; Seifi Ala et al. 2018). Jako nosné frekvence lze zřejmě použít i takové, které lidské ucho není schopné zaznamenat. Alfa 10 Hz entrainment byl vyvolán i na frekvenci 18000 Hz (Choi et al., 2022; Yi et al., 2022). Jiné studie užívají jednoduchou elektronickou hudbu, případně postprodukčně upraví již existující skladby, audiošumy či zvukové plochy. Lze tak stimulovat pomocí BB na podkladu klasické hudby, šumění oceánu, nebo třeba ambientního technu.

Monaural beat stimulation



Binaural beat stimulation



Obrázek 4 - Schématické znázornění binaural beats stimulace. Převzato a upraveno z (Chaieb et al., 2015).

2.6.3 Jednotlivé hladiny a jejich efekty

Základní přehled jednotlivých hladin mozkových aktivit byl popsán v textu výše. Ke stimulaci pomocí BB se v literatuře nejčastěji objevují frekvence delta 1-3 Hz, theta 5-7 Hz, alfa 8-10 Hz, beta 20-25 Hz, gama 35-40 Hz, případně ještě „horní gamma“ 57 Hz.

Výběrem specifické frekvence pro binaural beats stimulaci tak lze ovlivnit náladu, spánek, vnímání bolesti, stejně jako řadu kognitivních aspektů. (Rajan et al., 2019). Nejčastěji je reportován pozitivní efekt odpovídající danému pásmu, tedy BB stimulace ve frekvencích beta a gama ovlivňuje kognici, pozornost a reakční čas, a pracovní paměť, alpha frekvence pomáhají odbourávat stres a navodit relaxační a meditační stavy, delta a theta hladiny pozitivně ovlivňují spánek či vnímání bolesti (Shekar et al. 2018; Sharma et al. 2017; Norhazman et al. 2012; Reedijk et al. 2013; 2015; Gkolias et al. 2020). Při dlouhodobé expozici pak došlo k ovlivnění i hladin hormonů, například IGF-1 a dopaminu (Wahbeh et al., 2007). Oproti tomu vliv na krevní tlak nebo srdeční frekvenci nebyl prokázán (Carter, 2008).

2.7 Spánek

Spánek je soubor mnoha fyziologických procesů s primárně neurobiologickou regulací, ovlivňující tělesné systémy na mnoha úrovních. U lidí zabírá zhruba 20-40 % dne a jako univerzální a nevyhnutelný fenomén je pevnou součástí sociálních struktur a zvyklostí napříč kulturami a historií. V současnosti zhruba třetina světové populace udává problémy se spánkem a jeho sníženou kvalitou (Doi et al., 2001; Hinz et al., 2017; S. Y. Lee et al., 2020; Munoz & Rivera, 2020; Zeitlhofer et al., 2000). Kvalitní spánek je přitom nezbytný pro správnou funkci fyziologických a kognitivních procesů a tím i udržení optimálního fyzického a mentálního zdraví.

Cyklus spánku a bdění je tak jeden z nejdůležitějších cirkadiálních rytmů (z lat. *circa* – asi, kolem a *diem* – den); periodicky se opakuje každých zhruba 24 hodin. Cirkadiální aktivita tělesných systémů a její koordinace na úrovni celého organismu je zcela zásadní pro optimální funkci bezpočtu fyziologických procesů. U savců je tato cirkadiální rytmizace pod taktovkou suprachiasmatického jádra (SCN) předního hypotalamu (viz dále). Tento vnitřní peacemaker nastavuje hierarchicky organizovaný systém vnitřních rytmů neurálními a neuroendokrinními drahami na základě externích stimulů – fyzická aktivita a výdej energie, čas jídla, harmonogram práce a především vystavení dennímu světlu. Synchronizace s environmentálním cyklem světla a tmy probíhá vystavením fotoreceptorů v oku přirozenému světelnému spektru. Nesoulad mezi endogenními biologickými hodinami a exogenním cyklem světla a tmy, tedy dne a noci, se stává velmi často zdrojem stresu a dysfunkcí řady tělesných systémů a kvůli disruptivnímu vlivu na spánek spadá do klasifikace spánkových poruch. Moderní způsob života se všemi jeho výhodami s sebou tak přináší i některé problémy a výzvy; všudypřítomné umělé osvětlení, práce na směny a dostupnost 24/7 nebo zářící obrazovky a displeje narušují přirozené cirkadiální i ultradiální rytmy, s negativním vlivem na lidské zdraví. (Chaput et al., 2022; Rosenwasser & Turek, 2022; Steele et al., 2021)

Narušení spánku a cirkadiálních rytmů je asociováno s přibíráním na váze a obezitou, diabetem 2. typu, vysokým krevním tlakem, kardiovaskulárními obtížemi a dalšími chronickými nemocemi. Negativně ovlivňuje mentální zdraví, je asociováno s psychickými poruchami a odráží se i na neurokognitivních funkcích. I krátkodobá spánková deprivace zhoršuje pozornost a vigilitu, pracovní paměť, rychlost zpracování

informací a exekutivní funkce, přičemž s kumulací únavy se tyto propady kognitivního výkonu ještě násobí (Chaput et al., 2022; McMahon et al., 2019; Tubbs et al., 2020).

S vyšším rizikem úmrtí je spojován dlouhodobě příliš krátký (méně než 6 hodin) i příliš dlouhý spánek (více než 9). Biologické mechanismy v kontextu dlouhého spánku zatím nejsou zcela jasné, a tak je více pozornosti věnováno rizikům zkrácené doby spánku, i vzhledem k vyšší prevalenci (Cappuccio et al., 2010; Léger & Bayon, 2010).

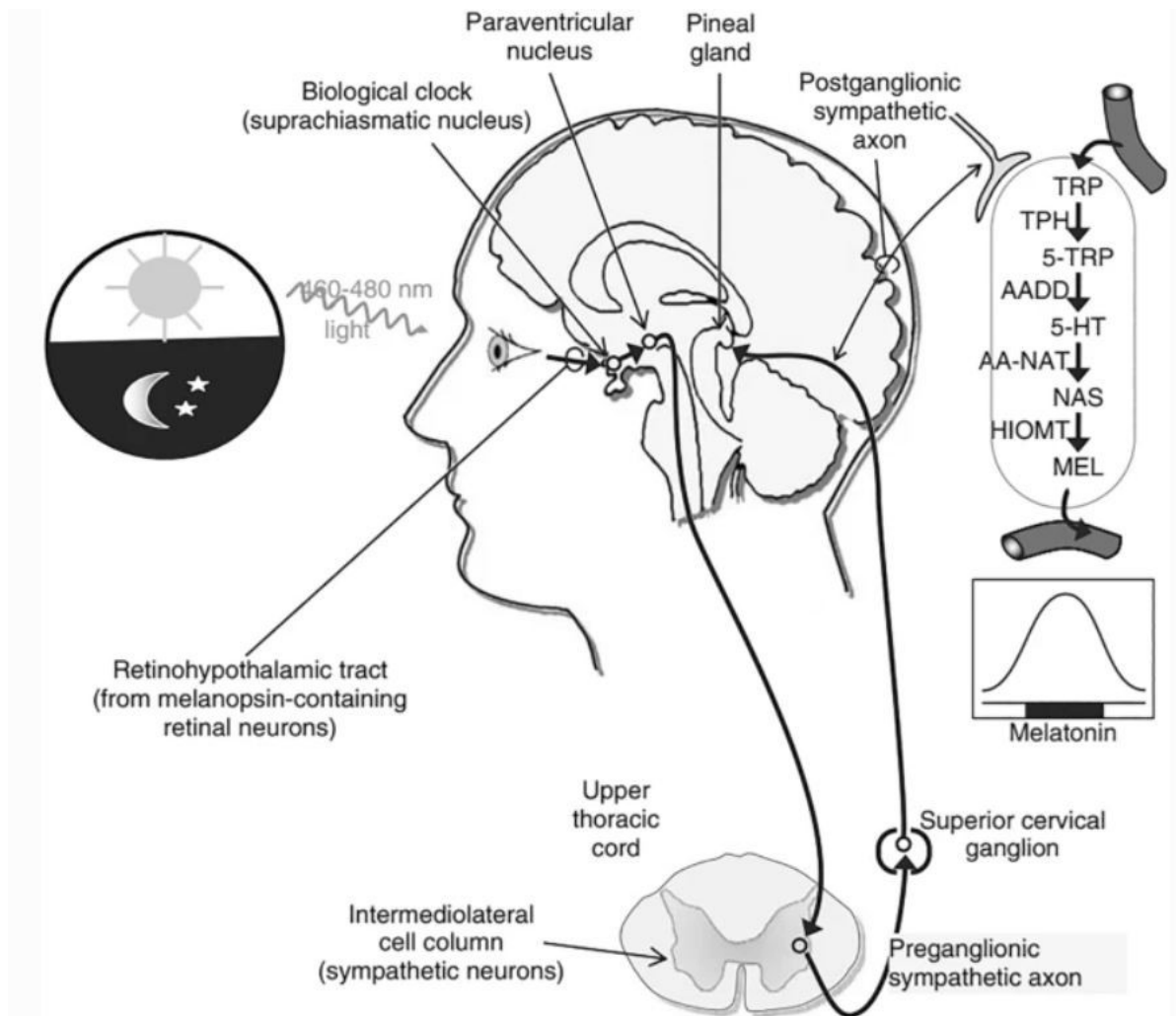
2.7.1 Fyziologie spánku a cirkadiánních rytmů

Na interakce mezi spánkem a cirkadiánním systémem je navázána aktivita plejády neurotransmiterů a neuromodulátorů, hormonů a dalších signálních látek. Jejich působení zároveň i zpětně ovlivňuje cirkadiánní nastavení, a touto vzájemnou modulací napomáhají k udržení homeostázy. Cyklus spánku a bdění je regulován složitou souhrou neuronálních sítí, zahrnující mnoho jader a drah. Klíčovými hráči jsou pak především jádra hypotalamu a mozkového kmene.

Hypotalamus je hlavním řídicím centrem cyklu spánek-bdění a obsahuje skupinu jader zvanou suprachiasmatické jádro (SCN). SCN nastavuje vnitřní cirkadiánní cykly především podle přítomnosti denního světla (ale i dalších vnějších stimulů jako konzumace jídla nebo pohybová aktivita). Informace ze světločivných buněk v sítnici putují retinohypothalamickým traktem do SCN, které následně díky mnohačetným projekcím moduluje aktivitu řady oblastí CNS. Nejdůležitější efektorové dráhy vedou do hypotalamických center asociovaných s aktivitou, teplotou a spánkovou regulací, preautonomických neuronů ovlivňujících nastavení ANS a neuroendokrinních center, zodpovědných za sekreci hormonů. Skrz endo/parakrinní signalizaci ovlivňuje i sekreci melatoninu, mnohaúrovňovou interakcí s HPA osou (hypothalamo-pituitární-adrenální) upravuje citlivost na ACTH. (Agorastos et al., 2020; Holst & Landolt, 2022; Saper & Fuller, 2017)

Mozkový kmen, který zahrnuje dřeň, pons a střední mozek, je zodpovědný za regulaci základních funkcí, jako je dýchání, srdeční frekvence a krevní tlak. Obsahuje také jádra, která hrají zásadní roli v regulaci spánku, včetně locus coeruleus, dorzálního rafeálního jádra a ventrolaterálního preoptického jádra. Jádro locus coeruleus a dorzální rafeální jádro produkují noradrenalin, respektive serotonin, které pomáhají udržovat

bdělost; jsou součástí ascendenčního retikulárního aktivačního systému (ARAS). Ventrolaterální preoptické jádro naopak produkuje kyselinu gama-aminomáselnou (GABA), která napomáhá spánku inhibicí neuronů podporujících bdění (Holst & Landolt, 2022; Saper & Fuller, 2017).



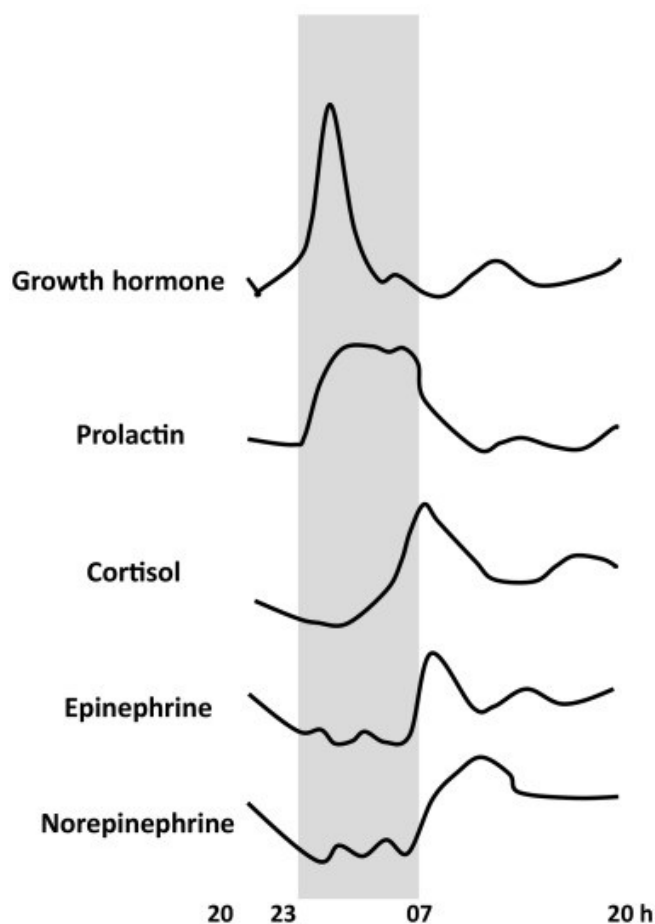
Obrázek 5 - Nejdůležitější neuroanatomické dráhy cirkadiálního systému (převzato a upraveno z (Korkmaz et al., 2009)).

Látkou zásadně regulující cyklus spánku a bdění u všech savců včetně člověka, je hormon melatonin. Je vylučován především epifýzou a jeho syntézu a uvolňování řídí SCN. Během dne jsou hladiny melatoninu nízké a jeho produkce obvykle začíná v pozdních večerních hodinách a vrcholí v průběhu noci. Proto se melatoninu dříve přezdívalo „hormon tmy“ nebo „hormon spánku“, i když v současnosti je chápán jako pleiotropní hormon, který v široké škále procesů uplatňuje jako faktor antioxidační,

protizánětlivý, neuroprotektivní, hepatoprotektivní, imunomodulační, termoregulační, antisimpatikotonní, a náladu či sexuální chování ovlivňující (Tarocco et al., 2019; Xie et al., 2017).

Druhou důležitou substancí v modulaci cirkadiálních cyklů je adenosin. Je vedlejším produktem rozkladu adenosintrifosfátu (ATP), primárního zdroje energie pro tělesné buňky. Adenosin se během bdění hromadí v mozku v důsledku neustálého využívání ATP neurony a v průběhu spánku se postupně odstraňuje cerebrospinální tekutinou, pomocí mechanismů tzv glymfatického systému (název odkazuje na aktivitu *glií* , non-neuronových buňek v CNS, a funkční podobnosti s *lymfatickým systémem*) (Hauglund et al., 2020) . Toto snížení hladiny adenosinu následně umožňuje obnovení uvolňování jiných neurotransmiterů, včetně dopaminu a acetylcholinu, které podporují bdělost, a tak podporovat přechod ze spánku do bdělosti. Stimulační efekt kofeinu spočívá v blokaci receptorů adenosinu v mozku, což může vést ke zvýšení bdělosti a ostrážitosti a oddálení nástupu únavy (Reichert et al., 2022).

Substancí ovlivňujících cyklus spánku a bdění je opravdu velmi mnoho a jejich charakteristiky, byť i jen pouhý výčet, je mimo záběr a měřítko této práce.



Obrázek 6 - Vliv spánku a cirkadiánních systémů na hladiny růstového hormonu (GH), prolaktinu, kortizolu, adrenalinu a noradrenalinu. Převzato a upraveno z (Chennaoui et al., 2021).

2.7.2 Spánek v kontextu fyzioterapie a rehabilitace

Blahodárný vliv spánku na regeneraci je o to podstatnější v rehabilitaci, fyzioterapeutické péči a dalších oborech zaměřených na léčbu a prevenci zranění, management bolesti, či práci s chronickými a/nebo neurologickými diagnózami. Již zmiňovaný melatonin mírní a reguluje nociceptivní i neuropatické bolesti, a jeho analgetických účinků se využívá v terapii chronických bolestivých syndromů, kupříkladu u tenzních bolestí hlavy a migrén, fibromyalgie, syndromu dráždivého tračníku, chronické bolesti zad a dalších (Chaudhry et al., 2021). Navzdory stále probíhajícím výzkumům jednotlivých mechanismů panuje konsenzuální shoda na souvislosti kvality spánku s chronickými bolestmi (Haack et al., 2019).

Ovlivňuje kognici, paměť, motorické učení, koordinaci i celkový výkon a jeho deficit se spojován se zvýšeným rizikem zranění (Huang & Ihm, 2021). Akutní nedostatek

spánku zvyšuje hladiny kortizolu v krvi, snižuje hladiny testosteronu, IGF-1 a mírně zvyšuje zánětlivost (zejména zvýšením TNF- α a IL-6). U atletů došlo ke zvýšení bazálních i pozátěžových hladin enzymů a proteinů, odpovídajícím zvýšenému svalovému poškození (kreatin kináza, myoglobin, C-reaktivní protein a další). Katabolické prostředí a zvýšená zánětlivost pak mohou podstatně zpomalit regeneraci po zátěži i po zranění (Chennaoui et al., 2021).

2.7.3 Fáze spánku a jejich EEG koreláty

Americká asociace spánkové medicíny (AASM) klasifikuje cyklus spánku a bdění do pěti fází: bdělost (W - wakefulness), REM (rapid eye movement) spánek a non-REM (NREM) spánek, který se dále rozlišuje na NREM-1 (N1), NREM-2 (N2) a NREM-3 (N3). V průběhu celé spánkové epizody se cyklicky střídají fáze NREM a REM. Fáze N1 nastává, když se jednotlivec cítí ospale a značí přechod z bdění do lehkého spánku. Ve fázi N2 se zklidňuje aktivita tělesných systémů, dochází tak k poklesu tepové frekvence, očních pohybů, tělesné teploty a mozkové aktivity. Fáze N3, (dle starší klasifikace fáze III a IV – viz dále) je považována za hluboký spánek, vyskytuje se především v první třetině noci a díky predominantnímu složení z pomalých delta vln je někdy též nazývána spánek s pomalými vlnami („slow-wave sleep“, SWS, <1 Hz) nebo delta spánek (<4 Hz). Během ní se neobjevují žádné pohyby svalů či očí a probíhají hojivé a reparační procesy tkání. Poslední fáze, označovaná jako REM, je charakterizována rychlými očními pohyby a zrychleným dýcháním. Dochází ke zmírnění svalového tonu vlivem inhibice motoneuronů signály z mozkového kmene. Tělo je zrelaxované a objevuje se snění. REM spánek tvoří zhruba 20-25 % spánku, relativně nejvíce je zastoupen v jeho poslední třetině. (Carskadon & Dement, 2011; Hussain et al., 2022)

Současná terminologie a charakteristika stádií lidského spánku dle AASM nahrazuje původní tradiční terminologii z šedesátých let, definovanou Rechtschaffenem a Kalesem (1968). Kromě drobných úprav v nomenklatuře a definicích (nově N3 zahrnuje stádium 3 i stádium 4 dle tradiční klasifikace, užívání NREM místo non-REM apod) se změny dotkly i doporučených pozic EEG elektrod (užití frontálních F3 a F4 elektrod oproti tradičním C3 a C4). Použití odlišných elektrod v recentních spánkových studiích tak poněkud komplikuje porovnatelnost dat se staršími klinickými a normativními daty.

REM a NREM spánkové stavy se vyskytují u všech dosud zkoumaných savců a ptáků a jeden od druhého se liší téměř stejnou měrou, jako od stavu bdění. Během spánku se střídají ve zhruba 90minutových cyklech, přičemž první cyklus je nejdelší a trvá kolem 105 minut, směrem ke konci spánku se cykly zkracují a přibývá v nich relativního zastoupení REM spánku. Slow-wave sleep (SWS) se naopak vyskytuje především v první třetině spánku a je spojen s jeho nástupem.

Charakteristickým projevem NREM fáze spícího savčího mozku je výskyt specifických vzorců neurální aktivity, jako jsou pomalé vlny, K-komplexy, svalová vřetena a hipokampální komplex ostrých vln (sharp-wave ripple complex). Pomalé vlny (slow waves) jsou odrazem kortikální synchronizace v hlubokých stádiích NREM spánku a jsou důležité pro udržení spánku a mozkovou plasticitu. K-komplexy jsou pomalé a nepravidelné vlny delta aktivity, vznikající většinou spontánně během N2 fáze a jsou obvykle těsně následovány spánkovými vřetenky. Ty tvoří krátké (>3 s) oscilační signály o frekvencích 9-15 Hz, generované především v oblasti thalamu a thalamo-kortikálních okruhů. Souvisí se zvýšenou dentritickou aktivitou a zvýšenou intracelulární hladinou vápníkových iontů, tedy se situací podporující plasticitu. Podobně jako hipokampální komplex ostrých vln (SWR), hrají i spánková vřeténka roli v konsolidaci paměťových stop a procesech učení (Fernandez & Lüthi, 2020; Fogel et al., 2012; Girardeau & Lopes-Dos-Santos, 2021; Peyrache & Seibt, 2020).

Navzdory dlouhotrvajícímu zájmu o REM spánek, především díky asociacím se stavy snění, jeho funkční fyziologii se zabývalo podstatně méně studií ve srovnání s NREM. Rovněž oproti NREM spánku, u kterého jsou jednotlivá mikrostádia či fáze dobře popsány, rozdělení mikrostruktury REM spánku na fázické a tonické periody je záležitostí nanejvýš recentní (Simor et al., 2020).

Dominantní aktivita během REM spánku jsou theta (5-12 Hz) vlny, především v oblasti hippokampu, ale objevují se i v korových a podkorových oblastech. V porovnání s NREM tak připomíná EEG aktivita spíše stavy bdění, proto byl dříve označován jako „paradoxní spánek“. Charakteristickými znaky REM spánku jsou výskyt sakadických očních pohybů, záškubů svalstva periferií a atonie kosterního svalstva, způsobená inhibicí alfa motoneuronů signály z mozkového kmene. Funkčně souvisí s cirkadiálním rytmem tělesné teploty, modulací receptorové senzitivity a synaptické plasticity, jakožto i s procesy učení, zpracování emocí a vývoje vědomí.(Girardeau & Lopes-Dos-Santos, 2021)

U zdravých dospělých lidí probíhá fyziologický nástup spánku skrz NREM. Nástup přes REM je normální pouze v raném dětství, u dospělých může nastat vlivem jet-lagu nebo spánkové deprivace, a je součástí diagnostických markerů deprese a některých spánkových poruch. Kvůli absenci 100% spolehlivého měřitelného parametru signalizujícího je definice přesného začátku spánku stále předmětem diskusí. Mezi běžně užívané markery snížení alfa hladin, a/nebo výskyt spánkových vřetének a K- komplexů.(Carskadon & Dement, 2011)

Během přechodu do spánku je na několik minut často výrazně narušená krátkodobá paměť. Nejsme tak například schopni určit přesný moment usnutí, zapomeneme na sdělenou informaci či noční telefonát, který nás vzbudí vprostřed noci, nebo si nevzpomeneme na ranní zamáčknutí budíku.

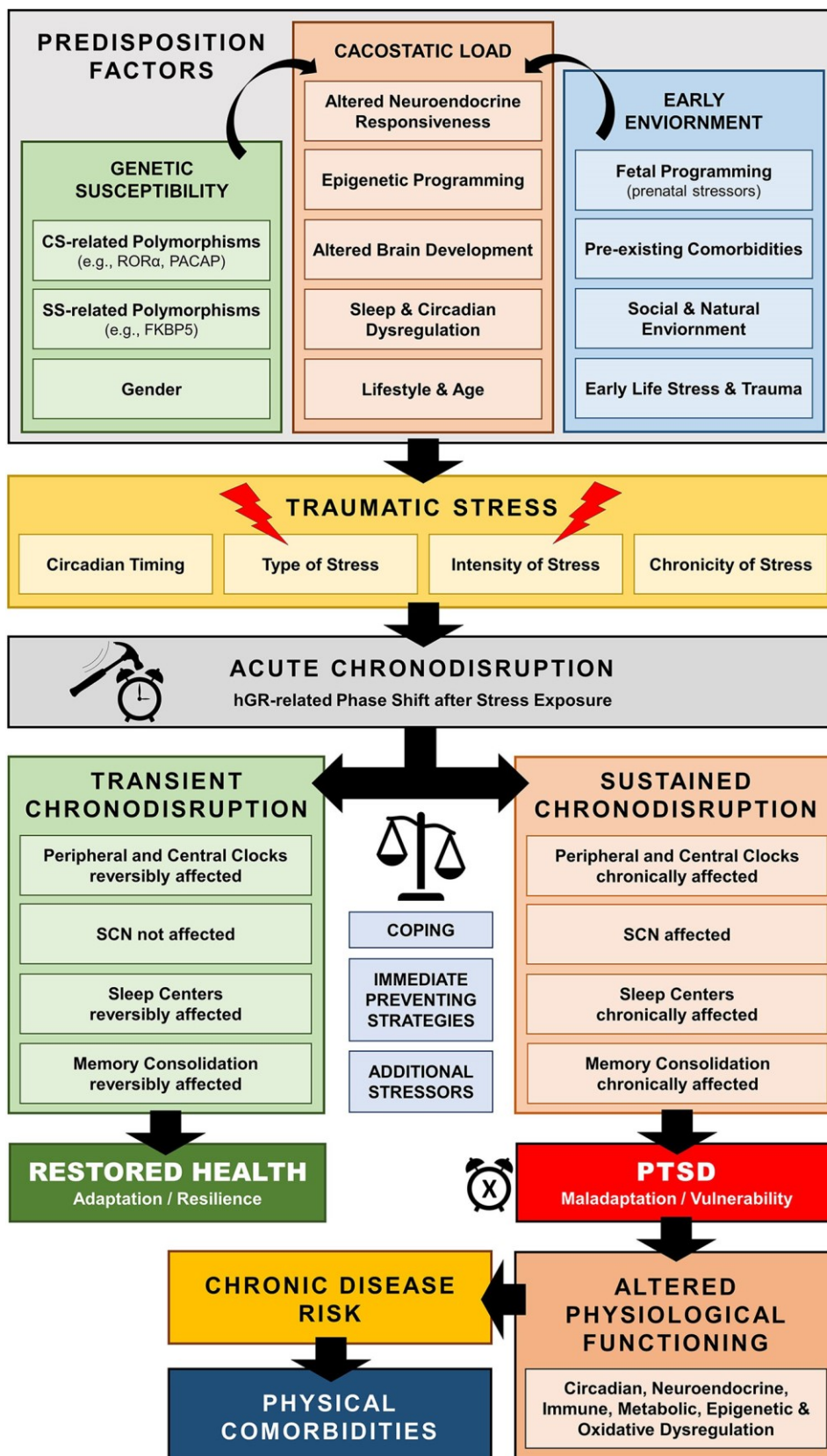
2.7.4 Faktory ovlivňující spánek

2.7.4.1 Negativní faktory

Spánek a stres jsou úzce propojené fenomény, jejichž schopnost se vzájemně ovlivňovat a modulovat, především v důsledku aktivity HPA osy a nastavení autonomního nervového systému, je v literatuře široce popisována a konsenzuálně přijímána. Chronické stresory (například nízký socioekonomický status, psychické i fyzické vyčerpání, přepracování atd) jsou asociovány s narušením a zkrácením spánku a dysregulací biologických rytmů (Agorastos et al., 2020). Nejzmiňovanějším mechanismem je chronická elevace hladin glukokortikoidů, potažmo kortizolu. Jejich sekrece za fyziologických okolností podléhá, nikoliv překvapivě, 24hodinovému cirkadiánnímu cyklu, a která je na podkladě jejího grafického znázornění často označovaná jako kortizolová křivka. Typicky se nejnižší koncentrace kortizolu nachází někde kolem půlnoci a následně hladina stoupá až k probuzení, s maximálním peakem kolem 9 hodiny dopolední. Následuje gradualní pokles, přerušovaný případným menším vrcholem kolem 13-14h, potencovaný nástupem spánku. (Agorastos et al., 2020; Hirotsu et al., 2015)

Řada psychiatrických poruch (například deprese, bipolární afektivní porucha či schizofrenie) specifickým způsobem ovlivňují EEG, a to i během spánku. Tyto charakteristické změny na spánkovém EEG jsou tak zároveň využívány jako biomarkery v diagnostice i terapii těchto poruch (Steiger & Pawlowski, 2019; Zangani et al., 2020).

Nepravidelnost spánkového režimu, například vlivem práce na směny, spánková deprivace nebo narušení spánkových fází, ať už farmakologicky, nebo pravidelným buzením podněty z okolí – například projíždějící vlak nebo člen domácnosti – může vést k patologické úpravě architektury spánku. Exemplární příklad vlivu společnosti na spánek jednotlivce tvoří používání mobilních telefonů a dalších elektronických zařízení. Vyzařované světlo obrazovek a displejů, mentální excitace a zaujetí jejich obsahem v čase 1-2 hodiny před spaním vede k potížím s usínáním, a nekvalitnímu spánku. (Grandner, 2017; Van der Maren et al., 2018)



Obrázek 7 - Schématické znázornění biologických mechanismů chronodisrupčního vlivu stresu a traumatu, potenciálně vedoucí k rozvoji post-traumatické stresové poruchy (PTSD) a přidružených komorbidit. Převzato a upraveno z (Agorastos et al., 2020).

Alkohol zmenšuje podíl hlubokého spánku, což se na EEG projeví narušením aktivity v pomalých pásmech theta a delta, především ve frontálních oblastech. U chronických pijáků jsou tyto změny patrné i po dlouhodobé abstinenci. (Colrain et al., 2009)

Kofein je celosvětově populární a hojně užívanou substancí z velké části kvůli svým stimulačním účinkům na organismus a oddálení nástupu únavy. Poločas rozpadu kofeinu v organismu je vysoce variabilní, pohybuje se od 2 až do 10 hodin, a jeho konzumace v odpoledních hodinách je tak potenciálním zdrojem zhoršeného spánku a ranní únavy. Jakožto antagonist adenosinových receptorů negativně ovlivňuje nástup spánku, redukuje jeho délku (především slow-wave sleep), efektivitu a subjektivní spokojenost (O'callaghan et al., 2018).

Extrémní teploty prostředí negativně ovlivňují primárně REM spánek, což se vzhledem k jeho prevalenci projevuje důrazněji v pozdějších fázích noci. U většiny savců včetně člověka probíhají reakce na teplotu prostředí (např. pocení či třes) převážně v NREM spánku a během REM spánku jsou schopnosti termoregulace minimální. (Carskadon & Dement, 2011)

S přibývajícím věkem se spánek mění a jeho kvalita přirozeně klesá. (Benca & Teodorescu, 2019) U starší populace se mnohem častěji objevují problémy s usínáním nebo nočním probouzením, snižuje se podíl hlubokého spánku (N3) a ve zvýšené míře se projevují spánkové poruchy. Zároveň řada komorbidit nebo užívaných farmak spánek negativně ovlivňuje. Například neurodegenerativní onemocnění, jako jsou například Parkinsonova (PD) a Alzheimerova (AD) choroba nebo demence, s vysokou prevalencí ve stárnoucí populaci, přispívají podstatnou měrou k riziku rozvoje poruch spánku.

2.7.4.2 Příznivé faktory

Zjednodušeně by snad bylo možné říci, že „pouhé“ odstranění negativních faktorů bude mít na spánek příznivý dopad, a tudíž spadá pod příznivé faktory. Navíc, v důsledku vzájemného propojení jde úprava životního stylu, tedy v oblastech výše zmíněných šesti „pilířů“ lifestyle medicíny, ruku v ruce i se zkvalitněním spánku. Kvalita stravy, míra fyzické aktivity a její pravidelnost, vyhýbání se rizikovým látkám, management stresu a zdravý sociální kontakt mají enormní dopad na spánek a jeho kvalitu. Zejména fyzická

aktivita příznivě ovlivňuje spánek bez ohledu na věk (!), především pak v nižší až střední intenzitě. Změny vyvolané akutní i dlouhodobou fyzickou aktivitou lze pozorovat na úrovni CNS i somatické, odráží se v endokrinologických a metabolických procesech a nastavení ANS.(Mahalakshmi et al., 2020; Wang & Boros, 2021). Optimalizací spánku lze v řadě případů zmírnit symptomy chronických onemocnění a zlepšit tak kvalitu života.

2.7.5 Spánkové poruchy

I přes vysokou prevalenci spánkových obtíží napříč běžnou populací, vyplývající z epidemiologických studií, jsou spánkové poruchy nedostatečně identifikovány. Správně diagnostikováno a léčeno je odhadem jen asi 20 % insomniaků, u hypersomnie a syndromu neklidných nohou tato čísla klesají až na 10 %. Fragmentace spánku a zvýšená frekvence buzení často doprovází další související poruchy, a objevuje se i u řady dalších diagnóz spojených s bolestí a diskomfortem.

Klasifikace spánkových poruch ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders), publikovaná Americkou Akademií Spánkové Medicíny v roce 2014, více než 80 konkrétních diagnóz řadí do 6, potažmo 7 kategorií (Thorpy, 2017). Ty jsou

- insomnie (nespavost),
- zvýšená spavost během dne (hypersomnia),
- parasomnie (RBD),
- poruchy cirkadiálního cyklu,
- dechové poruchy souvisejících se spánkem, kam spadá především obstrukční spánková apnoe (OSA),
- pohybové spánkové poruchy (syndrom neklidných nohou),
- a kategorie ostatní, pro klinické zařazení těch, která nesplňují kritéria ani jedné z předchozích skupin.

Navzdory početným epidemiologickým studiím dosud nepanuje přesná shoda na jednotné definici insomnie, a tak se odhady prevalence v populaci značně liší. Nicméně snahu o metodologický přístup k insomnii lze shrnout na nespokojenost s kvantitou spánku a nespokojenost s jeho kvalitou. Nespokojenost s kvantitou spánku je nejčastěji vyjádřena stížnostmi na jeho nedostatek s prevalencí mezi 20 % a 41,7 % v běžné populaci. Nespokojenost s kvalitou spánku lze definovat jako problémy s usínáním, problémy s udržením spánku, noční buzení s obtížným usínáním nebo nedostatečně osvěžující spánek. Spánkové studie a klinické evaluace hodnotí přítomnost, frekvenci a závažnost symptomů, případně i jejich asociace s denní ospalostí, podrážděností, úzkostmi a dalšími obtížemi. Obecně je frekvence daného symptomu 3x do týdne považována za klinicky relevantní (Ohayon, 2011).

Hypersomnie, někdy též zvýšená spavost, označuje soubor příznaků, zahrnující prodloužený noční spánek, časté denní krátké spánky (“šlofik”) nebo neschopnost udržet se vzhůru i v situacích, které to vyžadují. V závislosti na použitých otázkách a přesné definici se prevalence hypersomnie pohybuje od 4 % do 26 %. (Ohayon, 2008)

Spánková apnoe je charakterizována opakovanými zástavami dechu během spánku, nejčastěji z důvodů kolapsu horních cest dýchacích s následkem redukce nebo zástavy přívodu vzduchu. Objevuje se zhruba dvakrát častěji u mužů než u žen. Prevalence lehkých forme apnoe se udává obecně kolem 20 % nicméně v závislosti na populaci, závažnosti a použitých definicích se tato čísla pohybují od 9 % do 37 %, (Akashiba et al., 2022; Seravalle & Grassi, 2022) . Závažné formy spojené s dalšími obtížemi pak trápí 2 – 4 % populace (Ohayon, 2011).

Parasomnie označují abnormální a nežádoucí noční zážitky, objevující se během spánku a přechodů mezi spánkem a bděním. Klasifikace ICSD-3 rozlišuje NREM, REM a jiné parasomnie. NREM parasomnie mohou nabývat podoby nočního jezení, náměsíčnosti neboli somnambulismu, spánkových děsů a zmateného a částečného probouzení. Nejběžnější parasomnie související s REM fází jsou spánková paralýza a porucha REM chování (REM behavior disorder, RBD). Zachováním svalového tonu jeho narušenou inhibicí dochází při RBD ke komplexním motorickým projevům nebo vokalizaci. Na obecné rovině je tento fenomén popisován tím, že dotyčný má “živé sny” či “mluví ze spaní”(Irfan et al., 2021; Scarpelli et al., 2022).

Syndrom neklidných nohou, někdy též morbus Willis-Ekbom, je běžná senzomotorická porucha, charakterizovaná nutkavou potřebou hýbat končetinami, která se objevuje a zesiluje během odpočinku, klidu a spánku a mizí během pohybu. Studie na euroamerických populacích udávají prevalence 5-15 %, v Asii a jižní Americe je nižší, kolem 1,6-2 % (Gonzalez-Latapi & Malkani, 2019).

Poslední zde zmíněnou spánkovou poruchou jsou narušené cirkadiánní rytmy spánku a bdění. ICSD-3 je klasifikuje do šesti specifických kategorií, nicméně v obecné rovině mají všechny společnou příčinu. Tou je již zmíněná desynchronizace vnitřních biologických hodin a environmentálního cyklu světla a tmy vlivem endo- či exogenních faktorů, s následným posunutím či narušením rytmu spánku a bdění. Primárně endogenní příčinu má posunutí spánkového cyklu v čase dopředu nebo jeho opoždění oproti požadovanému načasování. U osob trpících tzv nepravidelným spánkovým cyklem je

spánkové chování vysoce chaotické a chronicky nepravidelné. Porucha 24-h cyklu se projevuje denním driftem periody spánku-bdění, většinou s narůstajícím zpožděním, a cirkadiánní periodou delší než 24 hodin. Typicky se tato porucha objevuje u plně slepých jedinců. Exogenními narušiteli synchronizace cirkadiánní rytmicity jsou práce ve směnném provozu a jet-lag, pramenící z rozdílu mezi rychlou změnou časového pásma a pomalejší biologickou adaptací. V obou případech biologický rytmus liší od požadovaného spánkového režimu (Steele et al., 2021; Thorpy, 2017).

2.7.6 Metody pro výzkum a hodnocení kvality spánku

Vhodným nástrojem pro klinické i neklinické hodnocení kvality spánku jsou standardizované dotazníky. Přestože jsou založeny na subjektivním hodnocení, nic to nemění na jejich klinické relevanci – kvantitativně shrnují pacientovo subjektivní vnímání kvality jeho spánku. Jsou levné, rychlé, nevyžadují zvláštní vybavení ani personál. Jedním z nejpoužívanějších je Pittsburgh sleep quality index – PSQI (Buysse et al., 1989), zaměřený na obecné hodnocení kvality spánku. Pro každou skupinu spánkových poruch existují specializovanější testy, například Insomnia Severity Index – ISI (Bastien et al., 2001; Morin, 1993) pro hodnocení insomnie, SACS – sleep apnea clinical score pro hodnocení spánkové apnoe, FOSQ – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire pro zhodnocení vlivu hypersomnie na běžný život atd. (Ibáñez et al., 2018)

Při dlouhodobých intervencích se využívá subjektivního záznamování a hodnocení do tzv deníku spánku. Ty tak oproti jednorázovým dotazníkům obsahují více informací a jsou přesnější, jelikož denní záznam, ideálně hned po probuzení umožňuje sledovat i drobné změny v průběhu času. Stejně jako dotazníků je i standardizovaných spánkových deníků celá řada a navzájem se liší v požadovaných informacích a otázkách. Mezi nejpoužívanější patří Pittsburgh Sleep Diary (PSD), Consensus Sleep Diary (CSD) a National Sleep Foundation deník (NSF). Spánkové deníky mohou být i v elektronické podobě ve formě mobilních aplikací. (Ibáñez et al., 2018)

V současnosti jsou aktigrafy velice oblíbeným nástrojem pro objektivní měření spánku i denní aktivity. V podobě nositelného náramku se stávají nedocenitelným nástrojem dlouhodobého sledování spánkových parametrů a cirkadiánní aktivity, k jejichž měření a odhadu využívá hrubých dat o pohybu z 3D akcelerometru, umístěného

na zápěstí nositele. U zdravé populace dosahují velmi podobných výsledků jako PSG (viz níže), s udávanými korelacemi 91-93%. Nicméně je nelze použít pro zkoumání architektury spánku, čímž je značně omezena možnost vzhledu do neurobiologických mechanismů a aktivity spícího mozku. (Fekedulegn et al., 2020; Liguori et al., 2023)

Pro zkoumání celé škály kognitivních procesů a mapování mozkové neurální aktivity je elektroencefalografie (EEG) již dlouho nenahraditelnou metodou. Jakožto objektivní, neinvazivní a finančně relativně přístupná metoda je EEG stále považována za primární nástroj pro diagnostiku a hodnocení spánku.

Výzkum a diagnostika spánku je stále častěji založena na polysomnografii (PSG), tedy záznamu více fyziologických parametrů – EEG, srdeční rytmus (EKG, elektrokardiogram), svalová aktivita a aktivace (EMG, elektromyogram), pohyby očí (EOG, elektrookulogram). Výsledky takového měření, zobrazené nejčastěji formou hypnogramů, popisují především základní spánkové cykly a vzorce jejich opakování. Pro preciznější, kvantifikovatelnou analýzu spánku se využívá spektrální diferenciací EEG jednotlivých spánkových stádií.

V současnosti již existují metody pro automatickou detekci a klasifikaci stádií spánku a jejich následné vyhodnocení, využívající tzv. deep learning modelů, založených na neurálních sítích (Khalili & Mohammadzadeh Asl, 2021; Loh et al., 2022).

2.8 Stres

Význam slova stres je díky hojnému používání v kontextu každodenní komunikace poněkud rozmělněn, lze jím tak nejen *sensu stricto* označovat okamžitý podnět, ale *sensu lato* i každodenní pracovní zátěž nebo subjektivně vnímané společenské nároky.

V obecné rovině je stres stav narušené homeostázy, vyvolaný fyzickým, environmentálním nebo psychologickým stresorem. Reakce organismu na akutní stres spočívají v kaskádě hormonálních a neurochemických reakcí s cílem nastavit podmínky pro zvýšenou fyzickou a mentální aktivitu. Tento vnitřní „červený alarm“ nastavující mód „fight, flight or freeze“, tedy boj, uteč nebo ztuhni, je evolučně výhodným mechanismem pro přežití organismu. Rapidní rozvoj vědy a technologií, společně s proměnou environmentálních, ekonomických a sociokulturních podmínek však způsobil zásadní změnu v charakteristice stresu. Režim střídání krátkodobých červených alarmů a delších období relativního klidu, na nějž jsme adaptováni, byl nahrazen dlouhodobým „oranžovým alarmem“, tedy méně intenzivní, zato trvalou stresovou reakcí, s neblahým důsledkem pro lidské zdraví.

Zvládání stresu a společenských nároků závisí ve velké míře na individuálním kontextu, předchozích zkušenostech a schopnostech. Mozek je hlavní mediátor odolnosti a zranitelnosti vůči stresu, jelikož rozhoduje o tom, co je ohrožující a proto, že reguluje fyziologické i behaviorální reakce na daný stresor. Podle stupně kontroly jednatelce nad daným stimulem nastavuje hranici tolerance. S trochou nadsázky tak lze podle potenciálního dopadu na jednatelce rozdělit stresory do třech kategorií: pozitivní, snesitelný nebo toxický stresor (McEwen 2010). Z krátkodobého hlediska tak může vystavení stresu působit protektivně a vyvolávat příznivé adaptivní účinky, nicméně dlouhodobé setrvávání v tomto módu vede k opotřebení a maladaptivní dysregulaci tělesných systémů, snížené tělesné i duševní odolnosti a narušenému zdraví.

Psychologický stres se stal běžnou součástí života v západních společnostech. Dlouhodobý nadměrný stres je jedním z hlavních rizikových faktorů u 75 % - 90 % onemocnění. Vysoké hladiny stresu jsou asociovány s rozvojem a progresí celé řady fyziologických i psychických obtíží, například rakoviny, autoimunitních onemocnění, muskuloskeletální bolesti, metabolického syndromu, obezity, vysoké hladiny

cholesterolu, kardiovaskulárních onemocnění, hypertenze, deprese nebo úzkostí. (Dai et al., 2020; McEwen, 2017; Turner et al., 2020)

Stres, respektive stresem indukovaná zvýšená hladina kortikoidů, způsobuje změny v konektivitě neuronů v hippocampu, amygdale a prefrontálním kortexu (Chenani et al., 2022; Joëls et al., 2018). Tyto strukturní změny negativně ovlivňují paměť, učení a kognitivní výkon, potenciálně přispívající k rozvoji syndromu vyhoření, PTSD či neurodegenerativních onemocnění (Arnsten, 2015).

Ačkoliv řada studií popisuje akutní stresovou reakci v kontextu osy HPA (hypothalamo-pituitární-adrenergní) a SNS (sympatický nervový systém), takřikajících „starých známých“ stresových systémů a jejich vlivu na specifické biologické markery, dosud nepanuje všeobecná shoda na mechanismech dlouhodobých efektů zvýšené hladiny stresu na fyzické a duševní zdraví. Jedním z nejpravděpodobnějších takových mechanismů je zánět. (Marsland et al., 2017; Rohleder, 2019).

2.8.1 Psychoneuroimunologie - mechanismus psychosomatických obtíží

Vliv stavu mysli pacienta na jeho zdravotní stav je zdokumentován řadou klinických studií. Však teprve recentní výzkumy popisují i konkrétní mechanismy účinku a metabolické dráhy, vysvětlující příčiny některých psychosomatických onemocnění i slovníkem západní vědy a medicíny. V současnosti panuje konsenzuální shoda ohledně těsného propojení nervových a imunitních systémů; kdy obousměrná komunikace mezi mozkem a imunitním systémem probíhá dvěma hlavními způsoby – cestou autonomního nervového systému (ANS) a neuroendokrinní aktivitou. (Kiecolt-Glaser et al., 2002)

Bojuje-li lidský organismus se zánětem nebo infekcí, využívá dva tyto hlavní komunikační kanály mezi CNS a imunitním systémem ve snaze koordinovat obranu. Pomalejší cesta vede krevním řečištěm. Hladina zánětlivých markerů IL-6 a TNF-alfa vzroste do takové míry, že překonají skrz plexus choroideus hematoencefalitickou bariéru a zvýšenou zánětlivostí v CNS následně dochází ke zhoršení paměti a kognice. Zvláště v pokročilejších stádiích nemoci z těchto důvodů řada lidí nemůže ani číst nebo sledovat filmy. (Banks, 2009)

Rychlejší dráha vede přes n. vagus, X. hlavový nerv, masivní svazek několika tisíců nervových vláken, parasympaticky inervující většinu orgánů hrudní a břišní dutiny.

Tudy putuje signál z těla až do hypothalamu, který spustí kaskádu fyziologických i behaviorálních reakcí a tím nemoc „nastartuje“, přepne tělo do stavu nemoci. Signálem z hypothalamu do thalamu a dále do limbického systému se zvýší tělesná teplota a potivost, a přes další dráhy do vyšších mozkových center se spustí „nemocné chování“ (sickness behaviour). Tato sada behaviorálních reakcí na nemoc má u většiny lidí (a řady dalších zvířat!) překvapivě podobný charakter. (Schiller et al., 2020)

Zpomalí se běžné aktivity, objevují se pocity letargie, únavy a běžné úkony se najednou jeví jako neobyčejně náročné a vyžadující nadlidské úsilí. Dochází k útlumu apetitu a libida, mizí chuť k jídlu především na potraviny bohaté na bílkoviny a železo, tedy především maso (na což je několik evolučních hypotéz, na které zde není prostor). Zájem o vlastní zevnějšek je rovněž výrazně utlumen. Nemocný se přestane tolik česat, holit nebo se malovat, zvířata přestávají pečovat o svou srst. Zhruba polovina lidí zaznamenává zvýšenou psychickou zranitelnost a vyžadují pomoc a péči druhých, druhá polovina naopak ztrácí zájem o sociální kontakt a stahují se do ústraní a izolace. Může se objevit fotofobie, vyvolávající bolesti hlavy (dráha oko -> přední jádra thalamu -> mozkové pleny -> rozvoj bolesti hlavy). Aktivita supraoptických jader thalamu pak zvyšuje chuť spát, a to i během dne, cirkadiálním rytmem navzdory. (Kelley et al., 2003). Téměř identické symptomy se objevují i u klinické deprese, včetně zvýšených prozánětlivých markerů v krvi, především TNF-alfa a IL-6.

Existují ale i neuronální dráhy vedoucí signál opačným směrem, například dráha složitě nazvaná „DP/DTT -> DMH²“, vedoucí z center asociovaných s emocemi a myšlením přímo do centra řízení podvědomých fyziologických procesů, dorsomediálního thalamu. Její stimulací Kataoka a kol. vyvolali řadu tělesných projevů, např. zvýšení tělesné teploty, krevního tlaku a srdeční frekvence, v reakci na psychický stresor. Tato dráha rovněž ovlivňovala vyhyčivé chování vůči psychosociálním stresorům. Velmi elegantně tak odhaluje anatomicko-mechanický základ vlivu psychiky na tělo. (Kataoka et al., 2020)

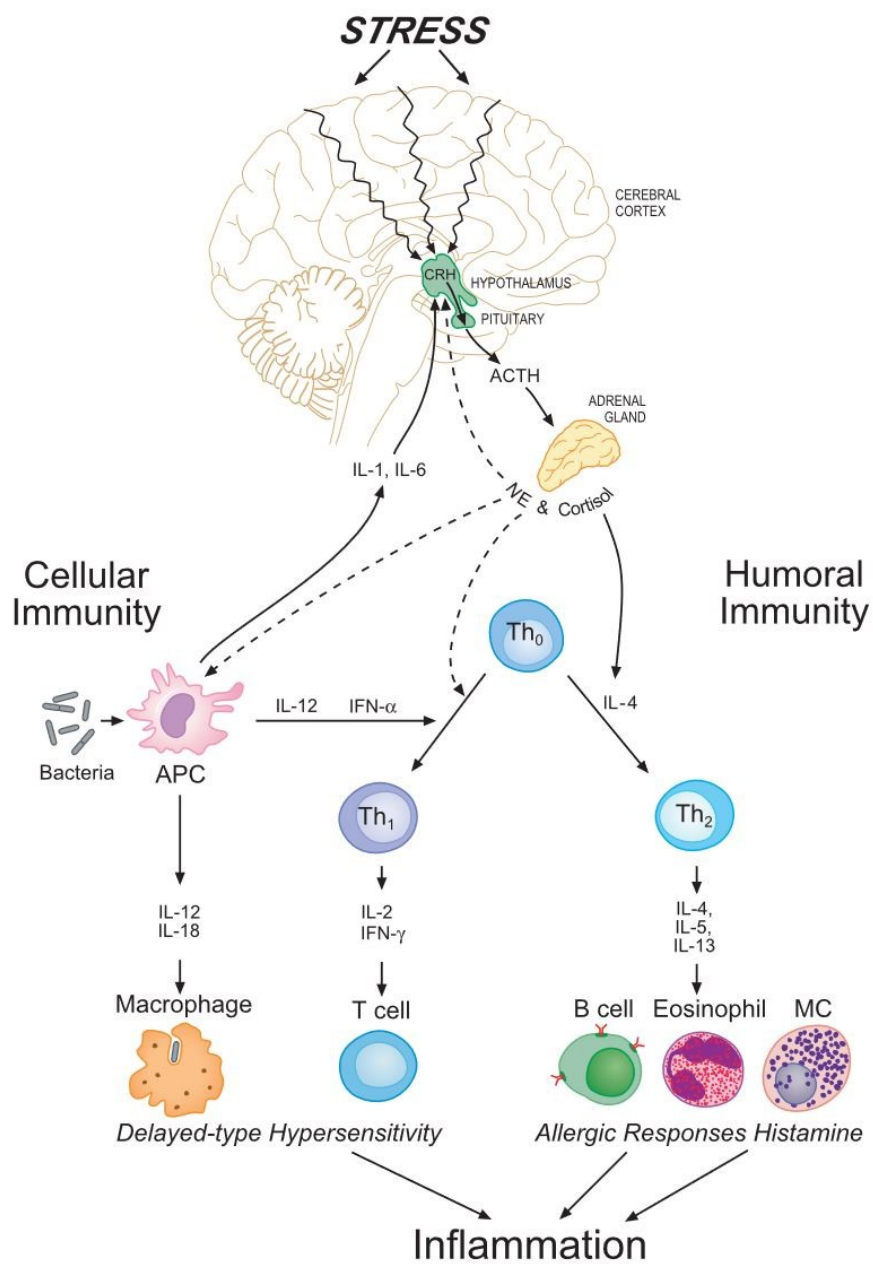
Výsledky recentních výzkumů navíc potvrzují tezi, že nastavení mysli, motivace a pozitivní přístup, ideálně v kombinaci s dostatkem spánku a zmírněním stresu (jinými slovy augmentace dopaminových drah a snížení počtu a intenzity stresových reakcí a tím následně i zánětlivosti v těle) hrají velmi významnou roli v posílení obranyschopnosti

² Dorsal Pedunculi/Dorsal Tenia Tecta -> DorsoMedial Hypothalamus

organismu a tudíž se přímo podílejí na tělesném zdraví. Vnímáním naděje a pozitivní budoucnosti, tedy stimulací mezolimbického dopaminového systému odměn, se u pacientů zvýšila rychlost hojení a regenerace, došlo ke zvýšení aktivity protizánětlivých cytokinů IL-10 a snížení pro-zánětlivých markerů, a dokonce i k signifikantnímu zmenšení nádoru. (Ben-Shaanan et al., 2018)

Stres, respektive jeho veskrze subjektivní prožívání, je díky fyziologické odpovědi těla zodpovědný za hormonální potlačení imunitních funkcí a obranných reakcí a tím za zvýšení zánětlivosti (viz obr. 3). Hypothalamo-pituární-adrenergní osa (HPA) a sympatická část ANS tvoří periferní větve stresového poplašného systému, jehož aktivace probíhá v CNS jako odpověď na specifické signály z krve, smyslových nervových drah a limbických okruhů. Hypothlamem vyloučený CRH (corticotropin-releasing hormone) a následně vyvolaná sekrece ACTH, glukokortikoidů a katecholaminů ovlivňuje negativně imunitní odpověď. Zvýšená imunitní reakce (např. infekce) pak způsobí sekreci pro-zánětlivých cytokinů, což vyvolá stresovou reakci v hypothalamu. Tak roztočí spirálu systémového stresu, snížené imunity a zvýšené zánětlivosti. (Besedovsky & Rey, 2007)

Snížení obranných funkcí je tak ovlivněno psychikou, prostředím, životosprávou, pohlavím, věkem, genetickými epigenetickými, ale i socioekonomickými faktory. Jedná se tedy o multifaktoriální podmínění vzniku problémů a takto je třeba k vzniklému onemocnění i přistupovat ve snaze jej vyléčit, nebo alespoň minimalizovat negativní projevy symptomů (Poněšický, 2002). Mezi hlavní tělu vlastní látky, které ovlivňují mindset, náladu, motivaci, toleranci vůči nepohodlí, ale i řadu fyziologických a imunitních reakcí (nejen) lidského organismu patří dopamin (Barter et al., 2015; Franco et al., 2021; Ott & Nieder, 2019).



Obrázek 8 - Účinky stresu na imunitu a zánět. (převzato z (Tausk et al. 2008))

2.8.2 Biomarkery stresu a možnosti jak je měřit

Biomarkery akutní stresové reakce jsou v literatuře dobře popsány, ty nejdůležitější jsou například zvýšená dechová frekvence či tepová frekvence, krevní tlak nebo tělesná teplota. Endokrinními biomarkery, zjistitelnými z tělesných tekutin, je především zvýšená hladina kortizolu, adrenalinu, pro-zánětlivých cytokinů, nebo Heat-shock proteinů (Dhama et al., 2019; Marsland et al., 2017). Důležitý neinvazivní EKG biomarker pro klinickou evaluaci stresu je variabilita srdečního tepu, HRV (heart rate variability). Velikost HRV odpovídá schopnosti srdce reagovat na fyziologické a environmentální stimuly a její velikost je asociována se schopnostmi seberegulace a odolnosti. Nízká HRV, tedy monotónnější srdeční akce, vypovídá o narušených funkcích autonomního nervového systému a snížené odolnosti na stres, a je často popisována u populací pacientů s psychickými poruchami, jako je deprese, úzkost nebo PTSD (Kim et al., 2018)

Zjistit hladinu stresu lze z mnoha dalších markerů – rozšíření zornic, frekvence mrkání a směru a délky fixace pohledu, vžšky, třasu či emočního zabarvení hlasu, teploty a vodivosti kůže, tělesných pohybů a postury, změn svalového napětí pomocí EMG nebo mozkové aktivity, měřené na EEG (Giannakakis et al., 2022). Specifické EEG koreláty stresu jsou například asymetrie alfa aktivity mezi pravou a levou hemisférou, kdy se v souvislosti se stresovými situacemi popisuje větší pravá frontální aktivita než levá, přičemž v situacích s pozitivní valencí je tomu naopak. Stres jinak spíše redukuje aktivity alfa a zvyšuje beta. Poměr síly beta ku alfa frekvencím (b/a ratio) poukazující na míru kognitivní zátěže spojené se vzrušením, často bývá při stresu zvýšen (Vanhollebeke et al., 2022).

Dlouhodobě zvýšený stres je však výrazně složitější odhalit – v psychologických evaluacích je třeba spoléhat na subjektivní hodnocení a validované dotazníkové škály. Mezi nejpoužívanější patří Depression Anxiety Stress Scale, DASS-21 (D. Lee, 2019), Perceived Stress Scale, PSS (Figalová & Charvát, 2021; Warttig et al., 2013) a State-Trait Anxiety inventory, STAI (Bieling et al., 1998; Booth et al., 2016)

2.8.3 Metody relaxace

Ve snaze kompenzovat stres se celosvětově miliony lidí spoléhají na užívání psychofarmak a zklidňujících léčiv, což je často doprovázeno negativními vedlejšími účinky a rizikem rozvoje závislosti (Sandi & Haller, 2015). Dostupných a efektivních nefarmakologických možností, jak zvládat stres, přitom existuje široká paleta. Od technik zaměřených více mentálně, jako je meditace, vizualizace a mindfulness, přes tělesné a pohybové praktiky jako Jóga, Qigong nebo Tai Chi chuan, ale i dechové techniky až po technologické metody jako je biofeedback. Využití hudby nebo jiné zvukové stimulace je rovněž efektivní samo o sobě, lze je však i vzájemně kombinovat a synergisticky potencovat jejich účinek.

2.8.3.1 *Meditace a mindfulness*

Využití meditace pro práci se stresem nabývá v západních společnostech na popularitě. Meditačních technik existuje nespočet a vzájemně se od sebe liší délkou, provedením, cílem, stářím, mírou religiozity, tradicí původu či metaforami a jazykem, který využívají. Obecně bychom mohli meditace rozdělit na fokusovanou a otevřenou. Během fokusované meditace je zaměřena pozornost jedním směrem (například na dech, obraz, zvuk, mantru apod.) a snaha udržet tuto koncentraci vede ke zklidnění mysli a utišení myšlenek. Otevřená meditace (open monitoring meditation), někdy nazývaná jako mindfulness, vede k vědomému vnímání obsahu mysli bez jakéhokoliv posuzování, reagování a rozvíjení jednotlivých myšlenek. Existuje i klinicky standardizovaná meditace, Mindfulness-Based stress Reduction (Hofmann & Gómez, 2017; Kabat-Zinn, 1982).

Navzdory odlišnostem, oba druhy meditací přispívají k vyvolání změněných stavů vědomí, umožňující rozvoj vnitřní koherence, sebeuvědomnění a kontroly nad myšlenkovými pochody (Sampaio et al., 2017). Často udávanými behaviorálními benefity jsou redukce stresu a anxiety srovnatelné s účinky antidepresiv (Hoge et al., 2023), zlepšení pozornosti a zpomalení mozkového stárnutí (Khoury et al., 2015; Russell-Williams et al., 2018). Byť konkrétní neurobiologické mechanismy nejsou ještě zcela popsány, meditace prokazatelně snižuje i fyziologické stresové markery jako systolický krevní tlak, hladiny kortizolu a zánětlivých cytokinů (Fox et al., 2016; Pascoe et al., 2017).

2.8.3.2 Tělesné techniky

Mezi metody na pomezí tělesného cvičení a meditací, někdy nazývané též jako holistické pohybové praktiky nebo mind-body praktiky, patří Jóga, Qigong nebo Tai Chi Chuan. Všechny tři praktiky původně pocházejí z východních myšlenkových tradic (jóga z Indie, Qigong a Tai Chi z Číny) a díky tisíciletí trvajícím vývoji nabývají v současnosti řady možných stylů a forem. Jóga je však v západní kultuře relativně populárnější, a proto jsou dostupnější jak instrukce a vedené lekce, tak i vědecké výzkumy. Navzdory mnoha vzájemným odlišnostem v pozicích, pohybech a zaměření je možné o nich uvažovat i jako o rozdílných cestách ke stejnému cíli –rozhýbání tělesných energií využitím dechu, zklidnění a vyčištění mysli a posílení spojení těla a ducha. Na přínosech všech třech praktik pro fyzické i duševní zdraví panuje v literatuře relativní shoda (Boaventura et al., 2022; Carlson et al., 2017; Chi et al., 2021; Vergeer, 2019).

Z jógy pochází i některé dechové techniky (například Sudarshan Kriya či Pranajama), využívané pro zklidnění mysli i těla, redukci stresu, úzkosti a jiných negativních emocí. Zpomalené, hluboké, brániční dýchání působí sympatoinhibičně a je tak velmi rychlou, dostupnou a efektivní cestou pro ovlivnění autonomních reakcí (Chen et al., 2017; Jerath et al., 2015; Zaccaro et al., 2018; Zope & Zope, 2013)

Progresivní Muskulární Relaxace (PMR) je založena na postupné kontrakci a následné relaxaci svalových skupin za účelem fyzické i duševní relaxace a zmírnění mentálního stresu (Jacobson, 1925). Autogenní trénink dle Schultze (), používaný hlavně v německojazyčných kontextech, nicméně i další autohypnotické relaxačně-imaginační techniky zaměřují pozornost na vnímání tělesných vjemů (Tíha a teplota končetin a trupu, rytmus dechu a srdečního tepu), vyvolaných autosugescí. Podle experimentálních studií i systematických rešerší však tyto techniky zvyšují HRV a relaxační účinek je v porovnání s ostatními metodami relativně malý a nespecifický (Ernst & Kanji, 2000; Miu et al., 2009; Stetter & Kupper, 2002).

Naopak robustní, kvalitní a veskrze pozitivní výsledky a vykazuje metoda HRV-biofeedbacku. Tato tréninková metoda učí jednotlivce rozpoznat a modifikovat tělesné signály na základě monitorování fyziologických procesů v reálném čase. Seberegulací a dýcháním se jedinec snaží dosáhnout co nejvyšších hodnot HRV. Princip použití

je podobný neurofeedbacku (viz výše v textu), pouze namísto mozkové aktivity je zde zpětná vazba podložena variabilitou srdečního tepu.

2.8.3.3 Zvukové stimuly v relaxaci

I samotný pasivní poslech oblíbené nebo relaxační hudby zmírňuje příznaky stresu a negativních emocí a navozuje pozitivní náladu. V rámci muzikoterapie může vyškolený terapeut využít hudební aspekty (rytmus, melodie, tempo, dynamika atd) pro individuální i skupinovou intervenci u širokého spektra pacientů (de Witte et al., 2022). Hudba, případně i jiné audiovizuální vjemy jako různé pohyby rukou, jemné šeptání, jsou schopné navodit velice příjemný relaxovaný pocit doprovázený pocitem lechtání na temeni hlavy a páteři, snížením srdečního tepu a pocitem zpřítomnění, ne nepodobný stavům flow (Barratt & Davis, 2015; Lara Poerio et al., 2018). Tento fenomén, popisován jako Autonomous Sensory Meridian Response (ASMR), vzbudil v posledních letech velký zájem veřejnosti i vědecké komunity, který je reflektován nárůstem publikovaných studií i množstvím internetových videokanálů dedikovaných ASMR videostimulům (Inagaki & Ohta, 2022; Sakurai et al., 2021; Shimokura, 2022).

Hojně využívané jsou též výše popsané binaurální beaty a další stimuly, schopné vyvolat entrainment mozkových oscilací a tím navodit stavy relaxace, spánku nebo koncentrace.

Existují i zmínky o pozitivním vlivu tzv. Solfeggio frekvencí, především o 528 Hz. Aby tato frekvence zněla v hudbě harmonicky, je nutné použít ladění podle referenčního tónu 444 Hz, tedy podle solfeggio stupnice (standartní ladění v západních kulturách se ustálilo na 440 Hz, odpovídající komornímu „a“) (Akimoto et al., 2018; Kumar et al., 2022). Tyto frekvence jsou hojně využívány v meditačních sezeních i v muzikoterapii, nicméně vědecky podložených důkazů blahodárného vlivu těchto frekvencí existuje zatím jen velmi málo.

Tibetské zpívající mísy jsou tradiční kovový nástroj používaný při ozdravných a spirituálních rituálech himalájských mnichů. Jsou vyráběny ze slitiny sedmi kovů a jejich vzájemný poměr určuje zvukové a rezonační parametry, jako je intenzita a frekvenční spektrum. Jejich relaxační rezonance snižuje stres a HRV a na EEG spektru vyvolává především pomalé oscilace – Delta, Theta a Alfa. (Ahn et al., 2019; Rio-Alamos et al.,

2023; Trivedi & Saboo, 2019). Podobný efekt, rovněž založený na zvukové rezonanci a vibracích, má údajně i australský hudební nástroj didgeridoo nebo gong (Goldsby & Goldsby, 2020).

2.9 Shrnutí

Fyzická aktivita, dostatek kvalitního spánku, pohyb na slunci, sociální kontakt, adekvátní výživa a omezení toxinů, jsou základními pilíři tělesného i mentálního zdraví. Vystavení stresorům je nevyhnutelnou součástí života, avšak o důsledku těchto stresorů často rozhoduje i individuální odolnost a nastavení mysli. Výše popsané techniky mají klinicky prokázané efekty na redukci stresu a úzkosti, jsou snadno dostupné a naučitelné a lze je dávkovat podle momentální potřeby. V klinických srovnáních vykazují často podobnou míru a spektrum účinků, a tak je volba konkrétní metody či kombinací metod otázkou osobních preferencí či momentálních možností.

Některé zvukové stimuly o specifických frekvencích jsou schopné ovlivnit oscilace mozkové aktivity a tím pomoci navodit stavy relaxace, spánku nebo naopak soustředění. Binaurální či monaurální beaty, izochronické tóny a další uměle vytvořené a upravené akustické stimuly se digitálně vkládají do již existujících zvukových stop (hudební skladba, záznam přírodních zvuků a pod), případně se pouštějí i samostatně, čistým tónem o nosné frekvenci. Široká paleta možností výroby a výsledné podoby stimulu a ještě širší škála terapeutického uplatnění ze stimulace binaurálními beaty dělá extrémně univerzální nástroj. Tato výhoda v sobě skrývá pro potřeby evidence-based ověření i zásadní nevýhodu. Studie reportující výsledky a důkazy o efektivitě vykazují extrémní metodologickou nekonzistenci. Tato systematická rešerše si klade za cíl najít alespoň základní konsenzuální kritéria pro zhodnocení vlivu stimulace binaural beats na kvalitu spánku a následně tuto efektivitu na základě dostupných zdrojů ověřit.

3 CÍLE PRÁCE A VÝZKUMNÉ OTÁZKY

3.1 Cíle

Hlavním cílem této systematické rešerše je zjistit vliv stimulace binaurálními beaty (BB), na spánek, jeho kvalitu a fyziologické parametry. Subjektivní i objektivní metody hodnocení kvality spánku a jeho parametrů byly podrobně rozebrány v předcházejících sekcích, jedná se především o EEG a PSG, aktigrafy, standardizované dotazníky (PSQI, ISI a další) a spánkové deníky.

V případě prokázaného pozitivního vlivu této stimulační metody se pak tato práce bude snažit z dostupných dat vyextrahovat nejefektivnější metodiku a nastavení parametrů pro stimulaci BB. Mezi takovéto parametry patří například použitá frekvence stimulace či nosného tónu, délka stimulace či použité zařízení.

3.2 Výzkumné otázky

- 1) Jak ovlivní auditorní stimulace BB subjektivní hodnocení kvality spánku, měřené standardizovanými spánkovými dotazníky a/nebo deníky?
- 2) Jak se projeví auditorní stimulace BB na objektivně měřitelných fyziologických parametrech spánku?
- 3) Jaké parametry stimulace BB jsou nejefektivnější pro zlepšení kvality spánku?

4 MATERIÁL A METODY

4.1. Strategie výběru

Tato systematická rešerše byla zpracována na základě PRISMA (Preferred Reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statementu (Page et al., 2021). Vyhledávání dostupných zdrojů bylo provedeno v lednu 2023. Ve třech elektronických databázích (Web of Science, Scopus, PubMed) byly vyhledány dostupné relevantní zdroje v anglickém jazyce publikované od roku 2000 do současnosti. Pro vyhledávání byla zvolena tato klíčová slova: „binaural“ „monaural“ „beats“, „sounds“ „stimulation“ „stimuli“ „sleep“ „insomnia“ včetně jejich variant (beat/beats apod). Jejich kombinací pomocí booleovských operátorů (AND, OR, NOT) pak vznikly vyhledávací příkazy.

Pro datábázi PubMed například jeden z vyhledávacích příkazů vypadal následovně: ((„monaural" OR „binaural") AND („beat" OR „beats" OR „sounds" OR "stimulation" OR "stimuli") AND ("sleep" OR "insomnia").

Identifikované zdroje ze všech třech prohledávaných databázích byly vyexportovány do software pro správu referencí (Mendeley), v němž probíhal screening a následné vyřazování studií na základě nastavených kritérií výběru. Celkem bylo identifikováno 192 záznamů (25 PubMed, 117 Scopus, 50 Web of Science), po odstranění duplikátů postoupilo do screeningu 145 zdrojů.

4.2. Kritéria výběru

Celý proces vyhledávání, screeningu a evaluace literatury byl prováděn pouze autorem práce. K definování a popisu kritérií výběru bylo využito PICOST frameworku (akronym pro *Population, Intervention, Control/comparison, Outcomes, Study design, Timeframe*).

Následující kritéria byla použita při výběru studií:

Jazyk: angličtina

Dostupnost: dostupný fulltext

Populace: pouze humánní studie, jinak bez limitu

Intervence: Jakákoliv stimulace s využitím binaural beats.

Porovnání: kontrolní skupina, kontrolní intervence bez využití binaural beats, případně naměřené hodnoty před a po intervenci (within-subject design, crossover randomizace).

Výsledek: Výsledky v podobě rozdílu v hodnocení spánku pomocí standardizovaných subjektivních nebo objektivních metod, tedy například standardizovanými spánkovými dotazníky či deníky, pomocí objektivních měření fyziologických parametrů spánku (například hladiny EEG či aktigrafie).

Typ výzkumného designu: originální výzkumné články (case studie, prospektivní studie, non-randomizované klinické studie, non-randomizované kontrolované klinické studie, randomizované klinické studie) a konferenční reporty.

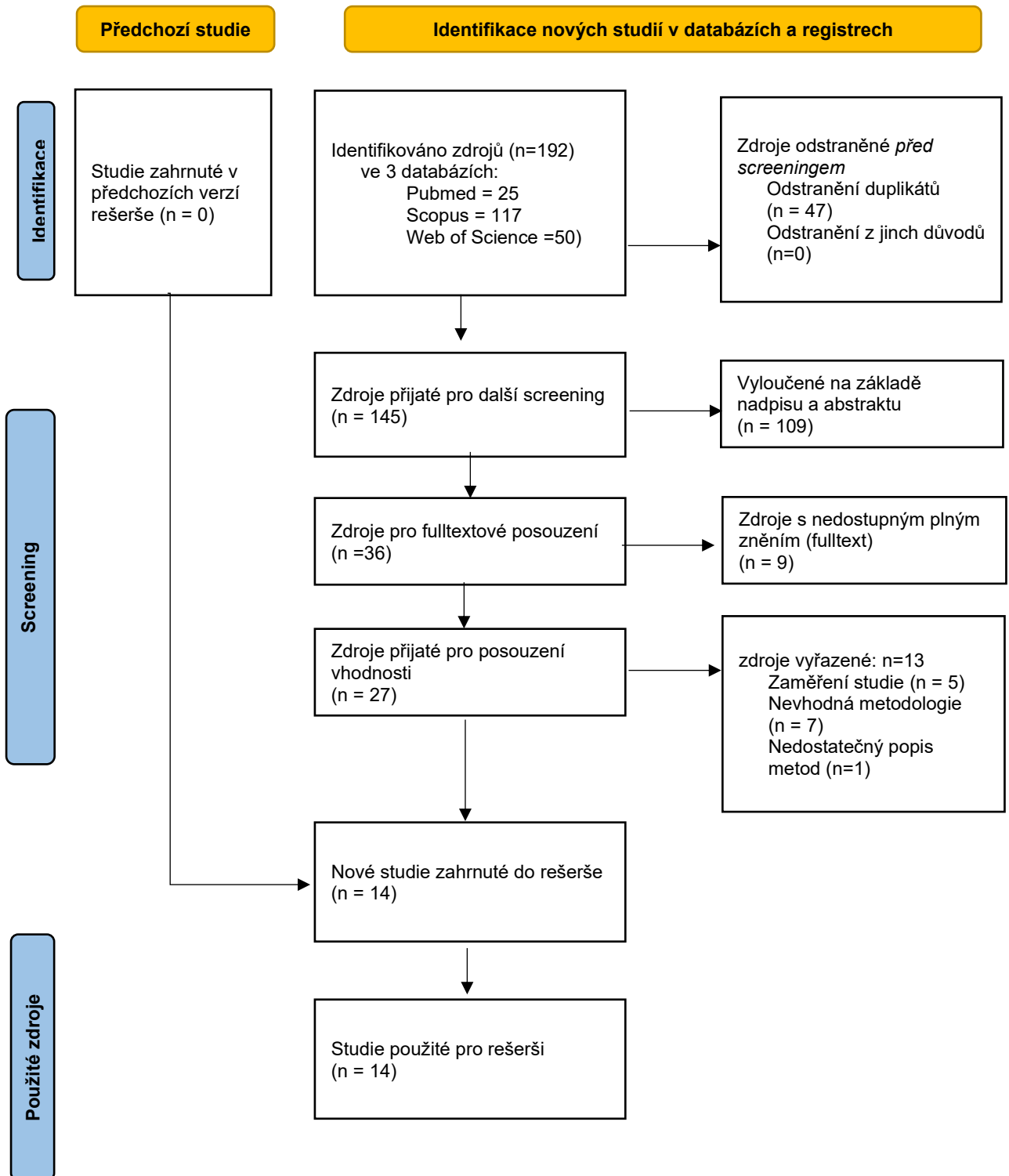
Čas: datum publikace od ledna 2000 do března 2023.

Nalezené zdroje byly po odstranění duplikací posouzeny v několika krocích. Nejprve na základě nadpisu, následně po přečtení abstraktu, a na závěr po prostudování dostupného fulltextu celého článku. Do finální rešerše bylo použito 14 studií. Jednotlivé kroky ve výběru a posuzování dostupných článků jsou znázorněny PRISMA flow diagramem na obrázku č. 8 v sekci 4.4.

4.3. Hodnocení metodologické kvality studií a stanovení rizika zkreslení

Zhodnocení metodologické kvality studií a odhad rizika zkreslení byl proveden nástrojem EPHPP, Effective Public Health Practice Project (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006) pro hodnocení rizika zkreslení i u non-randomizovaných studií a intervencí (Armijo-Olivo et al., 2012; Thomas et al., 2004).

4.4. PRISMA flow diagram



Obrázek 9 - Diagram PRISMA flow 2020. Převzato a upraveno dle (Page et al., 2021)

5 VÝSLEDKY

Následující kapitola obsahuje shrnutí výsledků použitých studií v podobě přehledové tabulky, jakožto i znázornění rizika zkreslení u jednotlivých studií, podle hodnocení nástrojem EPHP (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006). Dále následuje podrobnější popis každé ze studií samostatně a poslední část pomocí výsledků, reportovaných těmito studii, odpovídá na výzkumné otázky.

5.1 Shrnutí použitých studií

Tato sekce zahrnuje tabulku se stručnou charakteristikou jednotlivých použitých studií. Ta obsahuje údaje o autorovi a roku vydání, názvu studie a jejím designu. Stručně shrnuje charakteristiku výzkumné a případné kontrolní skupiny, popisuje parametry intervence, vyjmenovává metody hodnocení spánku a stručně shrnuje dosažené výsledky, vztažené především k binaurálním beatům.

STUDIE	ZEMĚ	DESIGN STUDIE	POPULACE	INTERVENCE	KONTROLA	METODA HODNOCENÍ SPÁNKU	VÝSLEDKY
(Abeln et al., 2014) Brainwave Entrainment For Better Sleep And Post-Sleep State Of Young Elite Soccer Players - A Pilot Study	německo	Kontrolovaná pilotní studie	15 mladých fotbalistů (muži, věk 16,28 +/-1,02 let); kontr. sk.: 21 studentů sportu (10 žen, 11 mužů; prům. věk 22 +/- 3.12)	8 týdnů, binaural beats mezi 2-8Hz, polštář s reproduktory, 22.5 minut alpha 8 Hz, 22.5 minut theta 6 Hz, 22.5 minut delta 2 Hz a nakonec 22.5 minut theta 4 Hz.	stejný polštář, bez audiostimulace	spánkový deník, sebehodnocení kvality spánku (dotazník SSA)	nesignifikantní vliv na délku spánku a počete a délku nočního probuzení. Signifikantní zvýšení SSA skóre v exp. Skup. , signifikantní zvýšení subjektivní kvality spánku
(BAKAEVA ET AL., 2022) The Influence Of Music With The Binaural Beat Effect On Heart Rate During Daytime Sleep In Humans	Rusko	randomizovaná studie, crossover	22 studentů medicíny (12 mužů, věk 18–22, prům.věk 19.8 ± 0.8). Kontrola (crossover design): náhodných 13 z 22 subjektů dostali kontrolní intervenci jako první	20 minut spánek, stereo sluchátka Bose QC-25 , BB 4 a 2 Hz	ticho	polysomnogram - EEG, EKG, EOG, HRV	signifikantní zvýšení aktivity Parasympatiku během spánku, nižší míra probouzení u Exp. Sk.
(BANG ET AL., 2019) Minimal Effects Of Binaural Auditory Beats For Subclinical Insomnia: A Randomized Double-Blind Controlled Study	J. Korea	zaslepená randomizovaná kontrolovaná studie	populace subklinických insomniaků, Insomnia Severity Index (ISI) >15. n= 43 (32 žen; prům.věk 34.3 ± 10.4). Z toho 22 exp. sk., a 21 kontrol. sk.	Theta (6 Hz)	hudba bez BB	spánkový deník, Insomnia Severity Index (ISI)	nesignifikantní snížení ISI score, silnější efekt u experiment. Sk. než u kontroly. Signifikantní zvýšení B aktivity po probuzení

(DABIRI ET AL., 2022) The Effect Of Auditory Stimulation Using Delta Binaural Beat For A Better Sleep And Post-Sleep Mood: A Pilot Study	Iran	pilotní studie, crossover design	20 studentů, (10 žen a 10 mužů, věk 20– 30 let), ISI<7 and PSQI<5; kontrola (crossover design): týden vs týden	Týden, 90 minut BB, 3-Hz binaural beat on a 174-Hz carrier tone	úvodní týden bez stimulace (baseline)	Spánkový deník, ISI a Profile of Mood State (POMS)	signifikantní snížení počtu nočního buzení a zkrácení času usínání, prodloužení doby spánku, subjektivní zlepšení kvality spánku, POMS - vliv na zmírnění anxiety a hněvu
(HALPIN ET AL., 2023) A Feasibility Study Of Pre-Sleep Audio And Visual Alpha Brain Entrainment For People With Chronic Pain And Sleep Disturbance.	Spojené Království	pilotní studie	n=28 (79% žen, prům. věk 45)	audio a/nebo vizuální alpha entrainment (10Hz), 30 min před spánkem každou noc po 4 týdny, 400/410Hz tóny, čelenka se sluchátky a headset pro telefon	úvodní týden bez stimulace (baseline)	aktigrafy, dotazníky (spánkový deník, PSQI, HADS...)	prodloužení doby spánku o prům. 29 minut, zkrácení doby usínání o 13 minut a zvýšení efektivity spánku o 4,7%. PSQI 16 to 12,5
(JIRAKITTAYAKORN & WONGSAWAT, 2018) A Novel Insight Of Effects Of A 3-Hz Binaural Beat On Sleep Stages During Sleep.	Thailand	Randomizovaná kontrolovaná studie	n=24 (13 mužů a 11 žen, prům. věk 24.12 ± 2.54); Exp.sk n=16 (z toho 8 žen, prům.věk 24.75 ± 1,92); Kontrol. sk. n=8 (z toho 3 ženy; prům. věk 22.88 ± 3.27)	první dvě noci bez BB (baseline), pak 1 noc 3Hz BB na 250Hz tónu	Bez BB i třetí noc	EEG, EKG, EOG	Prodloužení fáze N3, zkrácení fáze N2. Zkrácení doby usínání. Zvýšení delta aktivity
(KWEON & SHIN, 2022) Possibility Of Sleep Induction Using Auditory Stimulation Based On Mental States.	Jižní Korea	kontrolovaná studie (bez randomizace)	n=13 (5 žen, prům. věk 26,69 ± 2,46), dvě skupiny dle PQSI: >5 a <5	sham, opakované pípání, binaural beat (6HZ), white noise, a zvuky deště		EEG, SSS (stanford sleep scale), Brunel mood scale	u skupiny se špatným spánkem signifikantně indukoval spánek pouze white noise a rain sounds. BB bez efektu

(E. LEE ET AL., 2022) Entrapment Of Binaural Auditory Beats In Subjects With Symptoms Of Insomnia.	Jižní Korea	Randomizovaná kontrolovaná studie	43 insomniaků, věk 20 - 59 (32 žen, prům. věk = 34.3 ± 10.4). Exp. Sk. n=20 (16 žen, prům. věk $35,9 \pm 11,4$), kontr. sk. n =23 (16 žen, prům. věk $32,8 \pm 9,4$)	BB na 6 Hz, 30min před spaním po 2 týdny	sham	EEG před a po intervenci	relativní síla vlny theta se zvýšila po poslechu hudby s BB po dobu pěti minut po intervenci po dobu dvou týdnů, u testovací skupiny i snížení beta síly
(M. LEE ET AL., 2022) Comparison Of Autonomous Sensory Meridian Response And Binaural Auditory Beats Effects On Stress Reduction: A Pilot Study.	Jižní Korea	Randomizovaná studie, srovnání ASMR vs BB, s hudbou	n=76 (57 žen, prům. věk 46.12 ± 12.01)	BB (8 Hz přes den, 5 Hz na noc) na 15 min přes den a 30 min před spaním, po 3 týdny. Nosný zvuk byly skladby klasické hudby.	ASMR - zvuky, ptačí zpěv, white noise	QEEG před a po, spánkový deník, dotazníky PSS, BDI-II, ISI a STAI-S	zlepšení v ISI u obou skupin, ale žádná změna na post-intervenčním EEG u BB (redukce silných beta vln u ASMR)
(M. LEE ET AL., 2019) Possible Effect Of Binaural Beat Combined With Autonomous Sensory Meridian Response For Inducing Sleep.	Jižní Korea	Randomizovaná studie, Crossover design	n=15 (1 žena, prům. věk 24.9 ± 1.81)	6Hz BB + ASMR triggery (zvuky deště, moře, vodopádu, lesa a řeky)		QEEG před a po, každé stimul 10 minut, 2 min rest.	snížení síly Alfa, vyvolání theta vln u ASMR (frontální region), BB (okcipitální) i kombinace (centrální). Snížení high beta jen u kombinace BB+ASMR
(SHUMOV ET AL., 2017) Comparative Analysis Of The Effect Of Stimulation With A Binaural Beat And Similar Kinds Of Sounds On The Falling Asleep Process: A Brief Note.	Rusko	Randomizovaná kontrolovaná studie, crossover design	n=14 (12 mužů, věk 20-32)	stereo sluchátka Sennheiser CX-200, BB a MB o frekv. 0,5, 2, 4, 4Hz (tóny- levý kanál: (1) 47.89, (2) 95.74, (3) 191.48 (4) 239.87 Hz; pravý kanál: (1) 48.39, (2) 97.74, (3) 195.48 (4) 243.87 Hz)	Baseline	PSG - EEG(T3,T4,Cz a Oz) , EKG, EOG	poslech zvuků s pomalými frekvencemi (0.5–4 Hz) BB významně zkrátil čas usínání

(SHUMOV ET AL., 2022) The Brain As An Adaptive Filter: Auditory Steady State Response To Sound Stimuli Containing Binaural Beats During Human Daytime Nap.	Rusko	Randomizovaná kontrolovaná studie, crossover design	27 studentů medicíny (11 žen a 16 mužů; věk 18-31; prům. věk 20.7 ± 3.1)	BB 4 Hz: Left channel—248/252, BB 8Hz 246/254, BB16Hz 242/258, Sennheiser HD?575”, impedance—120 ohms, sensitivity— 97 dB SPL/mW. 20 minut	Sham 250/250	PSG - EEG, EKG, EOG	Nejlepší časové parametry spánku (celková doba spánku, trvání fází N2 a N3 a latence N1 a N2) jsou pozorovány při stimulaci s frekvencí 4 Hz. Mezi stejnými parametry nejsou při stimulaci o frekvenci 8 Hz a 16 Hz žádné významné rozdíly.
(SHUMOV, TKACHENKO, ET AL., 2021) Auditory Steady State Response To The Music With Embedded Binaural Beats During Daytime Sleep.	Rusko	Randomizovaná zaslepená kontrolovaná studie, crossover design	21 studentů medicíny (9 žen a 12 mužů, věk 18 - 22; prům. věk 20.1 ± 0.7)	Bose QC stereo sluchátka, BB o 2Hz a 4Hz, 19 minut z 21 minutového bloku (první a poslední minuta bez BB)	Ticho	EEG	Žádný entrainment na 2 nebo 4 Hz. Signifikantní rozdíl v síle ASSR na frekvenci 14 Hz (frekvence spánkových vřetének). Stimulace vedla k redistribuci času spánku směrem k hlubším (N2 a N3) stádiím, kvůli zkrácení N1 stádia.
(SHUMOV, YAKOVENKO, ET AL., 2021) Napping Between Scylla And Charybdis Of N1 And N3: Latency To N2 In A Brief Afternoon Nap Can Be Reduced By Binaural Beating.	Rusko	Randomizovaná kontrolovaná studie, crossover design; 2 studie na odpolední nap: 30 a 20 minut.	skupina 30min: (n =23, 8 žen, věk 19 - 32; prům. věk 23.3 ± 4.5); sk. 20 min: n = 21; 8 žen, věk 18-22, prům. věk 20.1 ± 0.7)	BB (frequencies of 0.5, 4, and 2 Hz) for the first 15 min of 30-min, pro 20min BB 2 a 4Hz po celou dobu, spojená s relaxační hudbou	30 min - stejnej zvuk, jen bez BB; 20 minut - bez zvuku	EEG, dotazník na WAM (Wellbeing, Alertness, Mood)	Zkrácení latence do fáze N2 spánku, zatímco latence do N1 a množství pomalých vln spánku se nezměnily ($t_{43} = -2,369$, $p < 0,05$, $t_{43} = -1,285$, $p > 0,05$, resp. $t_{43} = 1,145$, $p > 0,05$). Subjektivní hodnocení se signifikantně nelišilo

Tabulka 1 - Přehledová tabulka použitých studií

		Hodnocení kvality						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	Overall
Studie	Abeln et al., 2014	-	+	-	X	-	+	-
	Bakaeva et al., 2022	-	+	+	X	+	+	-
	Bang et al., 2019	-	+	+	-	+	+	+
	Dabiri et al., 2022	-	-	+	X	+	+	-
	Halpin et al., 2022High	-	-	+	X	+	+	-
	Jirakittayakorn & Wongsawat, 2018	-	+	+	-	+	+	+
	Kweon & Shin, 2022	-	-	-	-	+	+	+
	E. Lee et al., 2022	-	+	+	+	+	-	+
	M. Lee et al., 2022	+	-	+	-	+	+	+
	M. Lee et al., 2019	-	-	X	X	+	+	X
	Shumov et al., 2017	-	+	+	-	+	+	+
	Shumov et al., 2022	+	+	+	-	+	+	+
	Shumov, Tkachenko, et al., 2021	+	-	+	X	+	+	-
	Shumov, Yakovenko, et al., 2021	+	+	+	X	+	+	-

D1: Výběr participantů
 D2: Design studie
 D3: Zkreslující faktory
 D4: Záslepení
 D5: Metody sběru dat
 D6: Odstoupivší účastníci

Hodnocení
 X Nízké
 - Střední
 + Vysoké

Tabulka 2 - Tabulka znázorňující hodnocení kvality jednotlivých studií pomocí nástroje EPHPP. Vizualizace byla provedena pomocí nástroje robvis (RoB2.0, 2022).

5.2 Charakteristika jednotlivých studií

(Abeln et al., 2014) **Brainwave entrainment for better sleep and post-sleep state of young elite soccer players - A pilot study**

Studie testovala možné využití binaural beats ke zlepšení spánku u mladých sportovců dlouhodobou intervencí. Experimentu se zúčastnilo 15 mladých hráčů fotbalu (prům věk 16,28), kteří byli po dobu 8 týdnů vystaveni BB stimulaci o frekvencích 8-2Hz během spánku. Kontrolní skupinu tvořilo 21 studentů sportovní univerzity. Všichni účastníci před začátkem experimentu vyplnili standardizované dotazníky na kvalitu spánku SSA (sleep and awakening quality) a změny nálady (otázky na míru motivovanosti, fyzické a psychické energie, ospalosti a dalších charakteristik), a během experimentu vedli elektronický spánkový deník. Po dobu 8 týdnů pak obě skupiny (experimentální i kontrolní) spaly na ergonomickém polštáři.

V případě experimentální skupiny však tento polštář obsahoval dva zabudované reproduktory. Samotný stimulus byl rozdělen do 4 úseků po 22,5 minutách o frekvencích nejprve 8 Hz (alfa), pak 6 Hz (Theta), 2 Hz (delta) a následně 4 Hz (Theta), které se cyklicky opakovaly celou noc. Délka i pořadí jednotlivých frekvencí bylo zvoleno ve snaze přiblížit se co nejvíce přirozeným spánkovým cyklům. Participantů mohli ovlivnit hlasitost, ale stimulaci šlo zastavit pouze vypnutím celého zařízení.

U experimentální skupiny došlo k signifikantnímu zlepšení SSA skóre a subjektivní motivovanosti oproti výchozímu stavu. U kontrolní skupiny došlo dokonce k poklesu udávané fyzické energie.

(Bakaeva et al., 2022) **The Influence of Music with the Binaural Beat Effect on Heart Rate during Daytime Sleep in Humans**

Cílem této cross-over randomizované studie bylo zjistit, zda BB stimulace může ovlivnit spánek pomocí zvýšené aktivity parasympatiku. Studie se zúčastnilo 22 studentů medicíny, z nichž 20 bylo použito pro srovnávací analýzu. Účastníci byli náhodně zařazeni do experimentální a kontrolní skupiny, přičemž v každý z účastníků podstoupil v intervalu několika dní i druhou část pokusu. Studie probíhala na zvukově a světelně izolovaném místě při stabilní teplotě 24 °C během dne od 13:00 do 16:00 s intervalem

mezi oběma experimenty 1-15 dní. Experimentální skupina poslouchala při usínání elektronickou hudební skladbu obohacenou binaurálními beaty o frekvencích 2 a 4 Hz ve stereo sluchátkách, zatímco kontrolní skupina usínala v tichu. Zvukový podnět byl přehráván po dobu 20 minut a 16 sekund a jednotlivé úrovně hlasitosti byly nastaveny tak, aby bylo možné hudbu poslouchat, aniž by narušovala usínání.

V průběhu experimentu byly pořízeny záznamy polysomnogramu (PSG, skládající se z 16 kanálů EEG, jednoho kanálu EKG a jednoho kanálu elektrookulogramu (EOG)). Z údajů o variabilitě srdečního tepu (HRV) subjektů vyplynula výraznější aktivita parasymptatiku, naznačující kvalitnější a hlubší spánek. Jiné výsledky, nesignifikantní nebo negativní, ve studii nejsou uvedeny.

(Bang et al., 2019) Minimal Effects of Binaural Auditory Beats for Subclinical Insomnia: A Randomized Double-Blind Controlled Study

Randomizovaná kontrolovaná studie, jejímž cílem bylo zjistit účinnost audio terapie binaurálními rytmy (BB) na insomnii, využívala nového audio přístroje, schopného generovat BB v reálném čase. Účastníci ve věku 20-59 let (32 žen, prům. věk $34.3 \pm 10,4$) se subklinickými příznaky nespavosti byli rekrutováni v průběhu 1 roku z řad členů komunity v Jihokorejském Gyeonggi-do. Všichni vyplnili dotazníky hodnotící kvalitu spánku ISI a ESS (Epworth sleepiness scale), a subjektivní náladu a úzkosti STA-I, BDI-II (Beck Depression Inventory II), QOL-BREF (Quality of Life Scale). Polysomnografií bylo potvrzeno, že se u nich nevyskytují žádné další zásadní poruchy spánku. Účastníci byli náhodně rozděleni do dvou skupin: experimentální skupina, která poslouchala hudbu s BB v bluetooth sluchátkách, a kontrolní skupina, která poslouchala hudbu bez BB, vždy 30 minut v čase těsně před spaním. Na konci experimentu byli všichni účastníci znovu změřeni pomocí EEG.

U experimentální skupiny došlo k významnému snížení skóre ISI ve srovnání s kontrolní skupinou. Studie také zjistila, že u experimentální skupiny došlo ke zvýšení relativní síly beta vln ve frontální oblasti ve srovnání s kontrolní skupinou. Absolutní síla theta byla u kontrolní skupiny mírně snížena, nicméně tento výsledek nedosáhl statistické signifikance. Podle autorů studie tak audioterapie s BB může být účinnou léčbou nespavosti.

(Dabiri et al., 2022) The effect of auditory stimulation using delta binaural beat for a better sleep and post-sleep mood: A pilot study

Loni publikovaná studie testovala vliv delta (3 Hz) BB stimulace na rozličné parametry spánku. 20 studentů Teheránské univerzity nejprve vyplnila dotazníky PSQL a ISI a po dobu následujících dvou týdnů vedli spánkový deník a vyplňovali dotazník POMS (Profile of Mood State). První týden sloužil jako referenční pro nastavení výchozích hodnot, v druhém týdnu probíhala samotná intervence. Během ní účastníci těsně před usnutím spustili 90 minutovou skladbu s binaurálním 3Hz rytmem o nosném tónu 174 Hz/177 Hz a uložili se ke spánku. K poslechu použil každý účastník svoje vlastní sluchátka, s možností ovlivnit hlasitost.

Výsledkem studie je signifikantní snížení nočního buzení, prodloužení celkové délky spánku a subjektivně vyšší hodnocení celkové kvality spánku. Rovněž došlo ke snížení některých POMS hodnot; signifikantní bylo pouze u hněvu (anger) a úzkosti (anxiety).

(Halpin et al., 2023) A feasibility study of pre-sleep audio and visual alpha brain entrainment for people with chronic pain and sleep disturbance.

Ve studii, provedené Halpinem a kol, nebyla provedena žádná randomizace ani zaslepení. Celkem 28 pacientů s chronickými bolestmi (79% žen, prům. věk 45) a poruchami spánku bylo osloveno během léčby na dvou severoanglických klinikách, specializovaných na léčbu chronické bolesti. Ke zvukové a vizuální stimulaci BB byla použita speciální mobilní aplikace hBET, čelenka se zabudovanými stereo sluchátky a headset pro zachycení mobilního telefonu před očima. Zvuková stimulace probíhala na 10Hz frekvenci o nosném tónu 400/410Hz, vizuální stimulace spočívala ve střídání černé a bílé obrazovky, opět s frekvencí 10Hz. Účastníci měli během stimulace zavřené oči. Hodnocení probíhalo pomocí nočního měření aktigrafem, denního vyplňování spánkového deníku, před a po intervenci pak účastníci vyplnili dotazníky PSQI, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), MFI (multidimensional Fatigue inventory), EQ5D, zaměřené na hodnocení spánku a bolesti. Pro finální analýzu nemohly být použity 4 datasety, z důvodů nekompletního reportu spánkových deníků a/nebo nepochopení instrukcí ohledně aktigrafie.

Došlo k signifikantnímu zlepšení hodnot PSQI, HADS (hodnoty deprese a úzkost), MFI a snížení interference bolestí a spánku. Celková doba spánku se prodloužila v průměru o 29 minut a doba usínání o 13 minut. Naopak měření aktigrafem nevykázalo žádný signifikantní rozdíl a mírně se rozcházelo v hodnotách nástupu spánku se reporty ve spánkových denících..

(Jirakittayakorn & Wongsawat, 2018) A Novel Insight of Effects of a 3-Hz Binaural Beat on Sleep Stages During Sleep.

Zaslepená kontrolovaná studie, zkoumající vliv 3Hz BB stimulace na fáze spánku, byla provedena na 24 participantech (11 žen, prům. věk = 24.12) náhodně rozdělených do experimentální (n=16) a kontrolní (n=8) skupiny. Participantům byla vysvětlena základní struktura studie, ale nebyly jim známy detaily rozdělení skupin nebo průběhu intervence. V průběhu třech konsektivních nocí byla snímána EOG, EMG a EEG data, pro EEG bylo použito umístění 4 elektrod F4, C4, O2 a Cz dle mezinárodního 10/20 systému. Pro obě skupiny byl průběh prvních dvou adaptačních nocí stejný, během poslední noci byla experimentální skupině pouštěna BB stimulace o frekvenci 3Hz na nosném tónu 250/253Hz bluetooth sluchátky, kontrolní skupině nebylo do sluchátek pouštěno nic.

U experimentální skupiny BB stimulace signifikantně zvýšila delta aktivitu a prodloužila dobu N3 fáze, na úkor zkrácení N2 fáze spánku. Ostatní měřené údaje nevykázaly signifikantní změny.

(Kweon & Shin, 2022) Possibility of Sleep Induction using Auditory Stimulation based on Mental States.

Vliv BB oproti dalším auditorním stimulacím (opakovaný tón, bílý šum a zvuky deště) a kontrole v podobě ticha zkoumala studie Kweona a Shina z roku 2022. Podle skóre PSQI bylo 13 participantů (prům. věk 26,69,±2,46; 5 žen) rozděleno do skupiny s dobrým (PSQI <5) a špatným spánkem. Každý participant prošel všemi experimentálními stimulacemi v náhodném pořadí, během jediného dne. Před začátkem stimulace vždy proběhl psychomotorický test na kontrolu vigilance, před a po stimulaci participant ještě vyplnil dotazník SSS (Stanford Sleepiness Scale). Samotná stimulace trvala 10 minut, během níž byly měřeny hodnoty EEG (pozice Oz, O1, O2, POz PO3 a PO4 dle systému 10/20). Pro BB byla použita frekvence 6Hz na tónech 250/256Hz.

Výsledky neukázaly podstatné rozdíly mezi stimulacemi ani mezi skupinami, většina markerů a naměřených hodnot nedosáhla hranic statistické signifikance. Pouze efekt vyvolání spánku byl u bílého šumu a zvuků deště silnější u skupiny se špatným spánkem.

(E. Lee et al., 2022) Entrapment of Binaural Auditory Beats in Subjects with Symptoms of Insomnia.

Této studii se zúčastnilo celkem 43 účastníků (32 žen, průměrný věk $34,3 \pm 10,4$), trpící mírnou formou insomnie ($ISI < 15$). Byli rozděleni náhodně do dvou skupin, a následně obdrželi zařízení, ve kterém byly nahrány hudební skladby rozličných žánrů. Pro experimentální skupinu byly tyto skladby upraveny a obsahovaly i 6Hz BB. Před a po intervenci byly měřeny hodnoty EEG a vyplněny dotazníky PSQI, ESS, ISI, BDI-II, STAI-S a QOL-BREF). Účastníci poslouchali vždy 30 minut před spaním, přičemž není uvedeno, zda měli sluchátka vlastní, nebo od výzkumného týmu obdrželi všichni stejná.

Po dvoutýdenní stimulaci BB odhlailo EEG měření u experimentální skupiny snížení výchozích hodnot beta oscilací a zvýšení theta oscilací během poslechu. Výsledky všech dotazníků nebyly statisticky signifikantní ani mezi kontrolní a experimentální skupinou, a to ani před a po intervenci.

(M. Lee et al., 2022). Comparison of autonomous sensory meridian response and binaural auditory beats effects on stress reduction: a pilot study.

Dvojitě zaslepená randomizovaná porovnávala účinky autonomní senzoričké meridiánové reakce (ASMR) a binaurálních beatů (BB) na hladiny stresu a zjišťovala, zda ASMR a BB mohou vyvolat změny v kvantitativní elektroencefalografii (QEEG). Studii dokončilo 76 účastníků (57 žen, prům. věk = $46,12 \pm 12,01$), kteří byli rekrutováni s ohledem na jejich skóre ISI, BDI-II, STAI-S a PSS (škále vnímaného stresu). Účastníci byli náhodně rozřazeni do dvou skupin, které po dobu 15 min ve dne a 30 min před spaním po dobu 3 týdnů poslouchaly buď ASMR nebo BB s klasickou hudbou (o frekvencích 8 Hz ve dne a 5 Hz v noci). QEEG bylo měřeno před intervencí a po ní. Po intervenci se v obou skupinách významně zlepšilo skóre PSS, BDI-II, ISI, STAI-S a PSQI.

Průměrné skóre BDI-II a ISI se po intervenci v obou skupinách normalizovalo. Oproti počátečnímu stavu došlo k signifikantním změnám u obou skupin, bez reportovaných zásadních nežádoucích účinků; pouze 3 participanti (2 z ASMR a 1 z BB skupiny) udávali mírné bolesti hlavy, které po přerušení stimulace odezněly. K projevům signifikantních změn na EEG došlo pouze u skupiny ASMR, kde bylo pozorováno navýšení aktivity v pásmech alfa i beta, přičemž u BB nedošlo k signifikantním projevům entrainmentu. Studie tak došla k závěru, že ASMR i BB jsou stejně účinné, a na rozdíl od BB může ASMR vést i ke zvýšení vln beta spojených s kortikálním vzrušením.

(M. Lee et al., 2019). Possible Effect of Binaural Beat Combined With Autonomous Sensory Meridian Response for Inducing Sleep.

Studie na 15 zdravých participantech (jedna žena, prům. věk $24,9 \pm 1,81$) srovnávala vliv BB, ASMR a jejich kombinace na EEG parametry, v porovnání s tichem. Každý z participantů nejprve podstoupil vyplnění dotazníku (BRUMS-32) a první fázi stimulace, během níž byl vybrán optimální poměr hlasitosti u kombinovaného stimulu (BB+ASMR), tedy takový, který vyvolal nejvýraznější změnu v theta pásmu. Celá první fáze se tak sestávala z úvodního klidového měření EEG, a následně třech 3minutových bloků poslechu kombinovaného stimulu BB+ASMR v poměrech hlasitosti 45:60dB, 30:60dB a 20:60dB, v randomizovaném pořadí, vždy s pauzou 2 minuty. Většinou došlo k nejvýraznějším změnám v theta aktivitě během kombinace 30:60dB, která byla následně použita pro druhou fázi experimentu.

V druhé části experimentu je pak porovnáván vliv kombinovaného stimulu (BB+ASMR), samostatné ASMR, samostatné BB o frekvenci 6Hz a nosným tónem 250Hz L / 256 R a SHAM v podobě ticha. Probandi byli těmito čtyřmi stimulacím vystaveni v náhodném pořadí během jedné session, vždy v 10minutových blocích s 2 minuty trvající pauzou, při níž měli mít zavřené oči a sejmutá sluchátka.

Studie reportuje zvýšení theta aktivity ve středových (midline), okcipitálních a parietálních regionech při poslechu BB, a zvýšení theta aktivity v centrálních a frontálních oblastech u ASMR. Kombinace těchto stimulů pak vykazovala efekt obou dvou, navíc byla asociována se snížením negativních emocí (“hněv” a “napětí” dle BRUMS-32). ASMR samostatně i v kombinaci s BB signifikantně zvýšila klid

(“calmness”) Dle autorů je tak kombinace ASMR a BB, díky schopnosti vyvolat theta aktivitu a zároveň odstraňovat negativní emoce, efektivní metoda pro zlepšení kvality spánku.

(Shumov et al., 2017). **Comparative analysis of the effect of stimulation with a binaural beat and similar kinds of sounds on the falling asleep process: A brief note.**

První ze série studií zaměřených na denní spánek od Shumovova a kolektivu porovnává účinek BB, MB (monaurální beaty) a kontrolní intervence na rychlost nástupu spánku. Studie se účastnilo 14 zdravých participantů (12 mužů a 2 ženy, věk 20-32 let, podrobnější demografické údaje nejsou k dispozici), každý z nich byl v různý den vystaven vždy jednou ze 3 stimulů: růžovému šumu s binaurálními beaty, stejnému šumu, ale s monaurálními beaty a kontrole v podobě stejného šumu bez beatů. Pro vytvoření požadovaných stimulů o frekvencích 0,5 Hz, 2 Hz, 4 Hz a 4Hz, byly využity tyto tóny pro levý (L) a pravý (P) kanál (v jednotkách Hz): 47,89L/48,39R; 95,74L/97,74R, 191,48L/195,48R a 239,87L/243,87R. K vytvoření monaurálních beatů byly tytéž frekvence a tóny smíchány do obou kanálů (L+R) současně, pro kontrolu byly použity průměrné frekvence bez beatů (48,39 Hz, 96,77 Hz, 193,55 Hz a 241,93 Hz). Samotný experiment trval 32 minut; úvodní 1 minutu hrál pouze šum, poté 15,5 minuty stimulace s použitím výše uvedených tónů, nakonec následovaných dalšími 15,5 minutami pouhého šumu. Probandům bylo měřeny hladiny EEG (T3, T4, Cz a Oz podle systému 10-20) a pohyby očí EOG. Odhad nástupu spánku byl stanoven podle prvního výskytu spánkového vřetenka.

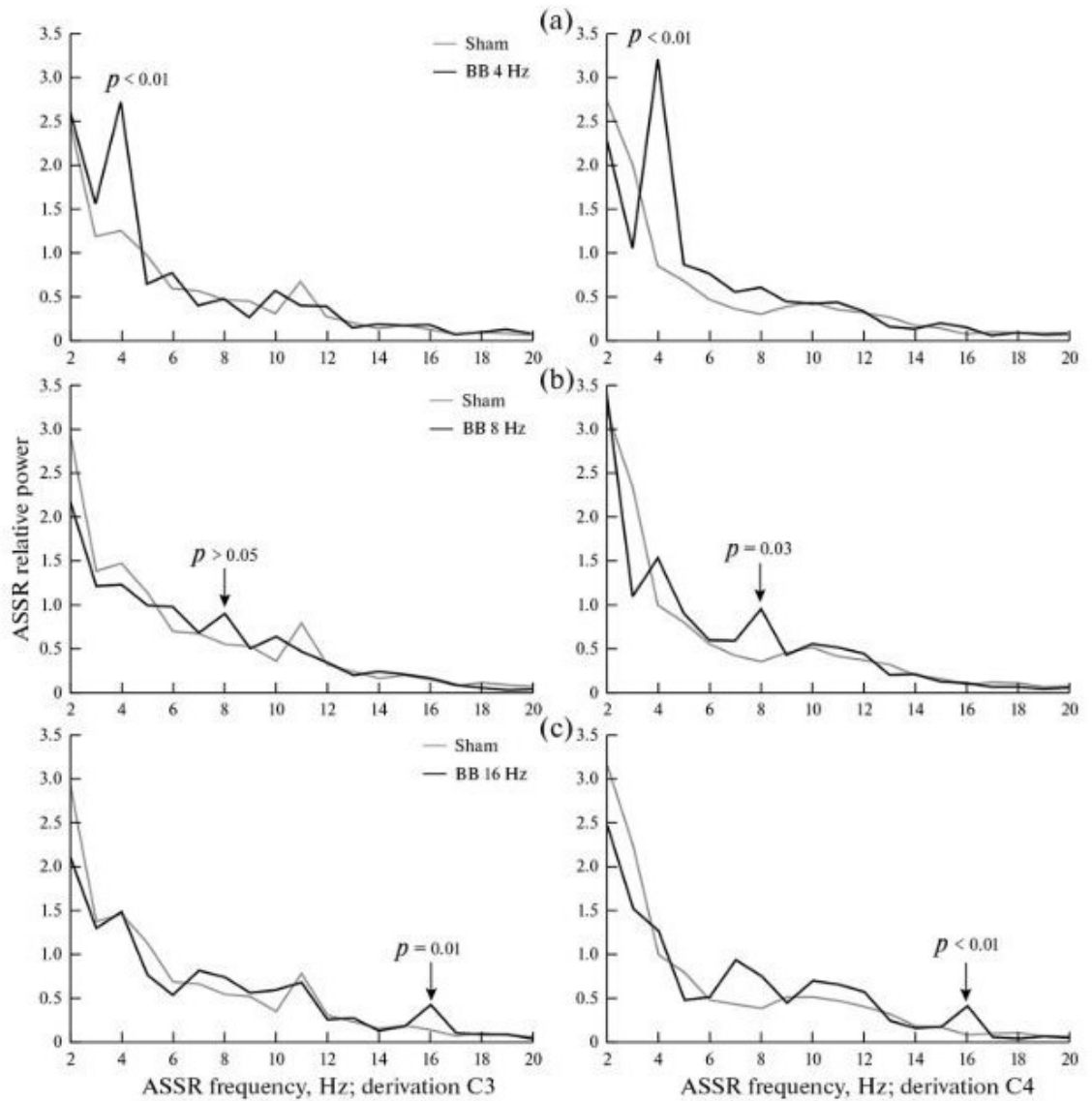
Výsledky ukazují, že stimulace BB o frekvencích 0,5 – 4Hz signifikantně zkrátila čas usínání v porovnání s MB nebo kontrolou.

(Shumov et al., 2022). **The Brain As an Adaptive Filter: Auditory Steady State Response to Sound Stimuli Containing Binaural Beats during Human Daytime Nap.**

Cílem jiné studie kolektivu vedeného Shumovovem bylo cílem odhalit možnosti entrainmentu pomocí EEG měření a zmapovat vliv BB stimulace na jednotlivé fáze spánku. Experimentální skupinu tvořilo 27 univerzitních studentů medicíny (11 žen; věk

18 až 31 let; prům. věk $20,7 \pm 3,1$). Každý účastník podstoupil čtyři experimenty (tři s prezentací BB a jeden kontrolní) s rozmezím mezi 4 a 30 dny (průměr: $8,8 \pm 7,3$ dne). V prvních třech byly BB podněty prezentovány podle vyváženého jednoduchého slepého schématu, tj. subjekt nevěděl, která ze tří náhodně vybraných frekvencí BB byla v konkrétním experimentu použita. čtvrtý experiment byl vždy falešný. Měření polysomnogramů bylo prováděno pomocí EEG (16 kanálů rozmístěných dle standardů 10-20), EOG a EKG. Účastníkům byla nasazena stereo sluchátka a byly instruováni aby poslouchali beaty ve zvukových stimulech a pokusili se usnout. Po úvodní minutě poslechu podkladové nahrávky následovalo 20 minut zvukové stimulace, po jejímž skončení byl účastník případně probuzen. Samotná stimulace spočívala v poslechu střídání monotónních 2sekundových tónů a 2s pomlky. Při přípravě BB stimulů autoři vycházeli z frekvence 250 Hz následovně: BB 4 Hz (248 Hz L; 252 Hz R). BB 8 Hz (246 Hz L; 254 Hz R). BB 16 Hz: 242 Hz L; 258 Hz R. kontrolu pak tvořil výchozí tón o 250 Hz, stejný pro pravý i levý audiokanál.

U všech BB frekvencí došlo k vyvolání brainwave entrainmentu v odpovídajících pásmech. Statisticky signifikantní změna v celkovém čase trvání spánku, trvání N2 a N3 fáze spánku a nástupu N2 fáze spánku se projevila u stimulu o frekvenci 4 Hz, ale i 8 Hz.



Obrázek 10 - Grafické znázornění entrainmentu. Průměrné hodnoty relativní síly ASSR ve frekvenčním rozsahu 2-20 Hz jsou zobrazeny pro EEG kanály C3 a C4 pro stimulaci a kontrolu (Sham). Na ose X je znázorněno frekvenční spektrum a na ose Y je znázorněna relativní síla ASSR. Místa označená šipkami označují rozdíly mezi stimulací a kontrolou a jejich statistickou signifikanci. (a) stimulace BB 4 Hz, (b) stimulace BB 8 Hz (c) stimulace BB 16 Hz. Převzato a upraveno z (Shumov et al., 2022)

(Shumov, Tkachenko, et al., 2021). **Auditory Steady State Response to the Music with Embedded Binaural Beats during Daytime Sleep.**

Experimentální skupinu tvořilo 21 studentů medicíny (ve věku 18 až 22 let; prům. věk $20,1 \pm 0,7$ let, z toho 9 žen). Jako stimulus sloužila upravená elektronická skladba o délce 20 min s vloženými BB o frekvenci 4 a 2 Hz. Prvních 19 minut jejího zvukového času bylo "naprogramováno" tak, aby pomohlo posluchači usnout, a zbývající čas měl posluchače rychle probudit. Od začátku skladby až po 19. minutu včetně, obsahovala skladba BB bloky o délce 64 s., dvacátá minuta neobsahovala BB. Každý subjekt se zúčastnil dvou pokusů s intervalem ne delším než 15 dní, v jednom usínal při poslechu hudby s BB (stimulace) a v druhém usínal bez hudby, v tichu (kontrola). Pořadí pokusů bylo určeno náhodně, 13 z 21 subjektů tak mělo v důsledku náhodného výběru nejprve "kontrolu". Polysomnogramy (PSG) spočívaly v měření EEG (16 kanálů rozmístěných dle standardů 10-20), EOG a EKG. Každý z participantů před začátkem stimulace ležel 15 minut v klidu, následně byla 3 minuty měřena výchozí hodnota pro PSG. Poté následovala skladba s BB nebo ticho. a po skončení stimulačního bloku a případném probuzení proběhlo další 3 minuty trvající post-intervenční měření.

V této studii stimulace BB s hudebním podkresem významně zkrátila dobu trvání první fáze spánku oproti kontrole a došlo k nárůstu hodnot u aktivity 14Hz, odpovídající spánkovým vřetenům.

(Shumov, Yakovenko, et al., 2021). **Napping between scylla and charybdis of N1 and N3: latency to N2 in a brief afternoon nap can be reduced by binaural beating.**

Článek obsahuje dva experimenty s cílem odhalit potenciální vliv BB stimulace na parametry a kvalitu odpoledního spánku. Jednotlivé pokusy se vzájemně liší délkou (20min vs 30min) a metodami stimulace a kontroly.

První studie (30minutové podřimování) se účastnilo 23 účastníků ve věku od 19 do 32 let (prům. věk $23,3 \pm 4,5$, z toho 8 žen). Účastníků druhé studie (20minutový spánek) bylo 21, ve věku od 18 do 22 let (prům. věk $20,1 \pm 0,7$, z toho 8 žen). V obou skupinách byli participanté náhodně zařazeni do experimentální (s BB stimulací) nebo kontrolní skupiny. Následující den nebo později, nejpozději však za tři týdny, si znovu ve stejnou denní hodinu přišli zdřímnout, tentokrát s opačnou intervencí (kontrola nebo BB).

Ve studii s 30minutovou délkou spánku spočívala kontrolní stimulace v monotónním zvuku s podkladem tvořeným růžovým šumem a intervenci tvořil stejný monotónní zvuk, kombinovaný s BB o frekvencích 0,5, 2 a 4 Hz, po dobu prvních 15 minut a ticho v dalších 15 minutách. Během stimulace ve 20minutovém experimentu participanti poslouchali celých 20 minut binaurální beaty o frekvencích 2 a 4 Hz v podkladové relaxační hudbě, kontrola pak celých 20 minut ležela v tichu, tzn. do nasazených sluchátek nešel žádný zvuk). Měřené hodnoty byly zaznamenávány pomocí EEG, EOG a EMG elektrody umístěné na bradě. Před a po každém experimentu participanti ještě vyplňovali dotazník na Well-being, Alertness a Mood (přezdívaný autory jako WAM test).

Výsledná analýza odhalila signifikantní zkrácení nástupu N2 stádia spánku u experimentální stimulace oproti kontrole, zatímco nástup N1 stádia spánku a celkové množství spánku o pomalých vlnách se nezměnilo.

5.3 Shrnutí výsledků

Následující podkapitola shrnuje výsledky z jednotlivých použitých studií v kontextu výzkumných otázek. Odpovědi na tyto otázky jsou pak založeny pouze na výsledcích použitých studií. Možné interpretace, limitace a polemika jsou pak předmětem následující kapitoly 6 – Diskuse.

5.3.1 Odpověď na otázku Jak ovlivní auditorní stimulace BB subjektivní hodnocení kvality spánku, měřené standardizovanými spánkovými dotazníky a/nebo deníky?

Metodika hodnocení spánku, založená na standardizovaných dotaznících či spánkových denících, byla použita celkem v osmi ze 14 vybraných studií; v šesti z nich došlo k signifikantnímu vylepšení subjektivně reportované kvality spánku alespoň v jednom z použitých nástrojů (ISI, PSQL, SSA skóre a spánkové deníky). Ve dvou studiích pak nedošlo k žádné signifikantní změně skóre v jakémkoli dotazníkovém nástroji (Kweon & Shin, 2022; E. Lee et al., 2022).

5.3.2 Odpověď na otázku Jak se projeví auditorní stimulace BB na objektivně měřitelných fyziologických parametrech spánku?

Celkem 12 z použitých studií sledovalo kvalitu spánku pomocí metod založených na objektivním měření fyziologických markerů spánku. Nejčastěji se jednalo o EEG, v sedmi případně i v kombinaci s EOG, EKG či EMG. Pouze v jednom případě byli probandi sledováni pomocí aktigrafů (Halpin et al., 2023).

Z jejich výsledků vyplývá, že stimulace BB zkracuje dobu nástupu spánku, urychluje nástup jeho hlubších hladin (N2 a N3) a prodlužuje jejich trvání.

Ohledně navození brainwave entrainmentu nepanuje mezi jednotlivými studiemi shoda. Shumov (2022) reportuje entrainment u všech zkoumaných frekvencí, tedy 4, 8 i 16 Hz, M Lee (2019) a E.Lee (2022) popisují entrainment pro theta hladiny (6 Hz) během stimulace. Analýzy ostatních experimentů však výskyt entrainmentu neprokázaly.

5.3.3 Odpověď na otázku Jaké parametry stimulace BB jsou nejefektivnější pro zlepšení kvality spánku?

Stanovit nejefektivnější parametry stimulace binaural beats pro zlepšení kvality spánku není příliš snadný úkol, především kvůli obrovským rozdílům v metodách stimulace napříč použitými studii. Nicméně z pohledu na jejich signifikantní a nesignifikantní výsledky vyplývá, že největší úspěšnost vykazují frekvence v rozmezí 2 a 4 Hz, odpovídající aktivitám v pásmu delta. Pozitivní vliv těchto frekvencí na kvalitu spánku není příliš překvapivý, jelikož hladiny delta se vyskytují především ve fázích hlubokého spánku.

Délka samotné stimulace by se pak měla pohybovat kolem 30 minut. Kratší časy a případně i vyšší použité frekvence (6 - 10 Hz) vedly spíše k redukci stresu a zmírnění napětí, hněvu, úzkosti a deprese (Halpin et al., 2023; M. Lee et al., 2022), případně neměly vůbec žádný signifikantní efekt (Kweon & Shin, 2022). Ve dvou studiích (Abeln et al., 2014; Jirakittayakorn & Wongsawat, 2018) stimulace probíhala dokonce po celou noc; zde se však potenciálně dostávají do hry limitující faktory použitých technologií a pohodlí (viz dále v diskusi).

Vhodná doba stimulace pro rychlejší usínání a nástup hlubších fází spánku je v časech těsně před spaním, během usínání a případně i krátce po něm. Vyplývá tak především z laboratorních experimentů měřících hladiny EEG (Jirakittayakorn & Wongsawat, 2018; Shumov et al., 2017, 2022; Shumov, Tkachenko, et al., 2021; Shumov, Yakovenko, et al., 2021)

Pro nosné frekvence při vytváření BB byly nejčastěji používány tóny v hloubkách kolem 250 Hz a nižší, jako využitelný se jevil i podkres bílým či růžovým šumem. Úprava hudebních skladeb tak, aby obsahovaly BB, je rovněž možná, potenciálně ale naráží na limity v podobě individuálního vkusu či možného oposlouchání v důsledku opakovaného přehrávání.

6 DISKUSE

Nakolik je autorovi známo, jedná se o dosud první systematickou rešerši, shrnující efekt binaurálních beatů na spánek, jeho kvalitu a parametry. Několik recentních systematických review, zaměřených na možnosti akustické stimulace ve vztahu ke spánku, binaural beats pouze okrajově zmiňují, nebo je rovnou cíleně nezahrnují (Capezuti et al., 2022; Cordi, 2021; Grimaldi et al., 2020).

A není se příliš čemu divit.

Z dostupných a použitých studií totiž nejsou dvě, které by používaly totožnou nebo alespoň podobnou metodiku stimulace BB, a to dokonce ani u studií stejného autora. Liší se v použitých frekvencích BB, podkladovém tónu nebo nosné zvukové stopě, hlasitosti, ale i v délce a prostředí samotné stimulace či celé intervence. Kontrolní stimulus je u některých pouhé ticho, jinde ji tvoří stejný podkresový bílý šum či hudba, jako u experimentální intervence, pouze bez přidaných BB. Různá je i míra kontroly participanta, například nad hlasitostí, použitým poslechovým zařízením či denní dobou.

Navzdory použití stejných metod pro hodnocení (standardizované dotazníky, spánkové deníky, fyziologické parametry z EEG či PSG) je tak porovnání výsledků výrazně ztížené a jejich interpretace možná pouze v omezené míře. Nevysvětlené nebo nedostatečně zdůvodněné parametry, například demografie participantů nebo použité frekvence, pak celou situaci jen více komplikují.

O příčinách této metodologické roztržitosti je možné pouze spekulovat. Svou roli v tom můžou hrát vysoké nároky na design studií a s tím spojené komplikace, adherence participantů, velmi pravděpodobně i technologické a finanční limitace, a možná i určitá neatraktivita tématu. Účinky BB jsou mnohem častěji zkoumány v souvislosti s odbouráváním stresu a relaxací, nebo naopak s podporou kognitivního výkonu, paměti a pozornosti. Ať tak či onak, důsledkem je naprostá absence jednotného, či dokonce standardizovaného postupu pro terapeutické využití BB, potažmo akustické stimulace obecně.

Délka

V závislosti na celkovém designu studie se výsledky liší podle toho, zda byly předmětem zkoumání okamžitá změna spánku nebo byl sledován celonoční efekt.

Krátkodobé intervence, často navíc v laboratorním prostředí s dostupným přístrojovým měřením (EEG, PSG) mohou vypovídat o akutním účinku BB, například o entrainmentu nebo nástupu spánku. Avšak o efektu stimulace na kompletní spánkovou epizodu, tedy na průběh celé noci, nebo její vliv na výkon následující den, vypovídají jen velmi omezeně. Celonoční spánkový monitoring v laboratorních podmínkách je totiž podstatně náročnější na personál, technologie, logistiku a schopnost probanda v takovémto prostředí relaxovat a spát. Možným řešením je dlouhodobé sledování účinků stimulace v přirozeném domácím prostředí, což pro změnu bohužel naráží na omezenou až žádnou kontrolu výzkumného týmu nad vlivem zevních faktorů a klade zvýšené nároky na disciplinovanost probandů a použitých technologií. Vyhodnocování dlouhodobé efektivity intervencí tak probíhá nejčastěji subjektivním reportingem do standardizovaných spánkových dotazníků a fyziologická data z laboratorních metod (EEG, PSG) jsou většinou omezena na srovnání naměřených hodnot na začátku a na konci celého experimentu.

Nežádoucí účinky a diskomfort

Navzdory vzájemným odlišnostem žádná ze studií nezaznamenala zásadní nežádoucí účinky při aplikaci sluchové stimulace krátkodobě i během spánku. Mezi nejčastěji popisované nežádoucí projevy stimulace BB byla bolest hlavy a celkový diskomfort.

Nevhodně nastavená frekvenční pásma (či případný entrainment), mohou obzvláště u citlivých jedinců potenciálně spouštět bolesti hlavy. Není zcela vyloučený ani vliv individuálních faktorů jako momentální únavy, hydratace, stresu a mnoha dalších. Ve všech reportovaných případech však bolesti hlavy vymizely krátce po přerušení stimulace.

Subjektivně popisovaný diskomfort může pramenit z celé řady příčin. Například nasazená sluchátka po celou dobu usínání nebo spánku mohou omezovat přirozený pohyb

a pozice hlavy, v případě použití in-ear sluchátek může zase docházet k nepříjemným otlakům či městnání ušního mazu a potu. V obou případech způsobují sluchátka určitou míru nepohodlí a mohou bránit zaujímání přirozených poloh těla a hlavy, což se velmi pravděpodobně negativně odrazí i na kvalitě spánku. Pomineme-li, že usínání a spánek primárně v supinační pozici je pro mnoho lidí nepříjemný, je navíc asociován s mírně zvýšeným rizikem potratu v těhotenství nebo zvýšenou incidencí příhod spánkové apnoe (Cronin et al., 2019; Tholen et al., 2021) Vzhledem k tomu, že populace potenciálních adeptů na využívání BB stimulace je ze své podstaty většinou tvořena jedinci s nekvalitním spánkem, je jeho další nežádoucí zhoršení akorát přiléváním oleje do ohně.

Užitý tón nebo stimul

Značná nejednotnost v použitých metodách výrazně znesnadňuje určení optimální nosné frekvence nebo podkladového zvuku pro stimulaci BB. Tóny v nižších frekvenčních pásmech jsou nicméně většinou vnímány a interpretovány jako více uklidňující, vyšší frekvence pak působí spíše aktivačně (Kumar et al., 2022).

Možnou alternativou je stimulace bílým či růžovým šumem, jenž navíc pro svůj účinek nevyžaduje binaurální stereo poslech (Capezuti et al., 2022). Tím odpadá nutnost sluchátek a je tak možné stimulaci poslouchat například přenosným reproduktorem, umístěným vedle postele. Podobně také monaurální beaty nebo isochronní tóny je možné poslouchat „bezkontaktně“, tedy z jednoho vzdáleného zdroje, nicméně tento druh stimulů v literatuře téměř není prozkoumán a to málo výsledků, které jsou k dispozici, tvoří extrémně nekonzistentní obraz (Engelbregt et al., 2019, 2021; Shumov et al., 2017).

Jako efektivní se jeví kombinace různých druhů stimulací nebo dokonce několika smyslových modalit zároveň. V jedné z použitých studií (M.Lee 2019) se například kombinace BB a ASMR zvuků jevila jako nepotentnější, a synergisticky snoubila účinky obou dvou. Spojením BB s ASMR zvuky, šumem případně i relaxační hudbou je možné zvýšit anxiolytický efekt, čímž uspíšit i nástup spánku. Navíc je stimulace pravděpodobně i příjemnější, dotýčný jednotlivec neposlouchá po celou dobu pouze monotónní „hučení“.

Důsledkem zapojení několika smyslových modalit současně, užitím synchronizovaných audiovizuálních, případně i taktilních/vibračních podnětů, je pak ještě vyšší intenzita a efektivita samotné stimulace (Conlon et al., 2022; Manipa et al.,

2022). Toho je využíváno například i v terapii Alzheimerovy choroby (viz popis GENUS stimulace v úvodní části práce).

Podle WHO guidelines je hlasitost zvuků nad 45 dB uvnitř a 60 dB venku hraniční pro rozvoj negativních účinků na zdraví, tedy i poruch spánku (World Health Organization, 2018). Během stimulace je tedy potřeba monitorovat nejen frekvence a charakter stimulace, nýbrž i jeho hlasitost.

Limitace

Případný čtenář by měl mít na paměti, že tato studie je založena na úsudku pouze jediného autora a je tak, navzdory nejlepšímu snahám, náchylná ke zkreslení.

Kvalitně provedených studií zkoumajících vztah spánku a akustiky objektivními metodami je bohužel žalostně málo. Podstatná část experimentálních dat navíc pochází z krátkodobých nebo dokonce jednorázových intervencí, které však ze své podstaty nemohou odhalit dlouhodobé efekty na spánek nebo na tělesný či mentální výkon v následujícím dni.

I tak skromný vzorek 14 zde použitých studií nicméně poukazuje na nutnost nezaměňovat výsledky subjektivních reportů a objektivních spánkových parametrů, jelikož spolu často nekorespondují (Aili et al., 2017). Jednak stále není zcela zřejmé, které aspekty spánku jsou relevantní pro subjektivní hodnocení jeho kvality (Maes et al., 2014), navíc může hodnocení participantů být ovlivněno i očekáváním, nezaslepeným designem studie nebo prostou špatnou náladou. Výsledky těchto experimentů je tak třeba interpretovat opatrně a nelze je vztáhnout paušálně na všechny individuální případy.

Tato studie na základě dostupné literatury shrnuje jedno z možných terapeutických využití binaurálních beatů a výše navržené parametry mohou sloužit jako odrazový můstek pro další výzkumy modulace spánku. Avšak jako u každé jiné terapie, je zapotřebí brát v úvahu individuální faktory a limitace, posoudit kontext a vhodnost terapeutického zásahu a zvážit přínosy proti případným rizikům. Řada otázek tak zůstává zatím bez odpovědi a je zapotřebí více kvalitně provedených experimentů, které zahrnou i faktory s potenciálem ovlivnit výsledky, včetně citlivosti na hluk, léků, osobnostních rysů a dalších stavů.

7 ZÁVĚR

Teoretická část této práce se zabývá dvěma úzce propojenými fenomény, stresem a spánkem. Popisuje základní mechanistické principy fungování, evidence-based možnosti jak je ovlivnit a metody jak je zkoumat. Podrobněji rozebírá především neuromodulační metody pro ovlivnění mozkové aktivity, primárně pak akustické stimulace binaural beats. Těch lze využít pro vyvolání a podporu inherentních mentálních procesů nebo stimulaci či vylepšení mozkových funkcí a neurokognitivního výkonu nebo naopak navození stavů relaxace, odbourání nežádoucí aktivity a stresu.

Cílem rešeršní části bylo nalézt v odborné literatuře odpověď na otázku, zda pomocí binaural beats stimulace lze ovlivnit kvalitu spánku či jeho parametry a jaké jsou její případná specifika pro co možná nejefektivnější terapeutické využití. Za tímto účelem byla provedena systematická rešerše primární literatury, pro níž bylo na základě nastavených kritérií vybráno 14 klinických studií. Ty byly analyzovány a srovnávány a navzdory jejich značné metodologické nejednotnosti se na základě jejich výsledků podařilo odpovědět na výzkumné otázky.

Stimulace BB zvyšuje subjektivně vnímanou kvalitu spánku a snižuje duševní napětí. Objektivně zkracuje dobu usínání, urychluje nástup hlubších hladin spánku (N2 a N3) a prodlužuje jejich trvání, jakožto i celkovou dobu spánku. Jako optimální parametry lze považovat BB ve frekvenčním rozmezí 2 až 4 Hz, odpovídající delta oscilacím, nesené tóny v hloubkách kolem 250 Hz a nižších nebo na podkresu bílého či růžového šumu. Stimulace by měla trvat alespoň 30 minut a měla by probíhat těsně před spaním, během usínání a případně i krátce po něm.

Spánek i stres mají dalekosáhlý dopad na tělesné i duševní zdraví a celkovou kvalitu lidského života. Neinvazivní a relativně nenáročné metody jejich optimalizace, mezi něž se řadí i binaural beats, pak mohou představovat alternativu medikamentózní terapie nebo její doplněk. Tato studie jako první svého druhu systematicky shrnuje vliv BB na spánek a poskytuje tak vhled do problematiky jejich parametrů. Zároveň zdůrazňuje potřebu kvalitních, dlouhodobých a kontrolovaných studií, jichž je zoufalý nedostatek. Poznatky zde obsažené mohou sloužit optimálnímu nastavení BB stimulace pro úpravu kvality spánku a snížení stresu.

8 POUŽITÉ ZDROJE

- Abeln, V., Kleinert, J., Strüder, H. K., & Schneider, S. (2014). Brainwave entrainment for better sleep and post-sleep state of young elite soccer players - A pilot study. *European Journal of Sport Science, 14*(5), 393–402. <https://doi.org/10.1080/17461391.2013.819384>
- Abubaker, M., al Qasem, W., & Kvašňák, E. (2021). Working Memory and Cross-Frequency Coupling of Neuronal Oscillations. *Frontiers in Psychology, 12*. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2021.756661>
- Agorastos, A., Nicolaides, N. C., Bozikas, V. P., Chrousos, G. P., & Pervanidou, P. (2020). Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress. *Frontiers in Psychiatry, 10*, 1003. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2019.01003/BIBTEX>
- Ahn, I. S., Kim, B. Y., You, K. B., & Bae, M. J. (2019). A Study on the Characteristics of an EEG Based on a Singing Bowl's Sound Frequency. *Studies in Computational Intelligence, 789*, 233–243. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98881-8_16/COVER
- Aili, K., Åström-Paulsson, S., Stoetzer, U., Svartengren, M., & Hillert, L. (2017). Reliability of Actigraphy and Subjective Sleep Measurements in Adults: The Design of Sleep Assessments. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 13*(1), 39–47. <https://doi.org/10.5664/JCSM.6384>
- Akashiba, T., Inoue, Y., Uchimura, N., Ohi, M., Kasai, T., Kawana, F., Sakurai, S., Takegami, M., Tachikawa, R., Tanigawa, T., Chiba, S., Chin, K., Tsuiki, S., Tonogi, M., Nakamura, H., Nakayama, T., Narui, K., Yagi, T., Yamauchi, M., ... Momomura, S. I. (2022). Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020. *Respiratory Investigation, 60*(1), 3–32. <https://doi.org/10.1016/J.RESINV.2021.08.010>
- Akimoto, K., Hu, A., Yamaguchi, T., & Kobayashi, H. (2018). Effect of 528 Hz Music on the Endocrine System and Autonomic Nervous System. *Health, 10*(09), 1159–1170. <https://doi.org/10.4236/HEALTH.2018.109088>
- Antal, A., Luber, B., Brem, A. K., Bikson, M., Brunoni, A. R., Cohen Kadosh, R., Dubljević, V., Fecteau, S., Ferreri, F., Flöel, A., Hallett, M., Hamilton, R. H., Herrmann, C. S., Lavidor, M., Loo, C., Lustenberger, C., Machado, S., Miniussi, C., Moliadze, V., ... Paulus, W. (2022). Non-invasive brain stimulation and neuroenhancement. *Clinical Neurophysiology Practice, 7*, 146–165. <https://doi.org/10.1016/J.CNP.2022.05.002>
- Armijo-Olivo, S., Stiles, C. R., Hagen, N. A., Biondo, P. D., & Cummings, G. G. (2012). Assessment of study quality for systematic reviews: a comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool: methodological research. *Journal of Evaluation*

- in Clinical Practice*, 18(1), 12–18. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2753.2010.01516.X>
- Arnsten, A. F. T. (2015). Stress weakens prefrontal networks: Molecular insults to higher cognition. In *Nature Neuroscience* (Vol. 18, Issue 10, pp. 1376–1385). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nn.4087>
- Bakaeva, Z. V., Shumov, D. E., Yakunina, E. B., Starshinov, Y. P., Sveshnikov, D. S., Torshin, V. I., Dorokhov, V. B., & Karpov, V. I. (2022). The Influence of Music with the Binaural Beat Effect on Heart Rate during Daytime Sleep in Humans. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 52(2), 218–222. <https://doi.org/10.1007/S11055-022-01227-1>
- Balconi, M., & Crivelli, D. (2018). Fundamentals of Electroencephalography and Optical Imaging for Sport and Exercise Science. *Handbook of Sport Neuroscience and Psychophysiology*, 40–69. <https://doi.org/10.4324/9781315723693-3>
- Bang, Y. R., Choi, H. Y., & Yoon, I. Y. (2019). Minimal Effects of Binaural Auditory Beats for Subclinical Insomnia: A Randomized Double-Blind Controlled Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(5), 499–503. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001097>
- Banks, W. A. (2009). The Blood–Brain Barrier in Psychoneuroimmunology. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 29(2), 223–228. <https://doi.org/10.1016/J.IAC.2009.02.001>
- Barratt, E. L., & Davis, N. J. (2015). Autonomous Sensory Meridian Response (ASMR): A flow-like mental state. *PeerJ*, 2015(3). <https://doi.org/10.7717/PEERJ.851/SUPP-1>
- Barter, J. W., Li, S., Lu, D., Bartholomew, R. A., Rossi, M. A., Shoemaker, C. T., Salas-Meza, D., Gaidis, E., & Yin, H. H. (2015). Beyond reward prediction errors: The role of dopamine in movement kinematics. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 9(MAY), 39. <https://doi.org/10.3389/FNINT.2015.00039/BIBTEX>
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297–307. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00065-4)
- Bazanov, O. M., & Vernon, D. (2014). Interpreting EEG alpha activity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 44, 94–110. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2013.05.007>
- Benca, R. M., & Teodorescu, M. (2019). Sleep physiology and disorders in aging and dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, 167, 477–493. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00026-1>
- Ben-Shaanan, T. L., Schiller, M., Azulay-Debby, H., Korin, B., Boshnak, N., Koren, T., Krot, M., Shakya, J., Rahat, M. A., Hakim, F., & Rolls, A. (2018). Modulation of anti-tumor immunity by the brain’s reward system. *Nature Communications* 2018 9:1, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05283-5>

- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527–570. <https://doi.org/10.1007/BF01797193>
- Besedovsky, H. O., & Rey, A. del. (2007). Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(1), 34–44. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2006.09.008>
- Bieling, P. J., Antony, M. M., & Swinson, R. P. (1998). The State--Trait Anxiety Inventory, Trait version: structure and content re-examined. *Behaviour Research and Therapy*, 36(7–8), 777–788. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(98\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(98)00023-0)
- Black, R. D., & Rogers, L. L. (2020). Sensory Neuromodulation. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/FNSYS.2020.00012/FULL>
- Boaventura, P., Jaconiano, S., & Ribeiro, F. (2022). Yoga and Qigong for Health: Two Sides of the Same Coin? *Behavioral Sciences 2022, Vol. 12, Page 222*, 12(7), 222. <https://doi.org/10.3390/BS12070222>
- Booth, R. W., Sharma, D., & Leader, T. I. (2016). The age of anxiety? It depends where you look: changes in STAI trait anxiety, 1970–2010. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(2), 193–202. <https://doi.org/10.1007/S00127-015-1096-0/FIGURES/5>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Buzsáki, G. (2009). Rhythms of the Brain. In *Rhythms of the Brain*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001>
- Buzsáki, G., & Wang, X. J. (2012). Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 203. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NEURO-062111-150444>
- Cannon, J. (2021). Expectancy-based rhythmic entrainment as continuous Bayesian inference. *PLoS Computational Biology*, 17(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1009025>
- Capezuti, E., Pain, K., Alamag, E., Chen, X. Q., Philibert, V., & Krieger, A. C. (2022). Systematic review: auditory stimulation and sleep. In *Journal of Clinical Sleep Medicine* (Vol. 18, Issue 6, pp. 1697–1709). American Academy of Sleep Medicine. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9860>
- Cappuccio, F. P., D'Elia, L., Strazzullo, P., & Miller, M. A. (2010). Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*, 33(5), 585–592. <https://doi.org/10.1093/SLEEP/33.5.585>

- Carlson, L. E., Zelinski, E. L., Specia, M., Balneaves, L. G., Jones, J. M., Santa Mina, D., Wayne, P. M., Campbell, T. S., Giese-Davis, J., Faris, P., Zwicker, J., Patel, K., Beattie, T. L., Cole, S., Toivonen, K., Nation, J., Peng, P., Thong, B., Wong, R., & Vohra, S. (2017). Protocol for the MATCH study (Mindfulness and Tai Chi for cancer health): A preference-based multi-site randomized comparative effectiveness trial (CET) of Mindfulness-Based Cancer Recovery (MBCR) vs. Tai Chi/Qigong (TCQ) for cancer survivors. *Contemporary Clinical Trials*, *59*, 64–76. <https://doi.org/10.1016/J.CCT.2017.05.015>
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2011). Chapter 2 – Normal Human Sleep : An Overview. *Principles and Practice of Sleep Medicine: Fifth Edition*, 1602–1609.
- Carter, C. (2008). Healthcare Performance and the Effects of the Binaural Beats on Human Blood Pressure and Heart Rate. <Http://Dx.Doi.Org/10.1080/15390940802234263>, *18*(2), 213–219. <https://doi.org/10.1080/15390940802234263>
- Cavanagh, J. F., Zambrano-Vazquez, L., & Allen, J. J. B. (2012). Theta lingua franca: A common mid-frontal substrate for action monitoring processes. *Psychophysiology*, *49*(2), 220–238. <https://doi.org/10.1111/J.1469-8986.2011.01293.X>
- Chabin, T., Gabriel, D., Haffen, E., Moulin, T., & Pazart, L. (2020). Are the new mobile wireless EEG headsets reliable for the evaluation of musical pleasure? *PLOS ONE*, *15*(12), e0244820. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0244820>
- Chaieb, L., Wilpert, E. C., Reber, T. P., & Fell, J. (2015). Auditory beat stimulation and its effects on cognition and mood states. *Frontiers in Psychiatry*, *6*(MAY). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00070>
- Chan, D., Suk, H. J., Jackson, B. L., Milman, N. P., Stark, D., Klerman, E. B., Kitchener, E., Fernandez Avalos, V. S., de Weck, G., Banerjee, A., Beach, S. D., Blanchard, J., Stearns, C., Boes, A. D., Uitermarkt, B., Gander, P., Howard, M., Sternberg, E. J., Nieto-Castanon, A., ... Tsai, L. H. (2022). Gamma frequency sensory stimulation in mild probable Alzheimer’s dementia patients: Results of feasibility and pilot studies. *PloS One*, *17*(12), e0278412. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0278412>
- Chaput, J. P., McHill, A. W., Cox, R. C., Broussard, J. L., Dutil, C., da Costa, B. G. G., Sampasa-Kanyinga, H., & Wright, K. P. (2022). The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. *Nature Reviews Endocrinology* *2022* *19*:2, *19*(2), 82–97. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00747-7>
- Chaudhry, S. R., Stadlbauer, A., Buchfelder, M., & Kinfe, T. M. (2021). Melatonin moderates the triangle of chronic pain, sleep architecture and immunometabolic traffic. *Biomedicines*, *9*(8). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080984>
- Chen, Y. F., Huang, X. Y., Chien, C. H., & Cheng, J. F. (2017). The Effectiveness of Diaphragmatic Breathing Relaxation Training for Reducing Anxiety. *Perspectives in Psychiatric Care*, *53*(4), 329–336. <https://doi.org/10.1111/PPC.12184>

- Chenani, A., Weston, G., Ulivi, A. F., Castello-Waldow, T. P., Huettl, R. E., Chen, A., & Attardo, A. (2022). Repeated stress exposure leads to structural synaptic instability prior to disorganization of hippocampal coding and impairments in learning. *Translational Psychiatry, 12*(1). <https://doi.org/10.1038/S41398-022-02107-5>
- Chennaoui, M., Vanneau, T., Trignol, A., Arnal, P., Gomez-Merino, D., Baudot, C., Perez, J., Pochettino, S., Eirale, C., & Chalabi, H. (2021). How does sleep help recovery from exercise-induced muscle injuries? In *Journal of Science and Medicine in Sport* (Vol. 24, Issue 10, pp. 982–987). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2021.05.007>
- Chi, T., Mcgee, R. W., Robert, C., Mcgee, W., Biomed, |, & Sci, J. (2021). *Mini Review Tai Chi, Qigong and the Treatment of Depression and Anxiety*. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2021.36.005823>
- Choi, M.-H., Jung, J.-J., Kim, K.-B., Kim, Y.-J., Lee, J.-H., Kim, H.-S., Yi, J.-H., Kang, O.-R., Kang, Y.-T., & Chung, S.-C. (2022). Effect of binaural beat in the inaudible band on EEG (STROBE). *Medicine, 101*(26), e29819. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029819>
- Cimenser, A., Hempel, E., Travers, T., Strozewski, N., Martin, K., Malchano, Z., & Hajós, M. (2021). Sensory-Evoked 40-Hz Gamma Oscillation Improves Sleep and Daily Living Activities in Alzheimer’s Disease Patients. *Frontiers in Systems Neuroscience, 15*, 746859. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.746859>
- Colgin, L. L. (2013). Mechanisms and Functions of Theta Rhythms. <http://Dx.Doi.Org/10.1146/Annurev-Neuro-062012-170330>, *36*, 295–312. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NEURO-062012-170330>
- Colrain, I. M., Turlington, S., & Baker, F. C. (2009). Impact of alcoholism on sleep architecture and EEG power spectra in men and women. *Sleep, 32*(10), 1341–1352. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.10.1341>
- Conlon, B., Hamilton, C., Meade, E., Leong, S. L., O Connor, C., Langguth, B., Vanneste, S., Hall, D. A., Hughes, S., & Lim, H. H. (2022). Different bimodal neuromodulation settings reduce tinnitus symptoms in a large randomized trial. *Scientific Reports, 12*(1), 10845. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13875-x>
- Cordi, M. J. (2021). Updated review of the acoustic modulation of sleep: Current perspectives and emerging concepts. In *Nature and Science of Sleep* (Vol. 13, pp. 1319–1330). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/NSS.S284805>
- Cronin, R. S., Li, M., Thompson, J. M. D., Gordon, A., Raynes-Greenow, C. H., Heazell, A. E. P., Stacey, T., Culling, V. M., Bowring, V., Anderson, N. H., O’Brien, L. M., Mitchell, E. A., Askie, L. M., & McCowan, L. M. E. (2019). An Individual Participant Data Meta-analysis of Maternal Going-to-Sleep Position, Interactions with Fetal Vulnerability, and the Risk of Late Stillbirth. *EClinicalMedicine, 10*, 49–57. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2019.03.014>

- Dabiri, R., Monazzam Esmailpour, M. R., Salmani Nodoushan, M., Khaneshenas, F., & Zakerian, S. A. (2022). The effect of auditory stimulation using delta binaural beat for a better sleep and post-sleep mood: A pilot study. *Digital Health, 8*.
<https://doi.org/10.1177/20552076221102243>
- Dai, S., Mo, Y., Wang, Y., Xiang, B., Liao, Q., Zhou, M., Li, X., Li, Y., Xiong, W., Li, G., Guo, C., & Zeng, Z. (2020). Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Frontiers in Oncology, 10*, 1492.
<https://doi.org/10.3389/FONC.2020.01492/BIBTEX>
- Darmani, G., Bergmann, T. O., Butts Pauly, K., Caskey, C. F., de Lecea, L., Fomenko, A., Fouragnan, E., Legon, W., Murphy, K. R., Nandi, T., Phipps, M. A., Pinton, G., Ramezanpour, H., Sallet, J., Yaakub, S. N., Yoo, S. S., & Chen, R. (2022). Non-invasive transcranial ultrasound stimulation for neuromodulation. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 135*, 51–73. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2021.12.010>
- de Aguiar Neto, F. S., & Rosa, J. L. G. (2019). Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 105*, 83–93.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2019.07.021>
- de Witte, M., Pinho, A. da S., Stams, G. J., Moonen, X., Bos, A. E. R., & van Hooren, S. (2022). Music therapy for stress reduction: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychology Review, 16*(1), 134–159.
<https://doi.org/10.1080/17437199.2020.1846580>
- Dhama, K., Latheef, S. K., Dadar, M., Samad, H. A., Munjal, A., Khandia, R., Karthik, K., Tiwari, R., Yattoo, M. I., Bhatt, P., Chakraborty, S., Singh, K. P., Iqbal, H. M. N., Chaicumpa, W., & Joshi, S. K. (2019). Biomarkers in Stress Related Diseases/Disorders: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Values. *Frontiers in Molecular Biosciences, 6*. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2019.00091>
- Doi, Y., Minowa, M., Uchiyama, M., & Okawa, M. (2001). Subjective sleep quality and sleep problems in the general Japanese adult population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55*(3), 213–215. <https://doi.org/10.1046/J.1440-1819.2001.00830.X>
- Engelbregt, H., Barmantlo, M., Keeser, D., Pogarell, O., & Deijen, J. B. (2021). Effects of binaural and monaural beat stimulation on attention and EEG. *Experimental Brain Research, 239*(9), 2781–2791. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06155-z>
- Engelbregt, H., Meijburg, N., Schulten, M., Pogarell, O., & Deijen, J. B. (2019). The Effects of Binaural and Monoaural Beat Stimulation on Cognitive Functioning in Subjects with Different Levels of Emotionality. *Advances in Cognitive Psychology, 15*(3), 199–207. <https://doi.org/10.5709/acp-0268-8>
- Ernst, E., & Kanji, N. (2000). Autogenic training for stress and anxiety: a systematic review. *Complementary Therapies in Medicine, 8*(2), 106–110.
<https://doi.org/10.1054/CTIM.2000.0354>

- Faber, P. L., Lehmann, D., Gianotti, L. R. R., Milz, P., Pascual-Marqui, R. D., Held, M., & Kochi, K. (2015). Zazen meditation and no-task resting EEG compared with LORETA intracortical source localization. *Cognitive Processing, 16*(1), 87–96. <https://doi.org/10.1007/S10339-014-0637-X/TABLES/1>
- Fekedulegn, D., Andrew, M. E., Shi, M., Violanti, J. M., Knox, S., & Innes, K. E. (2020). Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Annals of Work Exposures and Health, 64*(4), 350–367. <https://doi.org/10.1093/ANNWEH/WXAA007>
- Fernandez, L. M. J., & Lüthi, A. (2020). Sleep spindles: Mechanisms and functions. *Physiological Reviews, 100*(2), 805–868. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00042.2018/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9J0022029380013.JPEG>
- Ferreira, A. C., & Castellano, J. M. (2019). Leaving the Lights on Using Gamma Entrainment to Protect against Neurodegeneration. *Neuron, 102*(5), 901–902. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2019.05.020>
- Figalová, N., & Charvát, M. (2021). The perceived stress scale: Reliability and validity study in the Czech Republic. *Československá Psychologie, 65*(1), 46–59. <https://doi.org/10.51561/CSPSYCH.65.1.46>
- Fogel, S., Martin, N., Lafortune, M., Barakat, M., Debas, K., Laventure, S., Latreille, V., Gagnon, J. F., Doyon, J., & Carrier, J. (2012). NREM sleep oscillations and brain plasticity in aging. *Frontiers in Neurology, 3 DEC*, 176. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2012.00176/BIBTEX>
- Fox, K. C. R., Dixon, M. L., Nijeboer, S., Girn, M., Floman, J. L., Lifshitz, M., Ellamil, M., Sedlmeier, P., & Christoff, K. (2016). Functional neuroanatomy of meditation: A review and meta-analysis of 78 functional neuroimaging investigations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 65*, 208–228. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2016.03.021>
- Franco, R., Reyes-Resina, I., & Navarro, G. (2021). Dopamine in health and disease: Much more than a neurotransmitter. In *Biomedicines* (Vol. 9, Issue 2, pp. 1–13). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020109>
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron, 88*(1), 220–235. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2015.09.034>
- Fry, A., Braren, S., Pitaro, N., Larson, B., & Putrino, D. (2021). Music Augmented With Isochronic Auditory Beats or Vibrotactile Stimulation Does Not Affect Subsequent Ergometer Cycling Performance: A Pilot Study. *Frontiers in Human Neuroscience, 15*, 713193. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.713193>
- Garakh, Z., Novototsky-Vlasov, V., Larionova, E., & Zaytseva, Y. (2020). Mu rhythm separation from the mix with alpha rhythm: Principal component analyses and factor topography. *Journal of Neuroscience Methods, 346*, 108892. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2020.108892>

- Giannakakis, G., Grigoriadis, D., Giannakaki, K., Simantiraki, O., Roniotis, A., & Tsiknakis, M. (2022). Review on Psychological Stress Detection Using Biosignals. *IEEE Transactions on Affective Computing*, *13*(1), 440–460. <https://doi.org/10.1109/TAFFC.2019.2927337>
- Girardeau, G., & Lopes-Dos-Santos, V. (2021). Brain neural patterns and the memory function of sleep. *Science*, *374*(6567), 560–564. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABI8370/ASSET/88171ADF-A248-49BF-914C-6DE79DB7C413/ASSETS/IMAGES/LARGE/SCIENCE.ABI8370-F3.JPG>
- Goldsby, T. L., & Goldsby, M. E. (2020). Eastern Integrative Medicine and Ancient Sound Healing Treatments for Stress: Recent Research Advances. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, *19*(6), 24. [/pmc/articles/PMC7819493/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37819493/)
- Gonzalez-Latapi, P., & Malkani, R. (2019). Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *19*(8), 1–12. <https://doi.org/10.1007/S11910-019-0965-4/TABLES/2>
- Grandner, M. A. (2017). Sleep, Health, and Society. *Sleep Medicine Clinics*, *12*(1), 1. <https://doi.org/10.1016/J.JSMC.2016.10.012>
- Grimaldi, D., Papalambros, N. A., Zee, P. C., & Malkani, R. G. (2020). Neurostimulation techniques to enhance sleep and improve cognition in aging. *Neurobiology of Disease*, *141*. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2020.104865>
- Griskova-Bulanova, I., Dapsys, K., Melynyte, S., Voicikas, A., Maciulis, V., Andruskevicius, S., & Korostenskaja, M. (2018). 40 Hz auditory steady-state response in schizophrenia: Sensitivity to stimulation type (clicks versus flutter amplitude-modulated tones). *Neuroscience Letters*, *662*, 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.10.025>
- Guan, A., Wang, S., Huang, A., Qiu, C., Li, Y., Li, X., Wang, J., Wang, Q., & Deng, B. (2022). The role of gamma oscillations in central nervous system diseases: Mechanism and treatment. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *16*. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2022.962957/FULL>
- Haack, M., Simpson, N., Sethna, N., Kaur, S., & Mullington, J. (2019). *Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications*. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>
- Halpin, S. J., Casson, A. J., Tang, N. K. Y., Jones, A. K. P., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2023). A feasibility study of pre-sleep audio and visual alpha brain entrainment for people with chronic pain and sleep disturbance. *Frontiers in Pain Research (Lausanne, Switzerland)*, *4*, undefined-undefined. <https://doi.org/10.3389/FPAIN.2023.1096084>
- Harmony, T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *7*(DEC), 83. <https://doi.org/10.3389/FNINT.2013.00083/BIBTEX>

- Harris, D. J., Vine, S. J., & Wilson, M. R. (2017). Neurocognitive mechanisms of the flow state. *Progress in Brain Research*, 234, 221–243. <https://doi.org/10.1016/BS.PBR.2017.06.012>
- Hauglund, N. L., Pavan, C., & Nedergaard, M. (2020). Cleaning the sleeping brain – the potential restorative function of the glymphatic system. *Current Opinion in Physiology*, 15, 1–6. <https://doi.org/10.1016/J.COPHYS.2019.10.020>
- Herrmann, C. S., Strüber, D., Helfrich, R. F., & Engel, A. K. (2016). EEG oscillations: From correlation to causality. In *International Journal of Psychophysiology* (Vol. 103, pp. 12–21). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003>
- Hinz, A., Glaesmer, H., Brähler, E., Löffler, M., Engel, C., Enzenbach, C., Hegerl, U., & Sander, C. (2017). Sleep quality in the general population: psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index, derived from a German community sample of 9284 people. *Sleep Medicine*, 30, 57–63. <https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2016.03.008>
- Hirotsu, C., Tufik, S., & Andersen, M. L. (2015). Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Science*, 8(3), 143–152. <https://doi.org/10.1016/J.SLSCI.2015.09.002>
- Hofmann, S. G., & Gómez, A. F. (2017). Mindfulness-Based Interventions for Anxiety and Depression. In *Psychiatric Clinics of North America* (Vol. 40, Issue 4, pp. 739–749). Psychiatr Clin North Am. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.08.008>
- Hoge, E. A., Bui, E., Mete, M., Dutton, M. A., Baker, A. W., & Simon, N. M. (2023). Mindfulness-Based Stress Reduction vs Escitalopram for the Treatment of Adults With Anxiety Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 80(1). <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2022.3679>
- Holst, S. C., & Landolt, H. P. (2022). Sleep-Wake Neurochemistry. In *Sleep Medicine Clinics* (Vol. 17, Issue 2, pp. 151–160). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.03.002>
- Hong, K. S., Khan, M. N. A., & Ghafoor, U. (2022). Non-invasive transcranial electrical brain stimulation guided by functional near-infrared spectroscopy for targeted neuromodulation: a review. *Journal of Neural Engineering*, 19(4). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/AC857D>
- Huang, K., & Ihm, J. (2021). Sleep and Injury Risk. *Current Sports Medicine Reports*, 20(6), 286–290. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000849>
- Hussain, I., Hossain, M. A., Jany, R., Bari, M. A., Uddin, M., Kamal, A. R. M., Ku, Y., & Kim, J. S. (2022). Quantitative Evaluation of EEG-Biomarkers for Prediction of Sleep Stages. *Sensors*, 22(8). <https://doi.org/10.3390/s22083079>
- Iaccarino, H. F., Singer, A. C., Martorell, A. J., Rudenko, A., Gao, F., Gillingham, T. Z., Mathys, H., Seo, J., Kritskiy, O., Abdurrob, F., Adaikkan, C., Canter, R. G., Rueda, R., Brown, E. N., Boyden, E. S., & Tsai, L. H. (2016). Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 540(7632), 230–235. <https://doi.org/10.1038/NATURE20587>

- Ibáñez, V., Silva, J., & Cauli, O. (2018). A survey on sleep questionnaires and diaries. *Sleep Medicine*, *42*, 90–96. <https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2017.08.026>
- Inagaki, K., & Ohta, Y. (2022). Capacity of Autonomous Sensory Meridian Response on the Reduction of Mental Stress. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(21), 14577. <https://doi.org/10.3390/IJERPH192114577>
- Irfan, M., Schenck, C. H., & Howell, M. J. (2021). NonREM Disorders of Arousal and Related Parasomnias: an Updated Review. *Neurotherapeutics* *2021 18:1*, *18*(1), 124–139. <https://doi.org/10.1007/S13311-021-01011-Y>
- Jacobson, E. (1925). Progressive Relaxation. *The American Journal of Psychology*, *36*(1), 73. <https://doi.org/10.2307/1413507>
- Jaqua, E., Bidy, E., Moore, C., & Browne, G. (2023). The Impact of the Six Pillars of Lifestyle Medicine on Brain Health. *Cureus*, *15*(2), e34605. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.34605>
- Jatoi, M. A., Kamel, N., Malik, A. S., & Faye, I. (2014). EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA. *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*, *37*(4), 713–721. <https://doi.org/10.1007/S13246-014-0308-3/FIGURES/16>
- Jefsen, O. H., Shtyrov, Y., Larsen, K. M., & Dietz, M. J. (2022). The 40-Hz auditory steady-state response in bipolar disorder: A meta-analysis. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *141*, 53–61. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2022.06.014>
- Jerath, R., Crawford, M. W., Barnes, V. A., & Harden, K. (2015). Self-Regulation of Breathing as a Primary Treatment for Anxiety. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, *40*(2), 107–115. <https://doi.org/10.1007/S10484-015-9279-8/METRICS>
- Jeunet, C., Glize, B., McGonigal, A., Batail, J. M., & Micoulaud-Franchi, J. A. (2019). Using EEG-based brain computer interface and neurofeedback targeting sensorimotor rhythms to improve motor skills: Theoretical background, applications and prospects. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, *49*(2), 125–136. <https://doi.org/10.1016/J.NEUCLI.2018.10.068>
- Jirakittayakorn, N., & Wongsawat, Y. (2018). A Novel Insight of Effects of a 3-Hz Binaural Beat on Sleep Stages During Sleep. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*. https://doi.org/10.3389/FNHUM.2018.00387/FNHUM_12_00387_PDF.PDF
- Joëls, M., Karst, H., & Sarabdjitsingh, R. A. (2018). The stressed brain of humans and rodents. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, *223*(2). <https://doi.org/10.1111/APHA.13066>
- Jurcak, V., Tsuzuki, D., & Dan, I. (2007). 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *NeuroImage*, *34*(4), 1600–1611. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.09.024>

- Kabat-Zinn, J. (1982). An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: Theoretical considerations and preliminary results. *General Hospital Psychiatry, 4*(1), 33–47. [https://doi.org/10.1016/0163-8343\(82\)90026-3](https://doi.org/10.1016/0163-8343(82)90026-3)
- Karpiel, I., & Drzazga, Z. (2020). Comparison between erp (sloreta) and fmri of somatosensory cortex for healthy group. *Acta Physica Polonica B, Proceedings Supplement, 13*(4), 923–930. <https://doi.org/10.5506/APHYSPOLBSUPP.13.923>
- Kataoka, N., Shima, Y., Nakajima, K., & Nakamura, K. (2020). A central master driver of psychosocial stress responses in the rat. *Science, 367*(6482), 1105–1112. <https://doi.org/10.1126/science.aaw7182>
- Kaur, A., Chinnadurai, V., & Chaujar, R. (2020). Microstates-based resting frontal alpha asymmetry approach for understanding affect and approach/withdrawal behavior. *Scientific Reports, 10*(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-020-61119-7>
- Kelley, K. W., Bluthé, R. M., Dantzer, R., Zhou, J. H., Shen, W. H., Johnson, R. W., & Broussard, S. R. (2003). Cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity, 17*(1), 112–118. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00077-6](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00077-6)
- Kesikburun, S. (2022). Non-invasive brain stimulation in rehabilitation. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 68*(1), 1–8. <https://doi.org/10.5606/TFTRD.2022.10608>
- Khalili, E., & Mohammadzadeh Asl, B. (2021). Automatic Sleep Stage Classification Using Temporal Convolutional Neural Network and New Data Augmentation Technique from Raw Single-Channel EEG. *Computer Methods and Programs in Biomedicine, 204*, 106063. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106063>
- Khoury, B., Sharma, M., Rush, S. E., & Fournier, C. (2015). Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research, 78*(6), 519–528. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHORES.2015.03.009>
- Kiecolt-Glaser, J. K., McGuire, L., Robles, T. F., & Glaser, R. (2002). Psychoneuroimmunology and Psychosomatic Medicine: Back to the Future. *Psychosomatic Medicine, 64*(1).
- Kim, H. G., Cheon, E. J., Bai, D. S., Lee, Y. H., & Koo, B. H. (2018). Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investigation, 15*(3), 235–245. <https://doi.org/10.30773/PI.2017.08.17>
- Knyazev, G. G. (2012). EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36*(1), 677–695. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2011.10.002>
- Korkmaz, A., Topal, T., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2009). Role of melatonin in metabolic regulation. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 10*(4), 261–270. <https://doi.org/10.1007/S11154-009-9117-5>

- Korsun, O., Renvall, H., Nurminen, J., Mäkelä, J. P., & Pekkonen, E. (2022). Modulation of sensory cortical activity by deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *56*(2), 3979–3990. <https://doi.org/10.1111/ejn.15692>
- Köster, M., Martens, U., & Gruber, T. (2019). Memory entrainment by visually evoked theta-gamma coupling. *NeuroImage*, *188*, 181–187. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2018.12.002>
- Krack, P., Volkmann, J., Tinkhauser, G., & Deuschl, G. (2019). Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Movement Disorders*, *34*(12), 1795–1810. <https://doi.org/10.1002/mds.27860>
- Kumar, M., Abhayapala, T. D., & Samarasinghe, P. (2022). A Preliminary Investigation on Frequency Dependant Cues for Human Emotions. *Acoustics 2022, Vol. 4, Pages 460-468*, *4*(2), 460–468. <https://doi.org/10.3390/ACOUSTICS4020028>
- Kweon, Y. S., & Shin, G. H. (2022). Possibility of Sleep Induction using Auditory Stimulation based on Mental States. *International Winter Conference on Brain-Computer Interface, BCI, 2022-Febru*. <https://doi.org/10.1109/BCI53720.2022.9735042>
- Lara Poerio, G., Blakey, E., Hostler, T. J., & Veltri, T. (2018). *More than a feeling: Autonomous sensory meridian response (ASMR) is characterized by reliable changes in affect and physiology*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196645>
- Latta, F., Leproult, R., Tasali, E., Hofmann, E., & van Cauter, E. (2005). Sex Differences in Delta and Alpha EEG Activities in Healthy Older Adults. *Sleep*, *28*(12), 1525–1534. <https://doi.org/10.1093/SLEEP/28.12.1525>
- Lee, D. (2019). The convergent, discriminant, and nomological validity of the Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21). *Journal of Affective Disorders*, *259*, 136–142. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2019.06.036>
- Lee, D. J., Lozano, C. S., Dallapiazza, R. F., & Lozano, A. M. (2019). Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *Journal of Neurosurgery*, *131*(2), 333–342. <https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS181761>
- Lee, E., Bang, Y., Yoon, I. Y., & Choi, H. Y. (2022). Entrapment of Binaural Auditory Beats in Subjects with Symptoms of Insomnia. *Brain Sciences*, *12*(3). <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI12030339>
- Lee, M., Lee, H. J., Ahn, J., Hong, J. K., & Yoon, I. Y. (2022). Comparison of autonomous sensory meridian response and binaural auditory beats effects on stress reduction: a pilot study. *Scientific Reports*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24120-w>
- Lee, M., Song, C. Bin, Shin, G. H., & Lee, S. W. (2019). Possible Effect of Binaural Beat Combined With Autonomous Sensory Meridian Response for Inducing Sleep. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*. https://doi.org/10.3389/FNHUM.2019.00425/FNHUM_13_00425_PDF.PDF

- Lee, S. Y., Ju, Y. J., Lee, J. E., Kim, Y. T., Hong, S. C., Choi, Y. J., Song, M. K., & Kim, H. Y. (2020). Factors associated with poor sleep quality in the Korean general population: Providing information from the Korean version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Journal of Affective Disorders*, *271*, 49–58. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2020.03.069>
- Léger, D., & Bayon, V. (2010). Societal costs of insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, *14*(6), 379–389. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2010.01.003>
- Liguori, C., Mombelli, S., Fernandes, M., Zucconi, M., Plazzi, G., Ferini-Strambi, L., Logroscino, G., Mercuri, N. B., & Filardi, M. (2023). The evolving role of quantitative actigraphy in clinical sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews*, *68*. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2023.101762>
- Loh, H. W., Ooi, C. P., Dhok, S. G., Sharma, M., Bhurane, A. A., & Acharya, U. R. (2022). Automated detection of cyclic alternating pattern and classification of sleep stages using deep neural network. *Applied Intelligence*, *52*(3), 2903–2917. <https://doi.org/10.1007/S10489-021-02597-8/TABLES/11>
- Maes, J., Verbraecken, J., Willemen, M., De Volder, I., van Gastel, A., Michiels, N., Verbeek, I., Vandekerckhove, M., Wuyts, J., Haex, B., Willemen, T., Exadaktylos, V., Bulckaert, A., & Cluydts, R. (2014). Sleep misperception, EEG characteristics and Autonomic Nervous System activity in primary insomnia: A retrospective study on polysomnographic data. *International Journal of Psychophysiology*, *91*(3), 163–171. <https://doi.org/10.1016/J.IJPSYCHO.2013.10.012>
- Mahalakshmi, B., Maurya, N., Lee, S. Da, & Kumar, V. B. (2020). Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(16), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms21165895>
- Manippa, V., Palmisano, A., Filardi, M., Vilella, D., Nitsche, M. A., Rivolta, D., & Logroscino, G. (2022). An update on the use of gamma (multi)sensory stimulation for Alzheimer’s disease treatment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2022.1095081>
- Marsland, A. L., Walsh, C., Lockwood, K., & John-Henderson, N. A. (2017). The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, *64*, 208–219. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2017.01.011>
- McEwen, B. S. (2017). Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. In *Chronic Stress* (Vol. 1). <https://doi.org/10.1177/2470547017692328>
- McMahon, D. M., Burch, J. B., Youngstedt, S. D., Wirth, M. D., Hardin, J. W., Hurley, T. G., Blair, S. N., Hand, G. A., Shook, R. P., Drenowatz, C., Burgess, S., & Hebert, J. R. (2019). Relationships between chronotype, social jetlag, sleep, obesity and blood pressure in healthy young adults. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1563094>, *36*(4), 493–509. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1563094>

- Micoulaud-Franchi, J. A., Jeunet, C., Pelissolo, A., & Ros, T. (2021). EEG Neurofeedback for Anxiety Disorders and Post-Traumatic Stress Disorders: A Blueprint for a Promising Brain-Based Therapy. *Current Psychiatry Reports*, 23(12). <https://doi.org/10.1007/S11920-021-01299-9>
- Miu, A. C., Heilman, R. M., & Miclea, M. (2009). Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*, 145(1–2), 99–103. <https://doi.org/10.1016/J.AUTNEU.2008.11.010>
- Moran, L. v, & Hong, L. E. (2011). High vs low frequency neural oscillations in schizophrenia. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 37, Issue 4, pp. 659–663). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr056>
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. Guilford press.
- Munoz, J. P., & Rivera, L. A. (2020). Towards Improving Sleep Quality Using Automatic Sleep Stage Classification and Binaural Beats. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, 2020-July*, 4982–4985. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9176385>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2006). *Quality assessment tool for quantitative studies*. Effective Public Health Practice Project. McMaster <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:QUALITY+ASSESSMENT+TOOL+FOR+QUANTITATIVE+STUDIES#1>
- O’callaghan, F., Muurlink, O., & Reid, N. (2018). Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. *Risk Management and Healthcare Policy*, 11, 263–271. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S156404>
- O’Donnell, B. F., Vohs, J. L., Krishnan, G. P., Rass, O., Hetrick, W. P., & Morzorati, S. L. (2013). The auditory steady-state response (ASSR): a translational biomarker for schizophrenia. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 62, 101. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5307-8.00006-5>
- Ohayon, M. M. (2008). From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep Medicine Reviews*, 12(2), 129–141. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2008.01.001>
- Ohayon, M. M. (2011). Epidemiological Overview of sleep Disorders in the General Population. *Sleep Medicine Research*, 2(1), 1–9. <https://doi.org/10.17241/SMR.2011.2.1.1>
- Omejc, N., Rojc, B., Battaglini, P. P., & Marusic, U. (2019). Review of the therapeutic neurofeedback method using electroencephalography: EEG Neurofeedback. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(3), 213–220. <https://doi.org/10.17305/BJBMS.2018.3785>

- Orel, M., & Procházka, R. (2017). *Vyšetření a výzkum Mozku* (1. vyd.). Grada.
- Ott, T., & Nieder, A. (2019). Dopamine and Cognitive Control in Prefrontal Cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(3), 213–234.
<https://doi.org/10.1016/J.TICS.2018.12.006>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372.
<https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>
- Pánek, D., Kovářová, L., Pavlů, D., & Krajča, V. (2014). Elektroencefalografické koreláty výkonnostní motivace a únavy. *Electroencephalographic Correlates of Performance Motivation and Fatigue.*, 21(2), 87–92.
- Pánek, D., Pavlů, D., Brunovský, M., Krajča, L., & Pospíšilová, E. (2017). Vliv pomalých, repetitivních pohybů na výskyt mozkové alfa aktivity. *Influence of Slow, Repetitive Movements on the Occurrence of Cerebral Alpha Activity.*, 24(4), 218–224.
- Park, J. L., Fairweather, M. M., & Donaldson, D. I. (2015). Making the case for mobile cognition: EEG and sports performance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 52, 117–130. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2015.02.014>
- Pascoe, M. C., Thompson, D. R., Jenkins, Z. M., & Ski, C. F. (2017). Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 95, 156–178.
<https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2017.08.004>
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24, 5–12.
- Pascual-Marqui, R. D., Faber, P., Kinoshita, T., Kochi, K., Milz, P., Nishida, K., & Yoshimura, M. (2018). Comparing EEG/MEG neuroimaging methods based on localization error, false positive activity, and false positive connectivity. *BioRxiv*, 269753. <https://doi.org/10.1101/269753>
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), 49–65.
[https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X)
- Peyrache, A., & Seibt, J. (2020). A mechanism for learning with sleep spindles. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 375(1799).
<https://doi.org/10.1098/RSTB.2019.0230>
- Pomper, U., Szaszko, B., Pfister, S., & Ansorge, U. (2022). Cross-modal attentional effects of rhythmic sensory stimulation. *Attention, Perception, and Psychophysics*.
<https://doi.org/10.3758/s13414-022-02611-2>

- Poněšický, J. (2002). *Psychosomatika pro lékaře, psychoterapeuty i laiky*. Triton.
- Rajan, A., Hashim, A., Akre, V., Walid, H., Nassiri, N., & Ahmed, M. (2019). The Impacts of Binaural Beats. *ITT 2018 - Information Technology Trends: Emerging Technologies for Artificial Intelligence*, 353–357. <https://doi.org/10.1109/CTIT.2018.8649538>
- Reichert, C. F., Deboer, T., & Landolt, H. P. (2022). Adenosine, caffeine, and sleep–wake regulation: state of the science and perspectives. In *Journal of Sleep Research* (Vol. 31, Issue 4). <https://doi.org/10.1111/jsr.13597>
- Rio-Alamos, C., Montefusco-Siegmund, R., Cañete, T., Sotomayor, J., & Fernandez-Teruel, A. (2023). Acute Relaxation Response Induced by Tibetan Singing Bowl Sounds: A Randomized Controlled Trial. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education 2023, Vol. 13, Pages 317-330*, 13(2), 317–330. <https://doi.org/10.3390/EJHPE13020024>
- RoB2.0. (2022). *Risk of bias tools - robvis (visualization tool)*. <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>
- Rohleder, N. (2019). Stress and inflammation – The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology*, 105, 164–171. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2019.02.021>
- Rosenwasser, A. M., & Turek, F. W. (2022). Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep Medicine Clinics*, 17(2), 141–150. <https://doi.org/10.1016/J.JSMC.2022.02.006>
- Ross, B., Dobri, S., Jamali, S., & Bartel, L. (2022). Entrainment of somatosensory beta and gamma oscillations accompany improvement in tactile acuity after periodic and aperiodic repetitive sensory stimulation. *International Journal of Psychophysiology*, 177, 11–26. <https://doi.org/10.1016/J.IJPSYCHO.2022.04.007>
- Russell-Williams, J., Jaroudi, W., Perich, T., Hoscheidt, S., el Haj, M., & Moustafa, A. A. (2018). Mindfulness and meditation: Treating cognitive impairment and reducing stress in dementia. *Reviews in the Neurosciences*, 29(7), 791–804. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO-2017-0066/MACHINEREADABLECITATION/RIS>
- Saifutdinova, E., Dudysová, D. U., Lhotská, L., Gerla, V., & MacAš, M. (2019). Artifact Detection in Multichannel Sleep EEG using Random Forest Classifier. *Proceedings - 2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine, BIBM 2018*, 2803–2805. <https://doi.org/10.1109/BIBM.2018.8621374>
- Sakurai, N., Ohno, K., Kasai, S., Nagasaka, K., Onishi, H., & Kodama, N. (2021). Induction of Relaxation by Autonomous Sensory Meridian Response. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2021.761621/FULL>
- Sampaio, C. V. S., Lima, M. G., & Ladeia, A. M. (2017). Meditation, Health and Scientific Investigations: Review of the Literature. *Journal of Religion and Health*, 56(2), 411–427. <https://doi.org/10.1007/s10943-016-0211-1>

- Sandi, C., & Haller, J. (2015). Stress and the social brain: Behavioural effects and neurobiological mechanisms. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 16, Issue 5, pp. 290–304). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn3918>
- Saper, C. B., & Fuller, P. M. (2017). Wake-sleep circuitry: an overview. *Current Opinion in Neurobiology*, *44*, 186–192. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2017.03.021>
- Scarpelli, S., Alfonsi, V., & Gorgoni, M. (2022). Parasomnias and Disruptive Sleep-Related Disorders: Insights from Local Sleep Findings. *Journal of Clinical Medicine* *2022*, Vol. 11, Page 4435, *11*(15), 4435. <https://doi.org/10.3390/JCM11154435>
- Schiller, M., Ben-Shaan, T. L., & Rolls, A. (2020). Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nature Reviews Immunology* *2020* *21:1*, *21*(1), 20–36. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0387-1>
- Seifi Ala, T., Ahmadi-Pajouh, M. A., & Nasrabadi, A. M. (2018). Cumulative effects of theta binaural beats on brain power and functional connectivity. *Biomedical Signal Processing and Control*, *42*, 242–252. <https://doi.org/10.1016/J.BSPC.2018.01.022>
- Seravalle, G., & Grassi, G. (2022). *Sleep Apnea and Hypertension*. *29*, 23–31. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00484-4>
- Shehata, M., & Thurston, E. (2020). *Lifestyle medicine: A pragmatic approach to chronic disease management*. *13*(11), 642–649. <https://doi.org/10.1177/1755738020950009>
- Shimokura, R. (2022). Sound Quality Factors Inducing the Autonomous Sensory Meridian Response. *Audiology Research*, *12*(5), 574–584. <https://doi.org/10.3390/AUDIOLRES12050056>
- Shumov, D. E., Arsen'ev, G. N., Sveshnikov, D. S., & Dorokhov, V. B. (2017). Comparative analysis of the effect of stimulation with a binaural beat and similar kinds of sounds on the falling asleep process: A brief note. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*, *72*(1), 33–36. <https://doi.org/10.3103/S0096392517010047>
- Shumov, D. E., Sveshnikov, D. S., Yakunina, E. B., Bakaeva, Z. V., Mankaeva, O. V., & Dorokhov, V. B. (2022). The Brain As an Adaptive Filter: Auditory Steady State Response to Sound Stimuli Containing Binaural Beats during Human Daytime Nap. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* *2022* *58:4*, *58*(4), 1193–1203. <https://doi.org/10.1134/S0022093022040226>
- Shumov, D. E., Tkachenko, O. N., Yakovenko, I. A., & Dorokhov, V. B. (2021). Auditory Steady State Response to the Music with Embedded Binaural Beats during Daytime Sleep. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*, *76*(2), 41–45. <https://doi.org/10.3103/S0096392521020061>

- Shumov, D. E., Yakovenko, I. A., Dorokhov, V. B., Sveshnikov, D. S., Yakunina, E. B., Bakaeva, Z. V., Vinokurov, A. V., & Putilov, A. A. (2021). Napping between scylla and charybdis of N1 and N3: latency to N2 in a brief afternoon nap can be reduced by binaural beating. *Biological Rhythm Research*, *52*(2), 227–236. <https://doi.org/10.1080/09291016.2019.1587839>
- Simor, P., van der Wijk, G., Nobili, L., & Peigneux, P. (2020). The microstructure of REM sleep: Why phasic and tonic? *Sleep Medicine Reviews*, *52*, 101305. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2020.101305>
- Steele, T. A., St Louis, E. K., Videnovic, A., & Auger, R. R. (2021). Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. In *Neurotherapeutics* (Vol. 18, Issue 1, pp. 53–74). <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01031-8>
- Steiger, A., & Pawlowski, M. (2019). Depression and Sleep. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 607, *20*(3), 607. <https://doi.org/10.3390/IJMS20030607>
- Stetter, F., & Kupper, S. (2002). Autogenic training: A meta-analysis of clinical outcome studies. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, *27*(1), 45–98. <https://doi.org/10.1023/A:1014576505223/METRICS>
- Taha Bilge, M., Gosai, A. K., & Widge, A. S. (2018). Deep Brain Stimulation in Psychiatry: Mechanisms, Models, and Next-Generation Therapies. *Psychiatric Clinics of North America*, *41*(3), 373–383. <https://doi.org/10.1016/J.PSC.2018.04.003>
- Tarocco, A., Caroccia, N., Morciano, G., Wieckowski, M. R., Ancora, G., Garani, G., & Pinton, P. (2019). Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death & Disease* 2019 10:4, *10*(4), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1556-7>
- Tausk, F., Elenkov, I., & Moynihan, J. (2008). Psychoneuroimmunology. *Dermatologic Therapy*, *21*(1), 22–31. <https://doi.org/10.1111/J.1529-8019.2008.00166.X>
- Thibodeau, R., Jorgensen, R. S., & Kim, S. (2006). Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: A meta-analytic review. *Journal of Abnormal Psychology*, *115*(4), 715–729. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.4.715>
- Tholen, K., Meier, M., Kloor, J., & Friedman, N. (2021). Persistent OSA in obese children: does body position matter? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *17*(2), 227–232. <https://doi.org/10.5664/JCSM.8902>
- Thoma, L., Koller-Schlaud, K., Gaudlitz, K., Tänzer, N., Gallinat, J., Kathmann, N., Ströhle, A., Rentzsch, J., & Plag, J. (2021). Fronto-lateral alpha power asymmetry in panic disorder. *International Journal of Psychophysiology : Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *167*, 69–76. <https://doi.org/10.1016/J.IJPSYCHO.2021.06.015>

- Thomas, B. H., Ciliska, D., Dobbins, M., & Micucci, S. (2004). A Process for Systematically Reviewing the Literature: Providing the Research Evidence for Public Health Nursing Interventions. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 1(3), 176–184. <https://doi.org/10.1111/J.1524-475X.2004.04006.X>
- Thorpy, M. (2017). International classification of sleep disorders. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects: Fourth Edition*, 475–484. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6578-6_27/TABLES/3
- Thut, G., Bergmann, T. O., Fröhlich, F., Soekadar, S. R., Brittain, J. S., Valero-Cabré, A., Sack, A. T., Miniussi, C., Antal, A., Siebner, H. R., Ziemann, U., & Herrmann, C. S. (2017). Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: A position paper. *Clinical Neurophysiology*, 128(5), 843–857. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2017.01.003>
- Tolin, D. F., Davies, C. D., Moskow, D. M., & Hofmann, S. G. (2020). Biofeedback and Neurofeedback for Anxiety Disorders: A Quantitative and Qualitative Systematic Review. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1191, 265–289. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_16
- Trivedi, G. Y., & Saboo, B. (2019). A Comparative Study of the Impact of Himalayan Singing Bowls and Supine Silence on Stress Index and Heart Rate Variability. *Journal of Behavior Therapy and Mental Health*, 2(1), 40–50. <https://doi.org/10.14302/ISSN.2474-9273.JBTM-19-3027>
- Tubbs, A. S., Khader, W., Fernandez, F., & Grandner, M. A. (2020). The common denominators of sleep, obesity, and psychopathology. *Current Opinion in Psychology*, 34, 84–88. <https://doi.org/10.1016/J.COPSYC.2019.11.003>
- Turner, A. I., Smyth, N., Hall, S. J., Torres, S. J., Hussein, M., Jayasinghe, S. U., Ball, K., & Clow, A. J. (2020). Psychological stress reactivity and future health and disease outcomes: A systematic review of prospective evidence. *Psychoneuroendocrinology*, 114, 104599. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2020.104599>
- Ulloa, J. L. (2022). The Control of Movements via Motor Gamma Oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2021.787157/FULL>
- Van der Maren, S., Moderie, C., Duclos, C., Paquet, J., Daneault, V., & Dumont, M. (2018). Daily Profiles of Light Exposure and Evening Use of Light-emitting Devices in Young Adults Complaining of a Delayed Sleep Schedule. *Journal of Biological Rhythms*, 33(2), 192–202. <https://doi.org/10.1177/0748730418757007>
- Vanhollebeke, G., de Smet, S., de Raedt, R., Baeken, C., van Mierlo, P., & Vanderhasselt, M. A. (2022). The neural correlates of psychosocial stress: A systematic review and meta-analysis of spectral analysis EEG studies. *Neurobiology of Stress*, 18, 100452. <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2022.100452>

- Veldema, J., & Gharabaghi, A. (2022). Non-invasive brain stimulation for improving gait, balance, and lower limbs motor function in stroke. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12984-022-01062-Y>
- Vergeer, I. (2019). Trends in Yoga, Tai Chi, and Qigong Use: Differentiations Between Practices and the Need for Dialogue and Diffusion. *American Journal of Public Health*, 109(5), 662. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305042>
- Viswanathan, V., Bharadwaj, H. M., & Shinn-Cunningham, B. G. (2019). Electroencephalographic Signatures of the Neural Representation of Speech during Selective Attention. *ENeuro*, 6(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0057-19.2019>
- Vodovotz, Y., Barnard, N., Hu, F. B., Jakicic, J., Lianov, L., Loveland, D., Buysse, D., Szigethy, E., Finkel, T., Sowa, G., Verschure, P., Williams, K., Sanchez, E., Dysinger, W., Maizes, V., Junker, C., Phillips, E., Katz, D., Drant, S., ... Parkinson, M. D. (2020). Prioritized Research for the Prevention, Treatment, and Reversal of Chronic Disease: Recommendations From the Lifestyle Medicine Research Summit. *Frontiers in Medicine*, 7, 959. <https://doi.org/10.3389/FMED.2020.585744/BIBTEX>
- Wahbeh, H., Calabrese, C., & Zwickey, H. (2007). Binaural beat technology in humans: A pilot study to assess psychologic and physiologic effects. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13(1), 25–32. <https://doi.org/10.1089/acm.2006.6196>
- Wang, F., & Boros, S. (2021). The effect of physical activity on sleep quality: a systematic review. *European Journal of Physiotherapy*, 23(1), 11–18. <https://doi.org/10.1080/21679169.2019.1623314>
- Warttig, S. L., Forshaw, M. J., South, J., & White, A. K. (2013). New, normative, English-sample data for the Short Form Perceived Stress Scale (PSS-4). *Journal of Health Psychology*, 18(12), 1617–1628. <https://doi.org/10.1177/1359105313508346>
- Wascher, E., Reiser, J., Rinkenauer, G., Larrá, M., Dreger, F. A., Schneider, D., Karthaus, M., Getzmann, S., Gutberlet, M., & Arnau, S. (2021). Neuroergonomics on the Go: An Evaluation of the Potential of Mobile EEG for Workplace Assessment and Design: <https://doi.org/10.1177/00187208211007707>, 00(0), 1–21. <https://doi.org/10.1177/00187208211007707>
- Wilson, M., & Cook, P. F. (2016). Rhythmic entrainment: Why humans want to, fireflies can't help it, pet birds try, and sea lions have to be bribed. *Psychonomic Bulletin & Review*, 23(6), 1647–1659. <https://doi.org/10.3758/S13423-016-1013-X>
- World Health Organization. (2018). *Environmental noise guidelines for the European region*. World Health Organization. Regional Office for Europe.

- Xie, Z., Chen, F., Li, W. A., Geng, X., Li, C., Meng, X., Feng, Y., Liu, W., & Yu, F. (2017). A review of sleep disorders and melatonin. In *Neurological Research* (Vol. 39, Issue 6, pp. 559–565). Neurol Res. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>
- Yakubov, B., Das, S., Zomorodi, R., Blumberger, D. M., Enticott, P. G., Kirkovski, M., Rajji, T. K., & Desarkar, P. (2022). Cross-frequency coupling in psychiatric disorders: A systematic review. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 138). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104690>
- Yi, J.-H., Kim, K.-B., Kim, Y.-J., Kim, J.-S., Kim, H.-S., Choi, M.-H., & Chung, S.-C. (2022). A Comparison of the Effects of Binaural Beats of Audible and Inaudible Frequencies on Brainwaves. *Applied Sciences (Switzerland)*, 12(24). <https://doi.org/10.3390/app122413004>
- Zaccaro, A., Piarulli, A., Laurino, M., Garbella, E., Menicucci, D., Neri, B., & Gemignani, A. (2018). How Breath-Control Can Change Your Life: A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Slow Breathing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2018.00353/FULL>
- Zangani, C., Casetta, C., Saunders, A. S., Donati, F., Maggioni, E., & D'Agostino, A. (2020). Sleep abnormalities across different clinical stages of Bipolar Disorder: A review of EEG studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 247–257. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2020.07.031>
- Zeitlhofer, J., Schmeiser-Rieder, A., Tribl, G., Rosenberger, A., Bolitschek, J., Kapfhammer, G., Saletu, B., Katschnig, H., Holzinger, B., Popovic, R., & Kunze, M. (2000). Sleep and quality of life in the Austrian population. *Acta Neurologica Scandinavica*, 102(4), 249–257. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0404.2000.102004249.X>
- Zhao, W., van Someren, E. J. W., Li, C., Chen, X., Gui, W., Tian, Y., Liu, Y., & Lei, X. (2021). EEG spectral analysis in insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis. In *Sleep Medicine Reviews* (Vol. 59). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101457>
- Zope, S. A., & Zope, R. A. (2013). Sudarshan kriya yoga: Breathing for health. *International Journal of Yoga*, 6(1), 4. <https://doi.org/10.4103/0973-6131.105935>