

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Studijní program: Psychologie
Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Antonín Šebela

Spánkové koreláty časného rizika bipolární afektivní poruchy u dětí a adolescentů

Sleep correlates of early risk of bipolar disorder in children and adolescents

Disertační práce

Školitel: MUDr. Michal Goetz, PhD.

Konzultant: MUDr. Tomáš Novák, PhD.

Praha, 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 10.5.2019

MUDr. ANTONÍN ŠEBELA

Podpis

Identifikační záznam

ŠEBELA, Antonín. *Spánkové koreláty časného rizika bipolární afektivní poruchy u dětí a adolescentů. [Sleep correlates of early risk of bipolar disorder in children and adolescents]*. Praha, 2019. 109 stran, 2 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika; Národní ústav duševního zdraví, Klecany. MUDr. Michal Goetz, Ph.D.; MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.

Poděkování

Děkuji mému školiteli panu MUDr. Michalu Goetzovi, Ph.D. za jeho vedení v rámci postgraduálního studia. Děkuji mému školiteli konzultantovi MUDr. Tomáši Novákovi, Ph.D. za jeho soustavné předávání statistických znalostí a dovedností. Děkuji také rodinám, které byly ochotny na výzkumu spolupracovat, a tak umožnily jeho provedení.

Vypracování disertační práce bylo podpořeno projekty AZV č. 17-32478A, dále projekty LO1611 a GAUK č. 476417.

Abstrakt:

Úvod: Nálezy narušeného spánku a cirkadiánních rytmů byly opakovaně replikovány u dospělých i u dětí s bipolární poruchou (BP) a jsou proto považovány za jádrové příznaky BP. I přesto, že jsou narušená cirkadiánní rytmicita a spánek uváděny v různých heuristických modelech vývoje BP, nebyly zatím jako biomarkery v populaci v riziku dostatečně validovány. Proto jsme provedli: **a)** Explorativní studii spánku a cirkadiánního rytmu klid-aktivita u potomků BP rodičů; **b)** Navazující studii spánku a cirkadiánního rytmu u dětí a adolescentů BP rodičů, u kterých nebyla přítomná psychopatologie, s výjimkou deprese a úzkostných poruch.

Metody: a) 14 dnů aktigrafického měření a subjektivní škály (dotazník dle Chervina, Dotazník ranních a večerních typů – verze pro děti, MEQ a spánková škála dotazníku General Behavior Inventory, GBISS) k testování chronotypu a kvality spánku, psychiatrické vyšetření k určení psychopatologie.

b) Studie se stanovenými hypotézami dle výsledků studie a), užívající ≥ 14 dní aktigrafického měření s pokročilejšími technikami k určení chronotypu, sociálního jet lagu a spánkové makrostruktury, psychiatrické vyšetření a subjektivní psychometrické škály k určení plného psychopatologického profilu.

Výsledky: a) Bylo zařazeno 42 potomků v riziku a 42 kontrol srovnatelných věkem a pohlavím. U skupiny v riziku byla signifikantně vyšší prevalence symptomů narušeného spánku (bolest hlavy po probuzení 17.9% vs. 2.4%, $p = 0.03$; ospalost přes den 38.5% vs. 10.0%, $p = 0.004$; znatelná únava po probuzení 43.6% vs. 15.0%, $p = 0.007$ a noční můry 21.6% vs. 2.4%, $p = 0.01$), avšak po započtení vlivu psychopatologie rozdíly nebyly statisticky významné. Skupina v riziku měla vyšší skóry v GBISS (rodičovská verze, $p < 0,001$; sebehodnotící, $p = 0,07$) a večerní cirkadiánní preferenci ($p = 0,048$) než kontroly. Dle aktigrafického vyšetření měly děti a adolescenti v riziku delší latenci spánku ($p = 0,048$), ostatní parametry nebyly signifikantně rozdílné.

b) Bylo zařazeno 43 dětí a adolescentů v riziku (21 dívek; $11,0 \pm 3,2$ let) a 42 kontrol (17 dívek; $11,1 \pm 3,4$ let), nelišících se věkem ($p = 0,7$), pohlavím ($p = 0,4$) a přítomností duševních poruch (deprese, $p = 0,5$; úzkosti, $p = 0,6$). Potomci v riziku měli kratší spánek o víkendu ($p = 0,007$; Cohenovo $d = 0,56$), menší prodloužení doby v posteli mezi školními a volnými dny ($p = 0,046$; $d = 0,41$) a menší sociální jet lag ($p = 0,04$; $d = 0,5$) než kontroly. Další rozdíly byly nalezeny v separátní analýze podskupin (děti v riziku vs. kontroly; adolescenti v riziku vs. kontroly). Většina spánkových proměnných byla signifikantně asociována s věkem, ale ne se subsyndromálními příznaky. Cirkadiánního rytmus klid-aktivita nebyl u potomků v riziku v porovnání s kontrolami signifikantně narušen. V chronotypu nebyl mezi skupinami nalezen signifikantní rozdíl. Překryv studijních souborů mezi studii činil 37% u potomků v riziku ($n = 16$) a 52% pro kontroly ($n = 22$).

Závěr: Přítomnost psychopatologie u potomků v riziku bipolární poruchy negativně ovlivňuje jejich spánek. Děti a adolescenti v riziku bipolární poruchy, u kterých není přítomna psychopatologie, vykazují přímé i nepřímé znaky snížené potřeby spánku a horší kvality spánku, které jsou asociované s věkem. Tyto nálezy naznačují, že by tyto spánkové charakteristiky mohly představovat endofenotyp bipolární poruchy.

Klíčová slova: bipolární porucha, děti, adolescenti, v riziku, spánek, cirkadiánní rytmus, trait marker

Abstract:

Background: Reports of subjective sleep impairments have been replicated in adults with bipolar disorder (BD) and young BD patients. Furthermore, circadian rhythm alterations are a core feature of BD. Despite the impairment in circadian rhythms and altered sleep included in various heuristic developmental models of BD, thus far, biomarkers in population at risk for BD have not been sufficiently objectively validated.

Thus, we conducted: **a)** Explorative study of sleep and rest-activity circadian rhythm among offspring of BD parents. **b)** Study of sleep and rest-activity circadian rhythm among offspring of BD parents without the presence of psychopathology (except depression and anxiety disorders) based on our exploratory findings.

Methods: **a)** 14 days of actigraphic assessment and subjective scales (Pediatric Sleep Questionnaire, PSQ; the Morningness/Eveningness Questionnaire, MEQ; and The General Behavior Inventory Sleep Subscale, GBISS) to assess circadian preference, and to identify sleep impairment symptoms. Psychopathology was assessed using psychiatric interview.

b) \geq 14 days of actigraphic assessment with advanced methods to assess the chronotype, social jet lag and sleep macrostructure, psychiatric interview and subjective psychometric scales to assess the full psychopathology profile.

Results: **a)** We investigated 42 offspring of bipolar parents and 42 sex and age matched controls. Prevalence of sleep disturbance symptoms was higher among OB than controls (headache after waking up, 17.9% vs. 2.4%, $p=0.03$; excessive daytime sleepiness, 38.5% vs. 10.0%, $p=0.004$; apparent tiredness at wake-up times, 43.6% vs. 15.0%, $p=0.007$ and nightmares, 21.6% vs. 2.4%, $p=0.01$), but the differences between groups were not significant after adjusting for current psychopathology. OB had higher GBISS total score (parental version, $p < 0.001$; self-assessment, $p=0.07$) than the controls. OB had higher preference for eveningness than the controls ($p=0.047$). According to the actigraphy, OB had longer sleep onset latency ($p=0.048$) than the controls.

b) We investigated sample of child and adolescent OB ($n=43$; 21 females; 11.0 ± 3.2 years) and controls ($n=42$; 17 females; 11.1 ± 3.4 years) comparable in sex ($p=0.4$), age ($p=0.7$), and presence of current mood ($p=0.5$) and anxiety ($p=0.6$) disorders. The OB had shorter sleep time on free days ($p=0.007$; effect size, Cohen's $d=0.56$), lower sleep efficiency on free days ($p=0.01$; $d=0.47$), lower prolongation of time in bed on free days ($p=0.046$; $d=0.41$), and lower social jet lag ($p=0.04$; $d=0.5$) than the controls. Other differences were found in the subgroup analysis (child OB vs controls; adolescent OB vs controls). A significant association with age, but not with the subsyndromal psychopathology, was found in majority of sleep variables. No significant differences were found in circadian rest-activity rhythm and chronotype. Between study sample overlap was 37% for OB ($n=16$) and 52% for controls ($n=22$).

Conclusion: Presence of psychopathology negatively impacts sleep of children and adolescents at risk for BD. The decreased physiological catch-up sleep on free days in the unaffected OB, which may indicate a decreased need for sleep in this population and poor sleep quality may represent an endophenotype of BD.

Key words: bipolar disorder, offspring, at risk, circadian rhythm, sleep, trait marker

Obsah

ÚVOD	9
Historie bipolární afektivní poruchy	9
Diagnostická kritéria	21
Kritéria dle MKN	22
Kritéria dle DSM	26
Rozdíly mezi MKN-10 a DSM-5	29
Etiologie bipolární poruchy	31
Biologické faktory	31
Environmentální faktory	37
Vývojová trajektorie bipolární poruchy	38
Spánek a jeho cyklus u bipolární poruchy	41
Nálezy u pacientů s bipolární poruchou	43
Nálezy u dětí bipolárních rodičů	46
STUDIE A	49
CÍLE A VÝZKUMNÉ HYPOTÉZY	49
METODA	49
Výzkumný soubor	49
Nástroje	50
Statistická analýza	52
VÝSLEDKY	53
Demografické proměnné a současný psychopatologický profil	53
Spánkové dotazníky	55
Aktigrafie	56
DISKUZE	58
ZÁVĚR	61
STUDIE B	62
CÍLE A VÝZKUMNÉ HYPOTÉZY	62
METODA	63
Výzkumný soubor	63
Nástroje	63
Studijní vizity	67
Statistická analýza	67
VÝSLEDKY	68
Demografické a klinické charakteristiky	68

Cirkadiánní rytmus klid-aktivita.....	69
Chronotyp, sociální jet lag a spánkový dluh	70
Spánková makrostruktura	71
Korelace mezi subjektivním a objektivním měřením	74
DISKUZE	74
Cirkadiánní rytmus klid-aktivita, chronotyp a sociální jet lag.....	75
Spánková makrostruktura	77
ZÁVĚR	80
DALŠÍ PUBLIKACE SE VZTAHEM K TÉMATU DISERTAČNÍ PRÁCE	81
Publikace s impakt faktorem	81
Kapitola v monografii	83
Publikace bez impakt faktoru	83
POUŽITÁ LITERATURA.....	85
SEZNAM PŘÍLOH	99
1. Přístrojová dokumentace aktigrafického přístroje MotionWatch8	99
2. Studie A – publikace in extenzo.....	101

ÚVOD

Bipolární afektivní porucha je závažné celoživotní duševní onemocnění, které je charakterizované střídáním deprese, mánie a euthymie (Grande et al., 2016). Celoživotní prevalence bipolární poruchy je 1 – 1,5 % (Clemente et al., 2015). U pacientů s bipolární afektivní poruchou je významně narušeno pracovní-sociální fungování a snížená kvalita života v porovnání s obecnou populací (Alonso et al., 2011). Bipolární porucha je asociována s předčasnou mortalitou, jak z důvodu dokonané sebevraždy, tak z důvodu jiných komorbidních onemocnění, jako jsou onemocnění srdce a diabetes (Hayes et al., 2015; Crump et al., 2013).

Historie bipolární afektivní poruchy

První popis stavů dnes známých jako deprese a mánie lze nalézt v literatuře starého Řecka. Již Hippokrates (žil cca 460–370 př. n. l.) ve svém spisu *O svaté nemoci* popisuje klinický obraz stavů, které nazývá melancholií a mánií (Marneros, 2009). Pojem mánie se nejspíš poprvé objevuje v 1. století našeho letopočtu ve spise *De causis et signis acutorum morborum* od Aretaea z Kapadocie (žil cca 30–60 n. l.), který navíc popisuje i střídání melancholie a mánie u jednoho pacienta v rámci jeho života (Angst, Marneros, 2001). O 18 století později byla v Praze vydána monografie Eduarda Pohla, který uvádí závěry klinických pozorování nemocných s melancholií léčených v Ústavu pro choromyslné v Praze, s přesným popisem psychopatologie doprovázející přechod melancholie do mánie (Pohl, 1852). Avšak prvním lékařem, který popsal stav, kdy se u pacienta kontinuálně střídá melancholická a manická fáze s fází remise v rámci jedné klinické jednotky, byl francouzský psychiatr Jean-Pierre Falret. Závěrem jeho dlouholetých klinických pozorování byla stať definující koncept *'folie circulaire'*, jedná

se o jeden z prvních akademických textů, v němž se vyskytuje psychopatologický obraz bipolární afektivní poruchy (Falret, 1854).

V následujících desetiletích se koncept *'folie circulaire'* rozšířil do německy mluvících zemí a odtud dále do světa. Hlavním obhájcem této diagnózy v akademické obci byl Karl Kahlbaum. Jeho stať *'Über cyclisches Irresein'* vedla k jednoznačnému ustanovení diagnózy cyklického šílenství v psychiatrii druhé poloviny 19. století (Kahlbaum, 1884). Kahlbaum také ve svém díle naznačil, že v jeho době převládající unitární koncept psychiatrických onemocnění by mohl být milný (Angst, 2002).

Fundamentálním činem, který posunul porozumění, diagnostiku a péči o pacienty s cyklickou poruchou nálady byla Kraepelinova dichotomizace původního unitárního konceptu psychózy na dvě odlišné formy, *dementia praecox* a maniodepresivní psychózu (Kraepelin, 1899a). Emil Kraepelin v této době také publikuje stať o melancholii, kterou zařazuje do maniodepresivních psychóz a její necyklující formy nepředpokládá (Kraepelin, 1899b). Avšak již Kraepelinovi současníci, např. Carl Wernicke, kritizovali jím zavedenou eliminaci difference čistě melancholické a cyklické formy deprese (Lange, 1896; Wernicke, 1906). Wernickeho práci v oblasti studia poruch nálady rozvedl jeho žák Karl Kleist, který jako první uvádí na akademickou půdu označení unipolární a bipolární cyklická psychóza (Kleist, 1926). Wernickeho a Kleistovu práci dovršil ve své koncepci endogenních psychóz, odlišující unipolární melancholii, čistou depresi, maniodepresivní poruchu, cykloidní psychózy a schizofrenii Karl Leonhard (Leonhard, 1957). Práce této skupiny kritiků Kraepelinova pojetí maniodepresivní psychózy však nebyla dlouho uznávána v anglo-amerických

vědeckých kruzích, a proto rozdělení na unipolární a bipolární afektivní poruchy muselo čekat na svoje znovuobjevení.

V roce 1966 byly v Evropě publikovány dvě na sobě nezávislé klinické observační studie pacientů s maniodepresivní psychózou, které uváděly nosologické rozdíly mezi unipolárním a bipolárním afektivním onemocněním (Angst, 1966; Perris, 1966). Pro celosvětovou psychiatrii byl znovu objeven koncept unipolárních a bipolárních afektivních poruch, navrhovaný Wernickeho psychiatrickou školou již o půl století dříve. O rok později byla obdobná studie publikována i v USA (Winokur, Clayton, 1967).

Dalším důležitým aspektem ve vývoji chápání bipolární afektivní poruchy bylo popsání více podtypů tohoto onemocnění a ustanovení tzv. bipolárního spektra. Ewald Hecker zavádí pojem cyklothymie, kterým popisuje periodické střídání stavů deprese a exaltace (Hecker, 1877). Jeho práci rozvádí Karl Kahlbaum a popisuje cyklothymii jako nejméně závažnou formu maniodeprese, což bylo akceptováno i Emilem Kraepelinem (Kraepelin, 1899a). Ernst Kretschmer ve svém díle *‘Körperbau und Charakter’* definuje cyklothymii jako charakteristiku temperamentu, a ne jako duševní onemocnění jako takové (Kretschmer 1921–1952). Na druhou stranu, Kurt Schneider definoval a užíval ve svých učebnicích psychopatologie pojem cyklothymie jako synonymum pro maniodepresi a cyklothymní temperament neuznával jako vědecký (Schneider, 1950-1992). Dichotomie cyklothymie tak přetrvává do dnes (Perugi, 2017).

Počátky subtypizace mánie sahají až k Hippokratovi, který poprvé použil pojem hypománie a jehož klinická pozorování replikoval a popsal Emanuel Mendel (Mendel,

1881). Většímu klinickému zájmu a uznání ve vědecké obci se však hypománii dostalo až o století později. Skupina kolem Davida Dunnera popsala, při své snaze replikovat práci Angsta a Perrise (Angst, 1966; Perris, 1966), že existuje skupina pacientů, které jejich klinickým obrazem nelze zahrnout do unipolární ani bipolární skupiny pacientů (Ban, 2001). První prezentace popisu bipolární afektivní poruchy I (mánie) a II (hypománie) proběhla na konferenci Americké psychiatrické asociace v roce 1970 (Dunner, 1970). David Dunner sám uvádí, že publikace jejich nálezů trvala 6 let, protože jejich manuskript byl vždy odmítnut. Psychiatrická věda té doby teprve začala uznávat odlišení bipolární afektivní poruchy od unipolární deprese a na subtypizaci bipolární poruchy tak nebyla připravena (Ban, 2001). V roce 1976 tak vyšel první vědecký článek definující bipolární afektivní poruchu I a II (Dunner et al., 1976). Typologii bipolárních pacientů, založenou na 15 let trvajícím klinickém pozorování pacientů s bipolární poruchou, publikoval v roce 1978 i Jules Angst (Angst, 1978). Angst klasifikoval pacienty na typ "MD", kdy se u pacienta vyskytovaly epizody mánie a deprese, které vždy vyžadovaly hospitalizaci, tento typ bipolární poruchy označil jako typ nukleární. Typ "Md", pacienti v průběhu života zažili více epizod mánie, kvůli kterým byli hospitalizováni, depresivní fáze se u nich nevyskytovaly, či se jednalo o deprese mírné, zvládnutelné v ambulantní péči. Tento typ byl označen za predominantně manický. U posledního typu, "mD", se u pacientů nejčastěji projevovaly těžké depresivní fáze, léčené za hospitalizace, a hypománie. Tito pacienti byli klasifikováni jako bipolární, predominantně depresivní. Ke konci 80. let minulého století zavedl Hagop Akiskal do literatury pojem bipolární spektrum (Akiskal et al., 1979). V následujících 20 letech Akiskal rozvádí své pečlivé klinické pozorování, a svůj koncept širokého bipolárního spektra publikuje v roce 1999 (Akiskal, Pinto, 1999).

Bipolární poruchu I typu definuje Akiskal stejně jako dříve Dunner. Pacienti s tímto typem onemocnění mají často explozivní mánie až s výskytem psychotických fenoménů, pozitivní rodinou anamnézou a odpovídají na stabilizační terapii lithiem.

Bipolární afektivní poruchu I½ ilustruje Akiskal kazuistikou muže s pozitivní rodinou anamnézou bipolární afektivní poruchy s dokonaným suicidiem, opakovanými depresivními fázemi, které vyžadovaly hospitalizaci, jednou pěti měsíční fází hypománie, která jej neomezovala v práci a iritabilním temperamentem. Deprese u tohoto muže neodpovídaly na antidepresiva, ale byly léčitelné lithiem.

Typ II se vyznačuje, obdobně jako u typologie zavedené Davidem Dunnerem, středně těžkými až těžkými fázemi deprese s hospitalizací a hypomániami trvajícimi minimálně 4 dny, které nepřinášejí narušení každodenního života. Typ II uvádí Akiskal kazuistikou ženy bez pozitivní rodinné anamnézy, opakovanými fázemi deprese, které byly doprovázeny hypersomnií a délkou trvání od 14 dní do 4 měsíců. Pacientka byla pro depresi dvakrát hospitalizovaná. Mimo depresivní fáze byla pacientka úspěšnou spisovatelkou. Několikrát do roka zažívala epizody snížené potřeby spánku, zvýšeného libida a sebevědomí. Tyto hypomanické epizody trvaly pár dní až týden, někdy se objevily na konci deprese, často však po noci, kdy málo spala.

Bipolární poruchu II½ nazývá Akiskal cyklothymními depresemi. U těchto pacientů se vyskytují 1-3 dny trvajících hypománie a "minideprese", na tento bazální stav nasedají epizody rekurentní velké deprese. Autor uvádí, že většina těchto bipolárních poruch II½ typu je diagnostikována jako hraniční porucha osobnosti, a ilustruje její následující kazuistikou. 24letá žena s labilními emocemi již od menarché. Pacientka popisuje, že jeden den je vysoko jak papírový drak a druhý den nedokáže vylézt z

postele. Její nálada se mění během několika dní, někdy i během dne. Dokončila však střední školu a pracovala jako recepční. V 18 letech se u ní začaly objevovat dvakrát do roka protrahované epizody deprese, buď s hypersomnií a přejídáním, nebo s podrážděností a zpomalením psychomotorického tempa. Antidepresiva, která dostávala, nezabírala. Po nasazení fluoxetinu se po třech týdnech najednou cítila, že uběhne 200 mil za hodinu, dokáže vystoupat na horu, spala s více muži za jeden den. Celá tato epizoda trvala dva týdny. Později pacientka často měnila státy, ve kterých žila, protože ji lidé ve městě přestali bavit. Byla hospitalizovaná na psychiatrii pro bulimii a sebepoškozování. V minulosti užívala pervitin. Její matka byla čtyřikrát rozvedená, sestra její matky se léčila s bipolární poruchou. Její otec byl alkoholik. Sama sebe popisuje jako hraniční, neužívá žádné psychofarmaka, ale podstupuje psychoterapeutickou léčbu.

Tato kazuistika nastiňuje blízkost emoční lability, bipolární poruchy II, atypické depresivní fáze a hraniční poruchy osobnosti v konceptu měkkého bipolárního spektra. Existenci této kategorie argumentuje Akiskal s kolegy později tím, že podrobné vyšetření a rozvaha nad diagnózou hraniční poruchy osobnosti či širšího bipolárního spektra, může ochránit pacienta od farmakogenně vyvolané hypo/mánie či rychlého cyklování, přičemž uvádí, že cyklothymní temperament je často spojnicí mezi výše uvedenými diagnózami v jejich širším pojetí (Perugi et al., 2011).

Hypománie vyvolaná antidepresivy je Akiskalem označována jako bipolární porucha III. Pacienti patřící do této části spektra mají často pozitivní rodinou anamnézu pro bipolární poruchu a dysthymii, hypomanické epizody se u nich, krom ojedinelých spontánních, objevují s nasazením antidepresiv. Typ III Akiskal popisuje na

kazuistice 47 leté, vdané ženy, která je celoživotně pesimistická, bez zaujetí životem. Pracuje jako učitelka a v práci je úspěšná. Její stav se začal horšit poté, co její jediná dcera opustila společnou domácnost. Postupně se rozvíjející deprese pacientku přivedla k pokusu o suicidium aspirinem, klinickou zvláštností pacientčina stavu, byl výskyt urychleného myšlení v rámci depresivní epizody. Během léčby na psychiatrickém lůžku její stav neodpovídal na klasická antidepressiva, po nasazení inhibitoru monoaminoxidázy tranlylcyprominu, se u pacientky objevila čtyřdenní hypomanická epizoda s euforií. Po jejím skončení se pacientka opět propadla do deprese, s kterou se neúspěšně ambulantně léčila po dobu dalších 4 let. Později se ukázalo, že u pacientky byla pozitivní rodinná anamnéza bipolární poruchy I typu a byla úspěšně léčena valproátem.

Pacienti, u nichž se epizody vzrušení, zrychleného myšlení a euforie vyskytují v souvislosti s užíváním alkoholu či jiných návykových látek řadí Akiskal do skupiny III½, nazvaným bipolární porucha maskovaná, či odmaskovaná užíváním stimulantů. U těchto pacientů není jasné, zda by se stejná epizoda excitace objevila i bez užití psychoaktivní látky. Pacienti však při monoterapii antidepressivy, stejně jako u předešlých subtypů, nedosahují zlepšení. Subtyp III½ je ilustrován kazuistikou 29leté ženy, která pracuje jako novinářka na volné noze. Dlouhodobě užívá kokain a amfetamin, aby si udržela svoji dobrou náladu a výkonost. Drogy užívá již tak dlouho, že nebylo schopné odlišit, zda její nadnesená nálada byla přítomna i bez abusu stimulantů. K vyšetření na specializovanou kliniku pro poruchy nálady se dostala po dobrovolné odvykací léčbě, kdy ji referoval ošetřující lékař pro zjištěnou pozitivní anamnézu bipolární poruchy I typu. Její nálada se po vysazení stimulantů postupně horšila a popisovala nepříjemné zpomalení myšlenek, panické ataky, smutek a masivní

přibývání na váze a agitaci v nočních hodinách, která jí narušovala spánek. V ambulantní péči jí byla předepsána různá antidepresiva, která však stav nezlepšovala, spíše naopak. Pacientka byla více podrážděná a rozrušená zvýšeným myšlenkovým proudem vedoucím k častějším panikám. Akiskal uvádí, že její stav se normalizoval po nasazení stabilizátoru nálady do medikace.

Posledním subtypem bipolární poruchy v konceptu tzv. „měkkého“ bipolárního spektra je typ IV, Akiskalem označený za hyperthymní deprese. Pacienti pařící do této skupiny jsou jedinci s hyperthymním temperamentem, u kterých se vyvine depresivní fáze. Typicky se jedná o muže, diagnostikované kolem 50 roku věku, kteří díky svému „tahu na bránu“, vysoké míře bazální energie, dobrými interpersonálními dovednostmi a vysokým ambicím dosáhli úspěchu a poté se u nich rozvinula depresivní epizoda. Akiskal podkládá existenci tohoto subtypu dvěma kazuistikami, kde u každého muže se dostavil efekt antidepresiv až při kombinaci se stabilizátorem nálady.

Hlavní efekt zavedení širokého bipolárního spektra spatřuje Hagop Akiskal v odhalení tzv. pseudo-unipolárních pacientů, u kterých by mohlo dojít při monoterapii antidepresivem ke zhoršení jejich stavu. Hlavním diagnostickým vodítkem, naznačující potenciální bipolaritu, je dle autora pozitivní rodinná anamnéza. Širší bipolární spektrum tak zahrnuje klinické stavy, pro které je hlavním etiologickým pojítkem emoční dysregulace (Akiskal, 1994).

Vývoj chápání bipolární poruchy značně ovlivnil i výzkum a vývoj diagnostických kritérií hraniční poruchy osobnosti, jejíž koncept byl prvně vytyčen v 40. letech minulého století v práci Adolfa Sterna. Stern popisuje klinicky pacienty, které potkal během psychoanalytických sezení, že se pohybují na hraně mezi

psychózou a neurózou (Stern, 1938). Koncept hraniční poruchy osobnosti se v následujících letech velmi rozšířil, ale nešel jednotnou cestou. Christopher Perry analyzoval v roce 1978 čtyři dosavadní modely a diagnostická kritéria hraniční poruchy. V úvodu své práce uvádí, že se jedná o diagnózu, která je aktuálně nejvíce užívána mezi psychiatry, avšak není pořádně definována, což dokládá to, že ze souhrnu 104 kritérií se jen jedno vyskytuje ve všech modelech a 55 se vyskytuje pouze v jednom (Perry, Klerman, 1978). Koncem osmdesátých let se koncept hraniční poruchy změnil ze subpsychotické poruchy na poruchu subafektivní (Stone, 1979).

Diagnostika hraniční poruchy byla ke konci 20. století mezi anglosaskými psychiatry velmi rozšířená. V roce 1994 uvádí Harold Kaplan a Benjamin Sadock ve své učebnici psychiatrie, že 15-25 % všech pacientů vyšetřených psychiatrem obdrží tuto diagnózu (Kaplan, 1994). Hojně studovanou otázkou v psychiatrii konce minulého století bylo, zda a jak je hraniční porucha osobnosti propojena s poruchami nálady, u obou těchto diagnóz lze totiž pozorovat částečný fenomenologický překryv (Zanarini et al., 1989). Odpovědi na tuto otázku značně polarizovaly tehdejší výzkum i klinický přístup k pacientům. Na jedné straně skupina kolem Johna Gundersona na Harvardské universitě nespojuje hraniční poruchu s poruchami nálady a řadí ji spíše k poruchám impulzivity s odlišnou strategií léčby než u poruch nálady (Gunderson et al., 1991). Na straně druhé, např. Akiskal řadí hraniční poruchu k subafektivním poruchám podobně jako cyklothymii a dysthymii (Akiskal, 1981).

Na přelomu minulého tisíciletí Akiskal popisuje hraniční poruchu osobnosti jako variantu bipolární poruchy, spadající do širšího bipolárního spektra a také navrhuje nové paradigma psychiatrie (Akiskal, 2002). Původně úzká diagnostická

kritéria bipolární poruchy, tak jak je známe z dob manio-depresivní psychózy, doznala značného rozšíření. Rekurentní unipolární deprese, závislostní problematika, poruchy příjmu potravy, deprese s časným výskytem, ty všechny byly hypotetizovány jako projevy bipolarity (Benazzi, 2002; Benazzi 2003; Perugi, 2002). Pro klasickou manio-depresivní psychózu/bipolární poruchu I typu byl navržen, po objeviteli stabilizačního efektu lithia Johnu Cadeovi, název Cadeova choroba. Širší bipolární spektrum zahrnuje bipolární poruchu II (deprese a spontánní hypománie), bipolární poruchu III (antidepresivy indukované hypománie) a bipolární poruchu IV (deregulace afektu u ultra-rychle cyklující bipolární poruchy), právě ve čtvrté skupině se bipolární porucha protíná s hraniční poruchou osobnosti (Ghaemi et al., 2002).

Výzkum životních osudů pacientů s hraniční poruchou přinesl zjištění, že pacienti s touto diagnózou, vypadávají ze systému péče, je jimi v psychiatrických klinikách a ambulancích opovrhováno, či je jim poskytována péče v menším rozsahu, i když až 10 % pacientů s hraniční poruchou dokoná suicidium (Perry, 1993; Nehls, 1997). Jednou cestou, jak změnit tento stav, bylo zavedení specializovaných klinik a léčebných programů pro pacienty s hraniční poruchou, např. Gundersonovo centrum při Harvardské universitě s programem Good Psychiatric Management (Gunderson et al., 2018). Druhou alternativou bylo předdiagnostikování hraničních pacientů na bipolární v souladu s konceptem měkkého bipolárního spektra (Akiskal, 2004). Přičemž u obou skupin onemocnění můžeme hovořit o nestabilitě afektů (emoční deregulaci), avšak u bipolární poruchy se jedná o narušení regulace nálady, tedy o jev dlouhodobý, a u hraniční poruchy o narušení regulace emocí a impulzivity (Henry et al., 2001). Jednou z hlavních příčin vzniklé diagnostické nejistoty, vedoucí k falešně pozitivním diagnózám bipolární poruchy, bylo také postupné rozšíření konceptu

měkkého bipolárního spektra mezi ambulantní psychiatry a vznik nového subtypu tzv. ultra rychle cyklující bipolární poruchy (Coryell et al., 1992).

Právě tato změna diagnostického přístupu k hraniční poruše může být jednou z příčin dramatického nárůstu prevalence bipolárních onemocnění na přelomu 20. a 21. století (Paris, 2004). Populační prevalence bipolární poruchy I typu byla v roce 1991 uváděna 1 % (Robins, Regier, 1991). Angst s kolegy uvádějí v roce 2003 populační prevalenci bipolární poruchy II typu 10,9 % a prevalenci měkkého bipolárního spektra dokonce 23,7 % (Angst et al., 2003). Na problematiku nad diagnostikování bipolární poruchy poprvé upozornil Mark Zimmerman, který popsal, že jen u 43 % procent pacientů, kteří se dostali na jejich specializovanou kliniku, byla diagnóza bipolární poruchy validována pomocí diagnostických kritérií dle DSM-IV (Zimmerman et al., 2008). Autoři diskutují jako hlavní problém nedostatečně vyšetřené příznaky mánie a hypománie, přičemž diagnózu bipolární poruchy obdrželi v centrech primární psychiatrické péče i jedinci, kteří nikdy v životě hypománii, či mánii neměli. Situace okolo bipolární poruchy v období 1990–2000 se posunula od jasně definovaného historického konceptu poruchy z dob manio-depresivní psychózy, do širokého spektra poruch s variabilní definicí (Mitchell, 2012).

Další kontroverzi, kromě postupného zjemňování diagnostických kritérií, v historii bipolární poruchy vyvolala diskuze spojená s tzv. juvenilní bipolární poruchou. Historicky, již z dob Krepelinových, byl výskyt mánie pod 10 let věku velice vzácný s výskytem <1 % (Kraepelin, 1921). Podobný výskyt byl popsán i v práci z roku 1990 (Goodwin, Jamison, 1990). Avšak s rozvojem konceptu spektra bipolární poruchy v USA, popsala Janet Wozniaková výskyt mánie u 16 % z 262 dětí mladších 12 let,

referovaných na specializovanou kliniku pro poruchy nálady. Klinicky byly tyto děti především chronicky podrážděné, se smíšenou náladou, přičemž 98 % z nich naplnilo i kritéria ADHD (Wozniak et al., 1995). Situace ohledně výskytu mánie u prepubertálních dětí se vyvinula tak, že se zainteresovaná společnost rozdělila na 2 větve. První, představovaná hlavně Josephem Biedermanem, zastávala a zastává stanovisko, že mánie v prepubertálním věku existuje, má chronický spíše než epizodický průběh, lze ji nalézt již u dětí mladších 5 let a je často komorbidní s ADHD (Biederman et al., 2004). Druhá skupina, v USA zastoupena Gabrielle Carlsonovou a Ellen Leibenluftovou, však oponuje, že klasická bipolární porucha dle konzervativních diagnostických kritérií je u prepubertálních dětí velmi vzácná, a Biedermanem zavedený pojem juvenilní bipolarita je zavádějící (Carlson, 2012). Pro stav závažné emoční deregulace u dětí, který zastánci první skupiny diagnostikují jako bipolární poruchu, navrhla skupina kolem Liebenluftové diagnostická kritéria a jasné vymezení, že tato porucha nepatří k bipolárním, ale unipolárním poruchám nálady (Liebenluft, 2011). Prevalence bipolární poruchy u dětí v USA vzrostla v období 2002-2003 v porovnání s léty 1994-1995 40krát (Moreno et al., 2007). Velkým šrámem na pověsti skupiny kolem Josepha Biedermana, který vedl k postupné převaze konzervativního pohledu na dětskou bipolaritu mimo USA, byla skutečnost, že na veřejnost vyšly informace o tom, že Joseph Biederman spolu se svými kolegy obdržel v období od 2000–2008 více než 4 miliony dolarů od farmakologických firem, přičemž tento konflikt zájmů ve svých studiích neuváděl. Tato kauza vyšla na povrch zrovna v době, kdy tato skupina testovala efektivitu kvetiapiinu v léčbě bipolární poruchy u 4-6letých dětí (Lenzer, 2008). Reflexí „epidemie“ dětské bipolarity v USA, a s ní spojenými riziky (např. dlouholeté užívání stabilizátorů nálady od dětského věku) bylo

zařazení disruptivní poruchy regulace nálady, jejíž koncept vytyčila Ellen Liebenluftová, do diagnostického manuálu DSM-5 (Dougherty, 2014).

Pohled na výskyt bipolární poruchy I typu u prepubertálních dětí je však polarizován až do dnešní doby. Konzervativní pohled (bipolární porucha I typu je před pubertou extrémně vzácná a v adolescenci vzácná) podpořen longitudinálními studii je majoritní v Evropských zemích a Kanadě. Liberální pohled (bipolární porucha I typu u dětí není vzácná a existuje i v předškolním věku) je zastáván hlavně v USA (Parry, 2019).

Bipolární porucha je onemocnění s dlouhou historií, jejíž koncept prošel v minulém století mnoha změnami. Prvním krokem bylo rozdělení manio-depresivní psychózy na poruchu bipolární a unipolární (depresi), dále následovalo rozvolnění klasických konzervativních diagnostických kritérií bipolární poruchy a vznik poruch bipolárního spektra. Do dnešní doby stále přetrvávají kontroverze ohledně dětské bipolární poruchy. V posledních letech je patrný trend návratu zpět k více konzervativnímu pojetí bipolární poruchy (bipolární porucha I a bipolární porucha II) a odklonu od bipolárního spektra (Zimmerman, 2011).

Diagnostická kritéria

Psychiatrická diagnostika se opírá o dva hlavní klasifikační systémy. Jedná se o Mezinárodní statistickou klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN) a Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch (DSM). Základ systému MKN byl položen již v roce 1893, kdy francouzský lékař Jacques Bertillon představil na kongresu Mezinárodního statistického úřadu Bertillonovu klasifikaci příčin úmrtí (World Health Organization, 2019). Aktuálně platí desátá verze (MKN-10; Ústav

zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992) a verze jedenáctá je připravena ke schválení, aby mohla být uvedena v platnost. Systém DSM je od roku 1952 pravidelně vydáván Americkou psychiatrickou asociací, aktuálně platí již jeho pátá verze (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013). Diagnostická kritéria procházela stejně jako celý koncept bipolární poruchy v historii svým vývojem.

Kritéria dle MKN

Bipolární porucha se poprvé objevuje v 6. verzi MKN, vydané v roce 1948, pod názvem maniodepresivní reakce a je řazena k psychotickým poruchám. Diagnostická jednotka byla dále dělena na typ manický, cirkulující a depresivní (World Health Organization, 1948). V roce 1955 byla publikována 7. verze MKN, kde přetrval název maniodepresivní reakce a přiřazení k psychotickým poruchám (World Health Organization, 1955). V 8. verzi MKN, vydané v roce 1965, byla bipolární porucha uváděna ve skupině afektivní psychózy, jako maniodepresivní psychóza (World Health Organization, 1965). Skupina afektivních psychóz byla zachována i v MKN-9, vydané v roce 1977. Maniodepresivní psychóza byla nově dále dělena na typ manický, depresivní a cirkulární (World Health Organization, 1977). V aktuálně platné verzi MKN-10, vydané v roce 1992 a užívané od roku 1994, byla zavedena skupina afektivních poruch. Dříve užívaný pojem maniodepresivní psychóza byl nově nahrazen pojmem bipolární afektivní porucha. Porucha je charakterizovaná dvěma nebo více fázemi při nichž je nálada a úroveň aktivity pacienta významně narušena. Tuto poruchu charakterizuje, že za určitých okolností je patrná zvýšená nálada, energie a aktivita (hypomanie anebo manie), jindy zhoršení nálady a snížení aktivity a energie (deprese) (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992).

V Tabulce 1 jsou uvedena diagnostická kritéria bipolární afektivní poruchy dle MKN-10.

TABULKA 1. Kritéria bipolární afektivní poruchy dle MKN-10

F31 Bipolární afektivní porucha

.0	Současná fáze je hypomanická	Pacient je v přítomnosti hypomanický a měl alespoň ještě jednu afektivní fázi v minulosti (hypomanickou, manickou, depresivní nebo smíšenou).
.1	Současná fáze manická bez psychotických symptomů	Nemocný je v současnosti manický, bez psychotických symptomů (jako v F30.1) a měl alespoň jednu další afektivní fázi (hypomanickou, manickou, depresivní nebo smíšenou) v minulosti.
.2	Současná fáze manická s psychotickými symptomy	Jako u F 31.1, avšak u mánie jsou přítomny psychotické příznaky.
.3	Současná fáze lehká nebo střední deprese	Nemocný je v současné době v depresi jako u depresivní epizody lehkého nebo středního stupně (F32.0 nebo F32.1) a měl v minulosti alespoň jednu dobře dokumentovanou hodnověrnou afektivní fázi hypomanickou nebo smíšenou.
.4	Současná fáze těžké deprese bez psychotických symptomů	Nemocný je v současné době depresivní jako u těžké depresivní fáze bez psychotických symptomů (F32.2) a měl v minulosti alespoň jednu hodnověrnou afektivní fázi manie, hypomanie nebo smíšenou.
.5	Současná fáze těžké deprese s psychotickými symptomy	Jako u F 31.4, avšak u deprese jsou přítomny psychotické příznaky.
.6	Současná fáze smíšená	Nemocný měl v minulosti alespoň jednu hodnověrnou fázi hypomanické, manické, depresivní nebo smíšené afektivní poruchy a v současné době má smíšenou poruchu nebo rychlou změnu manických a depresivních symptomů.
.7	V současné době v remisi	Pacient měl v minulosti alespoň jednu dobře dokumentovanou hypomanickou, manickou nebo depresivní příhodu a alespoň ještě jednu další fázi depresivní, manickou, hypomanickou nebo smíšenou, ale v současné době nemá žádnou významnou poruchu chování a rovněž ji neměl v posledních několika měsících.

Upraveno dle MKN-10; Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992.

MKN-10 uznává výskyt samostatné, jediné, epizody manie či hypomanie.

Hypomanické nebo manické fáze u osob, které měly již v minulosti jednu nebo více

afektivních fází (depresivních, hypomanických, manických, smíšených) by měly být kódovány jako bipolární afektivní poruchy (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992). V Tabulce 2 jsou uvedena diagnostická kritéria manické fáze dle MKN-10.

TABULKA 2. Kritéria manické fáze dle MKN-10

F30 Manická fáze

.0	Hypomanie	Charakterizována přetrvávajícím mírným zvýšením nálady, zvýšenou energií a zvýšenou aktivitou. Jedinec se výrazně dobře cítí a má dobrou fyzickou i psychickou výkonnost. Je patrná zvýšená sociabilita, hovornost, přehnaná familiárnost, zvýšená sexuální energie a snížená potřeba spánku. Tyto příznaky jsou často přítomny, ale ne v takovém rozsahu, že by vedly k pracovním nebo sociálním problémům. Předrážděnost, domýšlivost a neomalené chování se může objevit místo obvyklé euforické sociability. Poruchy nálady a chování nejsou provázeny halucinacemi ani bludy.
.1	Manie bez psychotických symptomů	Nálada je nadměrně zvýšená vzhledem k pacientovým poměrům a pohybuje se od lehkovážné žoviálnosti až k téměř neovladatelnému vzrušení. Euforie je doprovázena zvýšenou energií, spějící k zvýšené aktivitě, rychlému toku řeči a snížené potřebě spánku. Jedinec těžko udrží pozornost, je často roztěkaný. Sebevědomí je často přehnané s grandiózními myšlenkami a přehnanou důvěrností. Ztráta normálních sociálních zábran ústí v chování, které je zbytečně riskantní, bezstarostné nebo nepřiměřené k okolnostem a vymyká se charakteru.
.2	Manie s psychotickými symptomy	Ke klinickému obrazu popsanému pod F30.1 se přidají bludy psychotickými (obvykle megalomanické) nebo halucinace (obvykle hlasy, které hovoří přímo k pacientovi). Vzrušenost, nadměrná motorická aktivita a trysk myšlenek mohou být natolik extrémní, že subjekt není schopen normální komunikace.

Upraveno dle MKN-10; Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992.

Depresivní fáze může probíhat v lehké, střední nebo těžké formě. Nemocný má zhoršenou náladu, sníženou energii a aktivitu. Je narušen smysl pro zábavu, osobní zájmy a schopnost koncentrace. Po minimální námaze se objevuje únava. Je narušen

spánek a je zhoršená chuť k jídlu. Sebehodnocení a sebedůvěra jsou zhoršeny, pocity viny a beznaděje jsou přítomny i u lehkých případů. Zhoršená nálada se v časovém průběhu příliš nemění, nereaguje na okolní změny. Může být provázena tzv. „somatickými“ symptomy, jako je ztráta zájmů a pocitů uspokojení. Ranní probouzení je o několik hodin dříve před obvyklou hodinou. Deprese se horší nejvíce ráno. Je zřetelná psychomotorická retardace a agitovanost. Je ztráta chuti k jídlu, hubnutí a ztráta libida. Podle počtu a tíže příznaků je možno fázi hodnotit jako mírnou, střední nebo těžkou (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992). V Tabulce 3 jsou uvedena diagnostická kritéria depresivní fáze dle MKN- 10.

TABULKA 3. Kritéria depresivní fáze dle MKN-10

F32 Depresivní fáze

.0	Lehká	Přítomny alespoň dva až tři příznaky depresivní příznaky. Nemocný je obvykle z toho deprimován, ale většinou je schopen se účastnit běžných denních aktivit.
.1	Středně těžká	Obvykle jsou přítomny čtyři a více shora zmíněné příznaky. Pacient má větší obtíže s běžnou denní činností
.2	Těžká, bez psychotických příznaků	Fáze deprese s řadou vyjádřených příznaků, které pacienta skličují, typická je ztráta sebehodnocení a pocit beznaděje a viny. Suicidální myšlenky a pokusy jsou časté a většinou jsou přítomny i „somatické“ příznaky.
.3	Těžká, s psychotickými příznaky	Fáze deprese podle popisu F32.2, ale současně s halucinacemi, bludy, psychomotorickou retardací nebo stuporem, které jsou tak těžké, že pravidelné obvyklé sociální aktivity nejsou možné; život je ohrožen možnou sebevraždou, žízněním nebo hladověním. Halucinace a bludy mohou, ale nemusí odpovídat náladě.

Upraveno dle MKN-10; Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992.

Kritéria dle DSM

Bipolární porucha byla uvedena v DSM-I, vydáno v roce 1952, jako psychotické onemocnění (American Psychiatric Association, 1952). Podobně jako v MKN-6, nesla název maniodepresivní reakce. Tato diagnostická jednotka se dále dělila na manický, depresivní a jiný typ. V druhé verzi DSM, publikované v roce 1968, byla bipolární porucha klasifikována jako afektivní porucha a nesla název manio-depresivní nemoc (American Psychiatric Association, 1968). V DSM-II bylo již zakotveno v kritériích nemoci střídání afektivních fází s fází remise. Dělení na podtypy bylo obdobné jako v MKN-9, a to manický, depresivní a cirkulární typ. V DSM-III, publikovaném v roce 1980, byly poprvé uvedeny přesné charakteristiky manické a depresivní fáze (American Psychiatric Association, 1980). Dále byla popsána fáze smíšená, která musela naplnit současně kritéria manické i depresivní fáze. Pojem maniodepresivní nemoc již nebyl nadále užíván, a byly definované dvě nové jednotky, unipolární depresivní porucha a bipolární porucha. Ve třetí verzi DSM se také poprvé objevily pojmy bipolární porucha I (manie) a bipolární porucha II (hypomanie). V revidované verzi DSM-III byly plně popsána kritéria hypomanického syndromu (American Psychiatric Association, 1987). V DSM-IV, vydané v roce 1994, byly zachovány diagnostická kritéria bipolární poruchy uvedená v DSM-III, avšak nově byla definována smíšená epizoda i její kritéria (American Psychiatric Association, 1994).

V aktuálně platné páté verzi DSM, publikované v roce 2013, jsou bipolární a depresivní porucha uvedeny v samostatných kapitolách, což posiluje tvrzení, že se jedná o separátní duševní poruchy. Kritéria bipolární poruchy I a II nedoznala výraznější změny od DSM-IV, avšak dříve definovaná smíšená epizoda již není dále uváděna. Další změnou oproti dřívějším verzím DSM, je zavedení kategorie bipolární

porucha indukovaná návykovými látkami či léky. V dřívějších verzích DSM spadala takto vyvolaná epizoda manie do kategorie poruchy nálady vyvolané užíváním návykových látek.

Pro naplnění kritérií bipolární poruchy I je nezbytný výskyt aspoň jedné fáze manie splňující kritéria A-D dle DSM-5. Manické epizodě může předcházet, či po ní následovat, epizoda hypomanická nebo depresivní. V Tabulce 4 jsou uvedena diagnostická kritéria manie dle DSM-5.

TABULKA 4. Kritéria manie dle DSM-5

Manická epizoda

A	Zřetelné období abnormálně a perzistentně zvýšené, expansivní, nebo podrážděné nálady spojené s abnormálně a perzistentně zvýšenou cílenou aktivitou, nebo energií. Stav trvá minimálně jeden týden a změny jsou přítomny po většinu dne a po většinu doby trvání (v případě nutnosti hospitalizace může být období kratší).
B	Během období změny nálady a zvýšené energie nebo aktivity jsou přítomny tři (v případě, že je nálada jen podrážděná, tak čtyři) následující symptomy, přičemž je jasně pozorovatelná změna od pacientova běžného chování. <ol style="list-style-type: none"> 1. Zvýšené sebevědomí nebo grandiosita. 2. Snížená potřeba spánku (např. pacient je odpočatý po 3 hodinách spánku). 3. Mnohmluvnost, či nucení k tomu pořád mluvit. 4. Nadměrná nabídka myšlenek, či pocit myšlenkového trysku. 5. Roztěkanost (např. pozornost je lehce upoutána nepodstatnými či irelevantními externími podněty). 6. Zvýšená aktivita něčeho dosáhnout (projevuje se např. v oblasti sociální, v práci nebo ve škole, v sexuálním chování) nebo psychomotorická agitace. 7. Excesivní zapojení do aktivit, které mají velký potenciál špatně dopadnout (např. sexuální nezdrženlivost nebo pošetilé obchodní investice)
C	Symptomy přináší jednoznačné narušení sociálního nebo pracovního fungování nebo je nezbytné daného jedince hospitalizovat, protože je nebezpečný sobě nebo okolí, nebo se vyskytují psychotické příznaky.
D	Epizoda není vyvolána jinými onemocněními nebo psychoaktivními látkami s výjimkou antidepresiv.

Upraveno dle DSM-5; American Psychiatric Association, 2013.

Pro udělení diagnózy bipolární poruchy II je nezbytné, aby se u daného jedince v průběhu jeho života vyskytla alespoň jedna hypomanická epizoda splňující kritéria A-F a jedna depresivní epizoda splňující kritéria A-C a zároveň se nikdy nevyskytla manická epizoda. V Tabulce 5 jsou uvedena diagnostická kritéria hypomanické epizody dle DSM-5.

TABULKA 5. Kritéria hypomanické epizody dle DSM-5

Hypomanická epizoda

A	Zřetelné období abnormálně a perzistentně zvýšené, expansivní, nebo podrážděné nálady spojené s abnormálně a perzistentně zvýšenou aktivitou, nebo energií. Stav trvá minimálně 4 po sobě jdoucí dny a změny jsou přítomny po většinu dne a po většinu doby trvání.
B	Během období změny nálady a zvýšené energie nebo aktivity jsou přítomny tři (v případě, že je nálada jen podrážděná, tak čtyři) následující symptomy, přičemž je jasně pozorovatelná změna od pacientova běžného chování. <ol style="list-style-type: none"> 1. Zvýšené sebevědomí nebo grandiosita. 2. Snížená potřeba spánku (např. pacient je odpočatý po 3 hodinách spánku). 3. Mnohmluvnost, či nucení k tomu pořád mluvit. 4. Nadměrná nabídka myšlenek, či pocit myšlenkového trysku. 5. Roztěkanost (např. pozornost je lehce upoutána nepodstatnými či irelevantními externími podněty). 6. Zvýšená aktivita něčeho dosáhnout (projevuje se např. v oblasti sociální, v práci nebo ve škole, v sexuálním chování) nebo psychomotorická agitace. 7. Excesivní zapojení do aktivit, které mají velký potenciál špatně dopadnout (např. sexuální nezdrženlivost nebo pošetilé obchodní investice)
C	Epizoda je asociována s jednoznačnou změnou ve fungování, která není pro jedince charakteristická, pokud u něj nejsou symptomy přítomny.
D	Narušení nálady a změna fungování je zaznamenána okolím.
E	Epizoda není natolik závažná, aby způsobila značné narušení sociálního nebo pracovního fungování nebo vedla k hospitalizaci. Epizoda není spojena s výskytem psychotických příznaků.
F	Epizoda není vyvolána psychoaktivními látkami s výjimkou antidepresiv.

Upraveno dle DSM-5; American Psychiatric Association, 2013.

V tabulce číslo 6 jsou uvedeny diagnostická kritéria depresivní fáze dle DSM-5.

TABULKA 6. Kritéria depresivní fáze dle DSM-5

Depresivní epizoda

A	<p>Výskyt pěti (nebo více) následujících symptomů současně v období trvajícím minimálně 2 týdny, přičemž je jasná změna ve fungování jedince; aspoň jeden z přítomných symptomů je buď (1) depresivní nálada nebo (2) ztráta zájmů a potěšení.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Depresivní nálada po většinu dne, skoro každý den, popisovaná subjektivně (např. pocity smutku, prázdnoty, beznaděje) či objektivně (např. plačtivost). U dětí může jít o podrážděnou náladu. 2. Výrazně zmenšený zájem a potěšení ze všech, skoro ze všech, aktivit trvajících po většinu dne, skoro každý den (popisován subjektivně nebo objektivně). 3. Signifikantní pokles hmotnosti bez držení diety nebo nárůst hmotnosti (např. změna váhy o víc než 5 % za měsíc), nebo zmenšení či zvětšení chuti k jídlu po většinu dní. 4. Insomnie nebo hypersomnie po většinu dní. 5. Psychomotorická agitace či zpomalení po většinu dní (popisované ostatními, ne pouze subjektivní pocity). 6. Únava a pocity ztráty energie po většinu dní. 7. Pocity bezcennosti nebo excesivní či nepřiměřené viny (které mohou dosahovat až bludu) po většinu dní. 8. Zmenšená schopnost přemýšlet, soustředit se, nerozhodnost po většinu dní (subjektivní i objektivní). 9. Rekurentní myšlenky na smrt (ne, jen strach ze smrti), rekurentní suicidální ideace bez plánu suicidia, nebo suicidální pokus či příprava plánu, jak suicidium uskutečnit.
B	Symptomy vyvolávají klinicky významný distres či narušení sociálního, pracovního života či jiných okruhů fungování.
C	Epizoda není vyvolána jinými onemocněními nebo psychoaktivními látkami s výjimkou antidepresiv.

Upraveno dle DSM-5; American Psychiatric Association, 2013.

Rozdíly mezi MKN-10 a DSM-5

Za hlavní rozdíl mezi klasifikacemi MKN-10 a DSM-5, lze považovat to, že v MKN-10 je bipolární porucha zařazena mezi poruchy afektivní spolu s depresivní poruchou a v DSM-5 jsou tyto diagnostické jednotky rozděleny a jsou uvedeny samostatně jako kapitola Bipolární porucha a příbuzné poruchy a kapitola Depresivní poruchy. Dalším rozdílem je ten, že MKN-10 nepracuje s diagnózou bipolární porucha II, avšak v připravované 11 verzi je již tato jednotka uvedena (Mohr, 2017). Dle MKN-

10 můžeme diagnostikovat mánii či hypománii samostatně, na rozdíl od DSM-5, kde je již jedna epizoda mánie opravňuje lékaře diagnostikovat bipolární poruchu I typu a výskyt více afektivních epizod je kritériem bipolární poruchy II typu.

Oba systémy také rozdílně klasifikují cyklothymii. V MKN-10 je cyklothymie uvedena jako perzistentní afektivní porucha, s informací, že tato porucha je často přítomná u příbuzných pacientů s bipolární afektivní poruchou. U některých jedinců s cyklothymií se může nakonec vyvinout bipolární afektivní porucha (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992). V DSM-5 je cyklothymie klasifikována mezi poruchy příbuzné bipolární poruše. V MKN-11 lze opět sledovat kongruenci mezinárodního a amerického systému, a cyklothymie je uvedena v nově vzniklé klasifikační podskupině afektivních poruch Bipolární porucha a příbuzné poruchy (World Health Organization, 2018). DSM-5 také, na rozdíl od MKN-10, pracuje s širší subtypizací bipolární poruchy a uvádí diagnostické jednotky Bipolární porucha vyvolaná užíváním návykových látek či léků a Jiná specifikovaná bipolární porucha a příbuzné poruchy (např. střídající se hypománie trvající méně než čtyři dny a depresivní epizody).

Zdá se, že americký systém DSM je více ovlivněn spektrálním pojetím bipolární poruchy, tak jak jej definuje např. Akiskal, přičemž kategorie Bipolární porucha vyvolaná užíváním návykových látek či léků odpovídá Akiskalově bipolární poruše III½. Na druhou stranu mezinárodní klasifikace MKN-10 je více konzervativní. V DSM-5 jsou kritéria bipolární poruchy uvedena jako seznam příznaků. Tento systém je tak světově častěji užíván ve výzkumných studiích než systém MKN-10, v němž jsou kritéria více popisná, a proto jsou náročnější na vlastní klinický úsudek lékaře, který je užívá.

Etiologie bipolární poruchy

Bipolární porucha je komplexní, multifaktoriální onemocnění. Jasný patofyziologický podklad bipolární poruchy není dosud znám. Zdá se, že roli v patogenezi mají biologické i environmentální faktory a jejich interakce.

Biologické faktory

Genetika

Již v první polovině 20. století bylo na základě pečlivých klinických pozorování známé, že se afektivní poruchy kumulují v rodině (Tsuang, Faraone, 1990). Postupný rozvoj laboratorních metod a upřesňování diagnostických kritérií bipolární poruchy otevřela cestu ke zkoumání její heritability a genetického podkladu.

Rodinné studie, které zahrnují jedince s daným onemocněním (v našem případě bipolární porucha) a jeho příbuzné prvního řádu přinášejí odpověď na otázku, zda se onemocnění opravdu agregují v rodině. Metodologie vychází z průřezového porovnání prevalence bipolární poruchy u potomků rodičů s bipolární poruchou s prevalencí u potomků zdravých rodičů. První rodinnou studií zahrnující kontrolní skupinu a zkoumající prevalenci bipolární poruchy u příbuzných pacientů byla studie Samuela Gershona z roku 1975, (Gershon et al., 1975). Autoři popsali, že příbuzní bipolárních pacientů mají devatenáctinásobně vyšší riziko vzniku bipolární poruchy a dvanáctinásobně vyšší riziko vzniku unipolární depresivní poruchy než příbuzní nebipolárních rodičů. Obdobné výsledky byly nalezeny i v dalších studiích publikovaných v té době (Weissman et al., 1984; Tsuang et al., 1980).

S časovým odstupem se tyto prvotní výsledky zdají jako nadhodnocené, což mohlo být způsobeno nedostatky v metodologii (hodnotitelé psychopatologie nebyli

zaslepeni, nebyly užívány standardizované diagnostické nástroje). Meta analýza 33 studií (průřezových i dlouhodobých) zahrnující 1492 dětí bipolárních rodičů v průměrném věku $17,9 \pm 8,6$ let a 3158 kontrol publikovaná v roce 2014, přinesla následující zjištění: prevalence bipolární poruchy byla u potomků bipolárních rodičů 10 % a ti měli čtyřnásobně vyšší riziko, než děti zdravých rodičů (95% interval spolehlivosti 1,9 – 8,6; $p < 0,001$), že se u nich bipolární porucha vyskytne (Rasic et al., 2014).

Studie dvojčat. Nálezy rodinných studií potvrdily agregaci onemocnění v rodinách, avšak nemohou určit jaký podíl na tom mají geny a prostředí. Na tuto otázku dokáží odpovědět studie dvojčat, které jsou metodologicky založené na porovnání konkordance sledovaného znaku u dvojic jedinců, kteří v určitém procentu sdílejí genetickou výbavu (jednovaječná dvojčata, která jsou v podstatě geneticky identická vs. dvojvaječná dvojčata, která sdílí v průměru poloviny genů). V případě, že je signifikantně vyšší míra konkordance pozorovatelná u jednovaječných dvojčat než u dvojvaječných, lze tvrdit, že geny hrají roli ve vývoji onemocnění více než prostředí. 100 % konkordance u jednovaječných dvojčat svědčí o tom, že geny hrají ve vývoji onemocnění jedinou roli (Guo 2001). Smoller a Finnová, na základě rozboru studií dvojčat zkoumající heritabilitu bipolární poruchy uvádějí, že agregace bipolární poruchy v rodinách je způsobena především genetickými faktory a ustanovují její heritabilitu v rozmezí 60–85 % (Smoller, Finn, 2003). Bipolární porucha je tedy způsobena jak genetickými faktory, tak faktory prostředí.

Přibývající důkazy o genetickém podkladu bipolární poruchy vedly k tomu, že se centra psychiatrického výzkumu upíraly k objevení „bipolárního genu“ (Ban, 2001). První entuziastické nálezy dominantního genu lokalizovaném na krátkém raménku

chromozomu 11, pocházející z rodinné studie se silnou agregací bipolární poruchy, příslušníků izolovaného řádu Amishů v USA (Egeland et al., 1987) nebyly nikdy replikovány, a dokonce samotní autoři své původní nálezy korigovali, poté co rozšířili výzkumný soubor (Kelsoe et al., 1989). Zdá se tedy, že bipolární porucha není onemocnění jednoho genu. Roli v etiologii hraje hodně genů malého účinku a jejich interakce s prostředím, přičemž v celo genomových asociačních studiích byly popsány signifikantní asociace mezi různými jednonukleotidovými polymorfismy a bipolární poruchou, avšak jejich současný přínos pro klinickou medicínu je zatím minimální (Kerner, 2014). Mezi všemi geny malého účinku však můžeme najít některé, u kterých je evidence, že by se mohlo jednat o kandidátní geny bipolární poruchy, nejsilnější. Jedná se o geny *CACNA1C* (kódující napětím řízený kalciový kanál, v mozku zapojen do synaptické signalizace), *ODZ4* (kódující transmembránový protein 4, hrající roli v prenatálním vývoji mozku) a *NCAN* (kódující extracelulární protein, který se podílí na buněčné adhezi, migraci a růstu axonů nervových buněk) (Kerner, 2014).

Funkční neuroanatomie

Neurozobrazovací techniky, jako je např. magnetická rezonance, umožňují neinvazivně zkoumat strukturu a funkci mozku. Rozvoj funkční magnetické rezonance umožnil sledovat, jaké struktury mozku a neurální sítě jsou zodpovědné za specifické klinické projevy bipolární poruchy. Mezi hlavní oblasti, identifikované v neurozobrazovacím výzkumu posledních dekád, které hrají roli v patogenezi bipolární poruchy, patří následující (Phillips, Swartz, 2014):

Zpracovávání emocí. Narušená regulace emocí a jejich zpracovávání jsou jedním ze základních projevů bipolární poruchy (Goodwin et al., 2007). Na základě

výsledků funkčních zobrazovacích studií, ve kterých pacienti s bipolární poruchou podstupovali psychologické testování v magnetické rezonanci byly nalezeny abnormality v okruzích zahrnující amygdalu a prefrontální korové oblasti. Mezi hlavní nálezy patří snížená aktivita ve ventrolaterální prefrontální kůře, tedy oblasti zprostředkávající volní kontrolu emocí (Phillips, 2008). Dále zvýšená aktivita amygdaly při její snížené konektivě s prefrontální kůrou při pozitivních emočních podnětech (Almeida et al., 2009), což odpovídá deregulaci volní kontroly emoční odpovědi na pozitivní podněty, tak jak je můžeme sledovat u mánie. Zvýšená aktivita okruhů zapojených do zpracovávání emocí byla pozorována u bipolárních pacientů i když psychologické testování nebylo zaměřeno na emoce, ale na kognitivní úkoly jako je např. pracovní paměť (Gruber et al., 2010). Zdá se, že u pacientů s bipolární poruchou je umocněna percepce emočních významů více než u jedinců, kteří touto poruchou netrpí.

Systém odměny. Zvýšená aktivita směrem k činnostem přinášejícím rychlou odměnu patří k hlavním symptomům manické fáze. Míra náchylnosti k činnostem přinášejícím odměnu („reward responsiveness“) dokonce může predikovat budoucí rozvoj bipolární poruchy u zdravých jedinců (Alloy, 2012). U pacientů s bipolární poruchou v remisi byla nalezena během testů zkoumajících systém odměny abnormálně zvýšená aktivita v nucleus accumbens, levém orbitofrontálním a ventrolaterálním prefrontálním kortexu oproti kontrolním jedincům (Linke et al., 2012). Role nucleus accumbens v přijímání a zpracovávání podnětů, které vyvolávají pocity odměny je klíčová a dobře zmapovaná (Wise, 2004). Orbitofrontální kůra je zapojena do procesů kódování hodnoty odměny a ventrolaterální prefrontální kortex,

krom svého zapojení do emoční regulace, hraje roli ve zpracování vzrušení při emočních podnětech (Grabenhorst, 2011).

Jazykem funkční neuroanatomie se dá bipolární porucha popsat jako bilaterální dysfunkce ve funkci a zapojení prefrontálních korových oblastí (ventrolaterální a orbitofrontální) a amygdaly spolu se zvýšenou aktivitou levostranné ventro-striatální a ventrolaterální prefrontální kůry. Tyto abnormality jsou podkladem emoční lability, emoční deregulace a zvýšené sensitivity k odměně, tedy k behaviorálním odchylkám spojeným s bipolární poruchou (Phillips, Swartz, 2014).

Neurobiochemie

U bipolární poruchy, obdobně jako u ostatních psychiatrických onemocnění, není stoprocentně jasný její neurochemický podklad a zdá se, že roli hraje více různých neurotransmitterových systémů.

Noradrenergí systém. Zvýšený obrat noradrenalinu v korových a talamických oblastech byl nalezen u pacientů s bipolární poruchou post mortem (Young et al., 1994). V in vivo studiích bylo popsáno, že plasmatické hladiny noradrenalinu jsou u depresivních bipolárních pacientů nižší než pacientů s unipolární depresí. Přičemž hladiny noradrenalinu jsou u bipolárních pacientů vyšší během mánie než u deprese, měřeno v plasmě i mozkomíšním moku (Manji, Potter, 1997).

Dopaminergní systém. Dopamin je hlavním neurotransmitterem neurálních okruhů zapojených do systému odměny (Wightman, 2002). Deficience dopaminu, respektive jeho hlavního metabolitu kyseliny homovanilové, v mozkomíšním moku je jedním z nejvíce konzistentních biochemických nálezů u deprese (Manji, Potter, 1997). In vivo spektroskopické zobrazovací studie našly asociaci mezi zvýšenou denzitou

dopaminových receptorů v mozku a mánií s psychotickými příznaky. U pacientů s mánií bez psychotických příznaků se denzita dopaminových receptorů nelišila (Wong et al., 1997). Na druhou stranu, epizody mánie jsou vždy spojeny se zvýšenou aktivitou dopaminergních neurálních okruhů zapojených do systému odměny (Ashok et al., 2017).

Serotoninergní systém. Serotonin je jedním z nejdůležitějších neurotransmiterů a alterace v serotoninergním systému lze nalézt skoro u všech psychiatrických onemocnění (Lin et al., 2014). Deplece serotoninu byla historicky brána jako základní neurochemický korelát depresivní poruchy, avšak zdá se, že vztah mezi deplecí serotoninu a depresí není kauzální a alterace serotoninergního systému vysvětluje depresi jen v některých případech (Cowen, Browning, 2015). Studie zkoumající hladiny metabolitu serotoninu, kyseliny hydroxyindolactové, v mozkomíšním moku u pacientů s bipolární poruchou přinesly variabilní a inkonzistentní výsledky. Většina studií nenalezla rozdíly v její koncentraci u pacientů v depresivní a manické fázi (Manji et al., 2003). Studie využívající pozitronové emisní spektroskopie však našly zvýšený vazebný potenciál serotoninového transportéru SERT ve striátu, talamu a mozkové kůře u nemedikovaných depresivní bipolárních pacientů v porovnání se zdravými kontrolami (Lin et al., 2014). Zdá se tedy, že serotoninový systém hraje roli v patogenezi bipolární poruchy, avšak zatím nevíme přesně, jakou.

Další patofyziologické teorie. Mezi další možné neurobiochemické podklady bipolární poruchy patří modulace neuroplasticity vlivem stresu, potažmo glukokortikoidů, alterace signálních drah na úrovni receptorových transmiterů a

intracelulárních signálních kaskád a mitochondriální dysfunkce vedoucí ke zvýšenému oxidativnímu stresu a buněčné apoptóze (Manji et al., 2003; Pereira et al., 2018).

Cirkadiánní rytmy

Cirkadiánní rytmy zahrnují stovky dějů probíhajících v organismu člověka. Promítají se například do cyklu spánek-bdění, tělesné teploty, psychického a fyzického výkonu, tvorby hormonů či vypínání a zapínání různých genů (Illnerová, 2011). Pojem cirkadiánní vychází z latinského circa – kolem a diem – den, což odráží, že u většiny lidí je vnitřní cirkadiánní perioda dlouhá v průměru 24,2 hodin. Hlavní biologický pace marker se nachází v suprachiasmatickém jádře hypotalamu (Lowrey, Takahashi, 2004). Hlavní neurotransmitterové systémy (syntéza a katabolismus neurotransmiterů i jejich receptorů) podílející se na emoční regulaci jsou řízeny vnitřním cirkadiánním systémem (Milhiet et al., 2011). Deregulace vnitřního cirkadiánního systému je tedy považována za další možný patofyziologický podklad bipolární poruchy (Alloy et al., 2017). Spojitost mezi cirkadiánním systémem a bipolární poruchou umocňuje skutečnost, že první genetický animální model mánie byla laboratorní myš s mutovaným genem *CLOCK*, který je esenciální pro cirkadiánní rytmicitu u savců (Roybal et al., 2007). Mezi další metody indukce chování podobnému mánii u zvířecích modelů patří spánková deprivace a narušení cirkadiánního rytmu spánek-bdění (Logan, McClung, 2015).

Environmentální faktory

Rozsáhlá recentní systematická přehledová práce identifikovala 51 různých environmentálních faktorů, které mohou přispívat k rozvoji bipolární poruchy (Bortolato et al., 2017). Faktorem asociovaným s bipolární poruchou s nejvyšší

aktuálně dostupnou evidencí (meta-analýza splňující vysoké metodologické nároky), je dle autorů syndrom dráždivého tračníku (poměr šancí, odds ratio, OR = 2,48; 95 % interval spolehlivosti, CI = 2,35 – 2,61, $p < 0,001$). Signifikantní asociace na úrovni meta-analýzy byla také prokázána u nepříznivých události v dětství (OR = 2,86; 95 % CI = 2.03 – 4.04, $p < 0,001$). Nejsilnější prediktivní hodnoty byla popsány u ztráty rodiče v dětství a sexuálního a fyzického týrání. Asthma bronchiale a obezita jsou dalšími faktory zvyšujícími riziko rozvoje bipolární poruchy, avšak u nich je evidence slabší (Bortolato et al., 2017). U pacientů se syndromem dráždivého tračníku lze pozorovat vyšší hladinu zánětlivých markerů, přičemž bipolární porucha je některými považována za systémové zánětlivé onemocnění (Leboyer et al., 2012). Inkonzistentní výsledky byly nalezeny při zkoumání asociace bipolární poruchy s dalšími faktory, jako jsou např. komplikace těhotenství a porodu, narození v zimě, stresující životní události, úrazy hlavy, úroveň vzdělání, pohlaví a perinatální infekce (Tsuchiya et al., 2003).

K dalším faktorům, které mohou zvyšovat kumulaci duševních onemocnění v rodině, patří samotný dopad bipolární poruchy u matky, či její léčby, na vyvíjející se plod během těhotenství (Šebela et al., 2017a; Šebela et al., 2017b). Užívání psychofarmak v těhotenství, může mít i dlouhodobý vliv na neurobehaviorální vývoj prenatálně exponovaného jedince (Šebela et al., 2017c; Šebela et al., 2017d). Zdá se však, že s vyjma některých jasně teratogenních stabilizátorů nálady a klozapinu, přináší neléčená bipolární porucha matky v těhotenství pro dítě vyšší rizika.

Vývojová trajektorie bipolární poruchy

Typický věk, kdy se rozvine bipolární porucha je 15–25 let (Baldessarini et al., 2012). Samotná diagnóza je často přesně určena s několika letým zpožděním od

rozvoje prvních příznaků. I když jsou studie zkoumající věk výskytu prvních příznaků zatíženy retrospektivním bias, jedná se o dobu často překračující 5 let (Fritz et al., 2017). I přes veškeré pokroky ve znalostech etiologie bipolární poruchy, nemáme v současnosti dostupný jasný biomarker, který by usnadnil identifikaci jedinců v riziku jejího rozvoje. Faktor, který v současné době umožňuje nejlépe vytipovat rizikovou populaci pro rozvoj bipolární poruchy, je pozitivní rodinná anamnéza (Brietzke et al., 2012).

Metodologie tzv. high-risk studií se opírá o dlouhodobé sledování potomků bipolárních rodičů (Goetz et al., 2017). Cílem je sledovat jedince od mládí, kdy se u něj žádná duševní porucha ještě neobjevila až do potenciálního rozvoje bipolární poruchy. Na základě dlouhodobých high-risk studií vzniklo několik heuristických modelů vývojové trajektorie bipolární poruchy (Muneer, 2016; Benarous et al., 2016). V tabulce 7 uvádíme stručný souhrn modelů vývojových stadií bipolární poruchy.

TABULKA 7. Souhrn vývojových modelů bipolární poruchy

Fáze	Projevy
V riziku rozvoje	Subsyndromální manické symptomy, deprese u cyklothymie, deprese a pozitivní rodinná anamnéza (Bechdolf et al., 2016) Změny spánku a cirkadiálních rytmů, pozitivní rodinná anamnéza, sunsyndromální depresivní symptomy (Leopold et al., 2012) Poruchy spánku, pozitivní rodinná anamnéza, úzkostné symptomy (Duffy et al., 2014) Mírné nebo nespecifické symptomy poruch nálady, pozitivní rodinná anamnéza (Berk et al., 2014) Oslabené, nespecifické manické symptomy (Correl et al., 2014)
První epizoda (deprese/mánie)	První plně rozvinutá fáze deprese, hypománie, nebo mánie
Více epizod (deprese/mánie)	Rekurence afektivních epizod
Chronické onemocnění	Mnoho relapsů afektivních epizod, porucha již přináší neurokognitivní deficit a značné snížení kvality života. Odpověď na léčbu je nedostatečná.

Upraveno dle Benarous et al., 2016

Základem těchto modelů je přesné určení stadia nemoci pracující se subklinickými psychiatrickými příznaky a dalšími znaky jejichž přítomnost zvyšuje riziko další progresu. Hovoříme pak o tzv. trait markerech, biomarkerech či endofenotypu (Gottesman, Gould, 2003). Tyto termíny, popisují podobné znaky, přičemž hlavní rozdíl můžeme sledovat v tom, že u endofenotypu musí být jasné indikátory pro jeho dědičnost. Gottesman a Gould, ve své dnes již klasické práci o využití konceptu endofenotypu v psychiatrii, popisující následující kritéria znaků považovaných za endofenotyp:

1. V populaci existuje asociace mezi znakem a nemocí.
2. Znak je dědičný.
3. Znak se nevyskytuje v závislosti na výskytu dané nemoci (vyskytuje se u jedince, i když se u něj dané onemocnění nevyvine).
4. Znak i onemocnění se segregují v rodinách.
5. Znak nalezneme jak u členů rodiny s onemocněním, tak i u členů téže rodiny bez onemocnění, a to ve vyšší míře než u obecné populace.

(Gottesman, Gould, 2003)

Nejvíce propátranou oblastí endofenotypu u bipolární poruchy je kognice. Meta-analýza 45 studií bipolárních pacientů v remisi a 17 studií příbuzných prvního řádu identifikovala jako hlavní kognitivní endofenotyp bipolární poruchy deficit inhibiční kontroly (Bora et al., 2009). V našem souboru jsme však tento nález nereplikovali (Goetz et al., 2019). Mezi další potenciální biomarkery bipolární poruchy patří specifické rysy temperamentu (Goetz et al., 2019; Vázquez et al., 2008), cirkadiánní (Takaesu, 2018) a neuroanatomické odchylky (Sandoval et al., 2016).

Úspěšnost biologických markerů v identifikaci osob v riziku rozvoje BP je nicméně zatím omezená. Je tudíž nezbytné testovat výtěžnost nových znaků rizika rozvoje bipolární poruchy u jedinců v riziku BP, tedy např. mezi potomky bipolárních rodičů.

V této práci se podrobně věnuji spánku a jeho cyklu u bipolární poruchy a potenciálnímu využití podrobné spánkové diagnostiky ve zvýšení přesnosti určení rizika rozvoje bipolární poruchy u potomků bipolárních rodičů.

Spánek a jeho cyklus u bipolární poruchy

Mezi základní metody výzkumu spánku u pacientů s bipolární poruchou patří polysomnografie a aktigrafie. Podpůrnou metodou je využití různých sebehodnotících dotazníků a spánkových deníků (Kaplan et al., 2012). Za zakladatele moderní polysomnografie je považován W.C. Dement, který spolu s kolegou Kleitmanem popsal v roce 1957 cyklus REM a NREM fází spánku u člověka pomocí spánkové elektroencefalografie (Dement, Kleitman, 1957). Polysomnografie je zlatým standartem k určení spánkové makrostruktury. Vyšetření zahrnuje více proměnných (elektroencefalografie, elektromyografie, elektrookulografie, oxygenace krve, srdeční frekvence a proud vzduchu směřující ústy). Polysomnografie tak přináší komplexní vyšetření spánku, avšak k jejím nevýhodám patří relativně vysoká cena a náročnost provedení, které limitují počet vyšetřovacích nocí. Další limitací je nutnost vyšetření v prostředí spánkové laboratoře, kde se prostředí velmi liší od domácího prostředí jedince. Kromě klasického klinického a výzkumného využití polysomnografie u dospělých, bývá tato metoda klasicky používána v České republice i pro výzkum spánku u dětí s psychiatrickou diagnózou (Příhodová et al., 2018; Příhodová et al., 2010).

Aktigrafie si v poslední době upevnila své místo v somnologii jako dostupná metoda díky níž můžeme hodnotit i cirkadiánní rytmus spánek-bdění (Smith et al., 2018). Aktigraf snímá motorickou aktivitu jedince. Kinetická energie je převedena pomocí piezoelektrického krystalu na elektrický signál. Z výsledného aktogramu poté můžeme přeneseně hodnotit některé proměnné spánkové makrostruktury, které by nám poskytla polysomnografie. Aktigrafie samotná nám nemůže nabídnout komplexní spánkový profil jako polysomnografie, avšak výhodou je její neinvazivnost a relativní dostupnost, která umožňuje dlouhodobé měření v domácím prostředí (Martin, Hakim, 2011). V České republice byla zatím tato metoda využívána hlavně k výzkumu syndromu neklidných nohou (Serranová et al., 2019; Kemlink et al., 2008).

Mezi základní ukazatele spánkové makrostruktury patří celková doba spánku, spánková latence, spánková efektivita a doba bez spánku po usnutí. V případě polysomnografie dále můžeme hodnotit spánkovou architekturu a mikrostrukturu.

Cyklus spánek bdění, je regulován vnitřním cirkadiánním systémem (proces C) a systémem homeostázy spánek-bdění (proces S). Procesem S je myšlena skutečnost, že s narůstající dobou bdělosti roste potřeba spánku a naopak (Borbély et al., 2016). Systém spánek-bdění je dále ovlivňován externími podněty, tzv. zeitgebery, jako jsou světlo, či pracovní a sociální povinnosti (Aschoff et al., 1960). Při hodnocení cyklu spánek-bdění zkoumáme jeho pravidelnost, amplitudu a další proměnné jako je např. chronotyp a sociální jet lag. Chronotyp popisuje cirkadiánní preferenci jedince. Rozlišujeme tři základní chronotypy: ranní, nevyhraněný a večerní (Roenneberg et al., 2007). Sociální jet lag představuje odchylku mezi vnitřním biologickým nastavením cyklu spánek-bdění a pracovním-sociálním tlakem prostředí (Wittmann et al., 2006).

Nálezy u pacientů s bipolární poruchou

Manická fáze. Snížená potřeba spánku je diagnostickým kritériem manické fáze v obou hlavních světových diagnostických manuálech psychiatrických poruch. Redukce celkové doby spánku je také popisována jako spouštěč hypomanické či manické fáze. První vědecké důkazy přinesla Cristina Colombová ve své studii efektivity terapeutické spánkové deprivace v léčbě bipolární deprese. Z celkového souboru 206 pacientů se 5,8 % přesmyklo do hypomanie a 4,9 % do manie (Colombo et al., 1999). Deregulace procesu S, který udržuje homeostázu spánku-bdění, vedoucí ke snížené potřebě spánku a zkrácení celkové doby spánku je také považován za hlavní společnou cestu rozvoje manické fáze (Plante, Winkelman, 2008). Spánková deprivace je v tomto případě jak spouštěčem hypomanické či manické symptomatiky, tak jejím projevem, který sám sebe potencuje (Wehr et al., 1987). Polysomnografické koreláty manické fáze jsou narušená spánková kontinuita, snížená latence REM spánku, větší zastoupení I fáze spánku a snížená celková doba spánku v porovnání se zdravými kontrolami (Hudson et al., 1992). Znalosti o aktigrafických korelátech manické fáze jsou však zatím limitovaná malým počtem studií s malými soubory zařazených subjektů a krátkou dobou aktigrafického záznamu (Krane-Gartiser et al., 2014). Nicméně aktigraficky zaznamenané snížené celkové doby spánku předcházející manické fáze bylo již opakovaně publikováno (Leibenluft et al., 1996; Bauer et al., 2006).

Depresivní fáze. Narušení spánku je typickým projevem depresivní fáze, jde především o iniciální a terminální insomnii a narušení kontinuity spánkového cyklu, u některých pacientů je pak hlavním spánkovým symptomem hypersomnie (Nutt et al., 2008). Polysomnografické nálezy se však u pacientů s bipolární depresí liší od nálezů u

pacientů s unipolární depresí. U bipolární deprese lze nalézt vyšší fragmentaci REM spánku, prolongovanou spánkovou latenci a vyšší počet probuzení (Reimann et al., 2002). V porovnání se zdravou populací mají pacienti s bipolární depresí redukovanou latenci REM spánku, vyšší hustotu REM spánku a více narušenu kontinuitu spánku (Harvey, 2008). Aktigrafické studie v současnosti cílí hlavně na rozlišení afektivní fáze u bipolární poruchy (deprese vs. manie), či na objevení algoritmu fyzické aktivity a cyklu-spánek bdění, který by mohl predikovat rozvoj afektivní fáze (Scott et al., 2017; Novák et al., 2014).

Euthymie. Narušení spánku v afektivních fázích bipolární poruchy bylo opakovaně v posledních dekádách replikováno a zařazeno do diagnostických kritérií (Gruber et al., 2011). Výzkum narušení spánku a cyklu spánek-bdění v období mezi afektivními epizodami, euthymie, je otázkou posledních let. Meta-analýza polysomnografických studií euthymických pacientů s bipolární poruchou publikovaných do června 2013 (5 studií; celkový soubor 86 bipolárních pacientů) našla vyšší procento zastoupení prvního stadia spánku u bipolárních pacientů v porovnání s kontrolami. Rozdíly v celkové době spánku, latenci usínání, probuzení po usnutí, procentuální zastoupení REM spánku a doba trvání první fáze REM nebyly mezi skupinami nalezeny (Ng et al., 2015).

Meta-analýza aktigrafických studií publikovaných do července 2015 (celkem 13 studií, celkový soubor 821 bipolárních pacientů) našla u pacientů menší aktivitu (standardizovaná odchylka průměrů, SMD = -1,03; 95% CI: -1,47; -0,59), delší dobu spánku (SMD = 0,62; 95% CI: 0,38; 0,85), delší latenci usínání (SMD = 0,29; 95 % CI: 0,09; 0,50) a menší spánkovou efektivitu (SMD = 0,55; 95% CI: 0,13; 0,98) (De Crescenzo et al., 2017). Výsledky meta analýzy studií, které zkoumaly spánek u

bipolárních pacientů pomocí spánkového deníku, jsou obdobné jako u aktigrafie (Ng et al., 2015). Pacienti s bipolární poruchou v euthymní fázi mají v porovnání s kontrolami vyšší skóre v Pittsburgském indexu kvality spánku (3 studie, celkem 133 pacientů; SMD = 1,55; 95% CI: 1,27; 1,82) a Epsworthské škále spavosti (2 studie, celkem 92 pacientů; SMD = 0,50; 95% CI: 0,20; 0,79) (Ng, et al., 2015). Hlavní limitací studia spánku a cyklu spánek-bdění u pacientů v euthymní fázi onemocnění je skutečnost, že většina pacientů užívá psychofarmaka, která samotná spánek a jeho cyklus ovlivňují.

Nález nepravidelnosti cyklu spánek-bdění byla u bipolární poruchy vícekrát replikována. U pacientů byl popsán méně stabilní a více variabilní cyklus spánek-bdění oproti kontrolám (4 studie, celkem 105 bipolárních pacientů), nález narušeného cyklu byl popsán i ve studiích užívajících subjektivní metody (5 studií, celkem 576 pacientů) (Melo et al., 2017).

Větší zastoupení večerního chronotypu u bipolárních pacientů bylo nalezeno v 8 studiích (celkový počet pacientů 850), přičemž večerní chronotyp se u pacientů vyskytuje nezávisle na afektivní fázi (Melo et al., 2017). Negativní nálezy byly publikovány jen jednou (Seleem et al., 2015). Vyšší sociální jet lag u bipolárních pacientů zatím jen hypotetizován na základě asociačních studií mezi sociálním jet lagem a narušeným spánkem a vyšší mírou depresivních příznaků u obecné populace (Cudney et al., 2016; Rutters et al., 2014). Nepřímým důkazem role sociálního jet lagu v rozvoji psychopatologie spojené s bipolární poruchou přináší skutečnost, že psychotherapeutický směr Terapie sociálních rytmů je účinný v léčbě bipolární poruchy (Frank et al., 2008).

Nálezy u dětí bipolárních rodičů

Znalosti o struktuře spánku a cyklu-spánek bdění u dětí a adolescentů s pozitivní rodinou anamnézou bipolární poruchy pocházejí především ze studií využívající spánkové deníky a specifické spánkové subjektivní dotazníky (Melo et al., 2016). Studií, využívající objektivní metody bylo provedeno zatím omezené množství (Wescott et al., 2019; Sebela et al., 2017; Jones et al., 2006).

U dětí bipolárních rodičů byl popsán vyšší výskyt narušení spánku v porovnání s kontrolami, avšak užití rozdílných subjektivních dotazníků či diagnostických interview je překážkou meta-analytického zpracování nálezů napříč různými studiemi (Melo et al., 2016). V tabulce 8 uvádíme stručný souhrn dosavadních subjektivních šetření spánku u dětí a adolescentů jejichž rodič má bipolární poruchu.

TABULKA 8. Přehled studií spánku u dětí a adolescentů v riziku bipolární poruchy

Studie	n	Metody	Nálezy
Jones et al., 2006	25	PSQI	Děti v riziku vyšší celkový skór
Duffy et al., 2007	127	DSM-IV	Větší prevalence poruch spánku u dětí v riziku.
Duffy et al., 2010	207	DSM-IV	Větší prevalence poruch spánku u dětí v riziku.
Egeland et al., 2012	115	CARE	U dětí v riziku snižená potřeba spánku.
Maoz et al., 2014	122	CBCL	Děti v riziku vyšší skór ve škále narušení spánku
Levenson et al., 2017	661	SSHS	Longitudinální, autoři popisují fenotypy dle spánku, děti a adolescenti s fenotypem „narušený spánek“ mají největší riziko rozvoje bipolární poruchy oproti fenotypům „variabilní spánek“ (OR=2,03; 95% CI = 0,72 – 5,72) a „dobrý spánek“ (OR = 1,99; 95% CI = 0,45 – 8,91).

CARE = speciální interview vyvinuto autory pro šetření symptomů mezi populací Amishů; CBCL = Child Behavior Checklist; DSM-IV = diagnózy dle DSM-IV; n = počet dětí a adolescentů v riziku; PSQI = Pitsburský index kvality spánku; SSHS = Shool Sleep Habits Survey.

Jones et al. (2006) provedli sedmidenní aktigrafické měření u 25 dětí a adolescentů jejichž rodič má bipolární poruchu. Děti v riziku bipolární poruchy měly v porovnání s kontrolami kratší dobu usínání a menší fragmentaci spánku. Mezi

skupinami nebyl popsán statisticky signifikantní rozdíl v charakteristikách cyklu spánek-bdění. V recentní aktigrafické studii spánku u dětí v riziku bipolární poruchy provedli autoři 14denní měření u 22 dětí v riziku, z nichž u devíti měl jeden rodič bipolární poruchu a druhý unipolární depresi. Autoři našli delší dobu spánku o víkendu u dětí v riziku s porovnáním s kontrolami, avšak když vyřadily děti s dvojitou zátěží, tak rozdíl zmizel. Cyklus spánek-bdění nebyl v této studii zkoumán (Wescott et al., 2019).

Znalosti o chronotypu u dětí v riziku bipolární poruchy jsou velmi omezené. Pirkola et al. (2015) nepopsali žádný rozdíl mezi chronotypem potomků bipolárních příslušníků Laponského etnika žijících za polárním kruhem ($n = 15$) v porovnání s kontrolami, žijícími tamtéž ($n = 18$), avšak bez pozitivní rodinné anamnézy bipolární poruchy. V další studii zkoumající chronotyp byla nalezena signifikantně vyšší prevalence večerního chronotypu než u kontrol jen u skupiny již bipolárních potomků, kteří byli původně v riziku (Levenson et al., 2015).

Příznaky narušeného spánku a cyklu spánek-bdění jsou často uváděny v heuristických modelech vývojové trajektorie bipolární poruchy, které jsou založené na dlouhodobém studiu dětí bipolárních rodičů. Narušení spánku se navíc jeví být i jedním z hlavních prodromálních příznaků bipolární poruchy (Pancheri et al., 2019). I přes to jsou však aktuální znalosti o spánku v populaci dětí a adolescentů v riziku bipolární poruchy značně omezené.

Dosavadní studie vykazují řadu omezení, mezi něž patří hodnocení spánku převážně nebo pouze na základě subjektivních dotazníků, která jsou navíc často získávána pouze od rodičů nebo pouze od potomků a chybí tudíž srovnání často odlišných pohledů. Dalším omezením je nedostatek informací o spánkové

makrostrukturu měřené pomocí objektivních metod, jako jsou polysomnografie či aktigrafie. Polysomnografická studie dětí či adolescentů v riziku bipolární poruchy zatím nebyla provedena a dosavadní aktigrafické studie byly prováděny na malých souborech a pouze po krátkou dobu (obvykle týden).

Kombinace subjektivního hodnocení spánku potomků v riziku bipolární poruchy a objektivního měření spánku a cyklu spánek-bdění pomocí aktigrafu tak představuje vhodnou strategii jak prohloubit znalosti o jejich podobě v této populaci, tak k identifikaci konkrétních znaků či odlišností, které mohou sloužit jako možný časný prediktor rozvoje bipolární poruchy.

STUDIE A

CÍLE A VÝZKUMNÉ HYPOTÉZY

V této průřezové explorativní studii jsme si kladli za cíle:

- 1) zmapovat pomocí subjektivních i objektivních metod charakteristiky spánku, cyklus spánek-bdění a chronotyp u dětí a adolescentů ve vyšším riziku rozvoje bipolární poruchy z důvodu výskytu tohoto onemocnění u jednoho z rodičů.
- 2) porovnat charakteristiky spánku, cyklus spánek-bdění a chronotyp u dětí v riziku s nálezy u kontrolní skupiny dětí rodičů bez bipolární poruchy.
- 3) otestovat přítomnost asociace mezi psychopatologií a symptomy narušeného spánku.

Vzhledem k explorativní povaze studie nebyly přesné hypotézy předem definovány. Nicméně jsme očekávali, že u dětí v riziku rozvoje bipolární poruchy bude větší prevalence symptomů narušeného spánku, které nebudou výhradně vázané na přítomnost jiných psychiatrických diagnóz.

METODA

Studie byla schválena etickou komisí 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a etickou komisí Národního ústavu duševního zdraví v Klecanech. Účastníci studie před zařazením podepsali informovaný souhlas se svojí účastí, rodiče písemně odsouhlasili účast svých potomků a ti sami museli s účastí ústně souhlasit.

Výzkumný soubor

Nábor dospělých účastníků s bipolární poruchou probíhal za využití Českého registru bipolárních pacientů Národního ústavu duševního zdraví v Klecanech. Pacienti s dětmi byli kontaktováni s nabídkou účasti ve výzkumu. Diagnóza bipolární poruchy u

pacientů zařazených do registru byla znovu potvrzena strukturovaným interview Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS; Endicott, Spitzer, 1978).

Kritéria pro zařazení potomků v riziku bipolární poruchy do studie byla následující: u rodiče 1) diagnóza bipolární poruchy I nebo II dle SADS; 2) bez anamnézy psychotické poruchy; u dítěte 1) věk v rozsahu 6-17 let; 2) bez anamnézy vážných komplikací těhotenství, které by mohli zapříčinit narušení intrauterinního vývoje; 3) bez anamnézy chronického somatického onemocnění. Rodiny s výskytem duševního onemocnění u obou rodičů byly ze studie vyřazeny.

Kontrolní rodiny byly nabírány pomocí reklamních letáků na školách. Vylučující kritéria pro kontrolní rodiny byla následující: 1) přítomnost, i anamnestická, duševního onemocnění u některého z rodičů dle SADS; 2) anamnéza vážných komplikací těhotenství, které by mohly zapříčinit narušení intrauterinního vývoje dítěte; 3) anamnéza chronického somatického onemocnění u dítěte.

Nástroje

Psychopatologie. Psychopatologický profil u dětí a adolescentů zařazených do studie byl určen pomocí strukturovaného vyšetření Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version (KSADS-PL; Kaufman et al., 1997). Vyšetření bylo provedeno nezávisle s dítětem a poté byl stejný sled otázek podán i rodiči.

Spánkové dotazníky. K vyšetření spánku byly využity tři spánkové dotazníky:

a) Dotazník ranních a večerních typů – verze pro děti, k určení chronotypu (MEQ; Horne, Ostberg, 1976). MEQ se skládá z 10 otázek na které odpovídá samotné dítě/adolescent. Otázky míří na individuální časové preference různých činností (např. psaní testu ve škole, hodiny tělocviku, vstávání a usínání). Odpovědi na otázky jsou

tvořeny likertovou škálou. Skóre ranní typ/večerní typ má rozsah 10–42, přičemž vyšší skóre indikuje vyšší ranní preference. Tato škála je validována v populaci dětí a adolescentů (Carskadon et al., 1993).

b) dotazník poruch spánku u dětí podle Chervina (PSQ; Chervin et al., 2000). Tento dotazník byl původně vyvinut pro vyšetření přítomnosti příznaků syndromu neklidných nohou, syndromu spánkové apnoe a zvýšené únavy přes den. PSQ obsahuje podškály ronchopatie (čtyři otázky), dýchací problémy ve spánku (čtyři otázky) únava přes den (čtyři otázky). Dále je součástí dotazníku škála zkoumající příznaky hyperaktivity a nepozornosti (šest otázek) a další otázky mapující narušený spánek. PSQ vyplňuje rodič o svém dítěti za pomoci odpovědí v systému ano/ne/nevím. Dotazník byl již použit v českém prostředí (Příhodová et al., 2010).

c) český překlad spánkové subškály dotazníku General Behavior Inventory (GBISS; Meyers et al., 2008). GBISS mapuje výskyt symptomů narušeného spánku typické pro bipolární poruchu. GBISS byla administrována jak ve verzi pro rodiče (hodnotili spánek svých dětí) tak v sebe posuzovací verzi pro děti. Škála se skládá se sedmi otázek hodnocených likertovou stupnicí. Rozsah GBISS je 0–21 bodů, přičemž vyšší skóre značí více narušený spánek.

Aktigrafie. Objektivní vyšetření spánkové makrostruktury a cyklu spánek-bdění bylo provedeno pomocí aktigrafického přístroje MotionWatch8 (Camntech, Cambridge, UK, www.camntech.com). Jedná se o přístroj velikosti a vzhledu náramkových hodinek snímající pohyb pomocí tříosého akcelerometru. V příloze 1 přikládáme bližší technické informace o aktigrafu MotionWatch8. Účastníci studie nosili aktigraf na zápěstí nedominantní končetiny po dobu 14 dní a zaznamenávali, kdy a na jak dlouho měli přístroj sundán. Před začátkem měření byli rodiče a děti

instruování, že přístroj musí sundávat jen v případě koupele. Rodiče byli také instruování, aby do spánkového kalendáře zapisovali hodinu usínání a probuzení svých dětí. K další kontrole aktigrafického záznamu jsme použili časy usínání a probouzení uvedené v dotazníku PSQ.

Aktigrafická data byla snímána v 60 s epochách a analyzována v programu MotionWare Software v1.1.20 (Camntech, Cambridge, UK). Analyzována byla data o spánkové makrostruktuře i data o cirkadiánní pravidelnosti cyklu spánek-bdění (Non Parametric Circadian Rhythm Analysis, NPCRA). Hlavními analyzovanými proměnnými v analýze NPCRA byly: Intra-daily variability (IV), reflektující fragmentaci rytmu s rozsahem 0-2, kde vyšší hodnota značí větší fragmentaci rytmu; Inter-daily stability (IS), reflektující stabilitu/nestabilitu rytmu během období měření s rozsahem 0 – 1, kde 0 indikuje absolutní nepravidelnost a 1 perfektně stabilní rytmus; a Relative amplitude (RA), reflektující amplitudu rytmu, s rozsahem 0-1, přičemž vyšší hodnota indikuje vyšší amplitudu (Van Someren et al., 1999).

Statistická analýza

Mezi skupinové rozdíly v demografických a klinických charakteristikách byly testovány pomocí nepárového t-testu, Mann-Whitney U-testu, Fisherova přesného testu a Pearsonova chi-kvadrát testu v závislosti na typu a rozložení dat.

Meziskupinové rozdíly v GBISS, MEQ a aktigrafických proměnných byly na základě jejich nenormální distribuce (určeno Shapiro-Wilkovým testem normality) testovány pomocí Mann-Whitneyho U testy. Meziskupinové rozdíly v prevalenci specifických položek PQB, dichotomní proměnné, byly testovány pomocí Fisherova přesného testu.

Signifikantní mezi skupinové rozdíly byly adjustované na zavádějící faktory (přítomná psychopatologie, užívaná psychofarmaka, užívání návykových látek) pomocí vícerozměrní lineární, ordinální nebo logistické regrese. Statistické operace byly provedeny v programu STATISTICA verze 12.0 (StatSoft, Inc. 2013).

VÝSLEDKY

Demografické proměnné a současný psychopatologický profil.

Do studie bylo zařazeno 34 rodin s bipolární poruchou (25 bipolární porucha I typu a 9 bipolární porucha II typu) a 33 kontrolních rodin. Bližší charakteristiky rodičů jsou uvedeny v tabulce 9.

TABULKA 9. Sociodemografické a klinické informace o rodičích

	Bipolární rodiny	Kontrolní rodiny	Hodnota p
Rodiny			
Nerozvedené, n, (%)	16 (47,1)	25 (75,8)	0,02 ^A
Vzdělání otce, n, Z/S/V	3/18/13	0/13/20	0,7 ^B
Vzdělání matky, n, Z/S/V	2/24/8	0/11/22	0,001 ^B
Probandi			
Žena / Muž	19/15	n/a	
Poruchy nálady, n, (%)			
BD I	25 (73,5)	n/a	
BD II	9 (26,5)	n/a	
Rok začátku BD, průměr ± SD	26,3 ± 10,7	n/a	
Počet BD epizod, průměr ± SD	5,4 (2,6)	n/a	
Pokus o sebevraždu, n, (%)	13 (38,2)	0	<0,001 ^A
Psychotické symptomy, n (%)	7 (20,6)	0	0,01 ^A
Jiné poruchy, n, (%)			
Jakákoliv úzkostná porucha	4 (11,8)	1 (3,0)	0,36 ^A
Užívání návykových látek ^C	7 (20,6)	1 (3,0)	0,05 ^A

BD = bipolární porucha; n = počet; n/a = neaplikovatelné; SD = směrodatná odchylka; S = nejvyšší dokončené středoškolské; V = nejvyšší dokončené vysokoškolské; Z = nejvyšší dokončené základní.

^A Fisherův přesný test; ^B Pearsonův chí kvadrát test; ^C zahrnuje alkohol, marihuanu a amfetaminy

Ve skupině potomků v riziku (n=42) bylo nalezeno 5 případů poruchy z bipolárního spektra (1 případ bipolární poruchy II; 3 případy bipolární poruchy dále nespecifikované a 1 případ cyklothymie). V kontrolní skupině (n=42) nebyl nalezen žádný případ bipolární poruchy. Šest dětí/adolescentů ze skupiny v riziku mělo poruchu z unipolárního depresivního spektra, v kontrolní skupině žádné. Bližší informace o demografických a klinických charakteristikách potomků v riziku a kontrolního souboru jsou uvedeny v tabulce 10.

TABULKA 10. Demografické a klinické charakteristiky dětí v riziku a kontrolního souboru

Demografické proměnné	Děti v riziku n = 42	Kontrolní soubor n = 42	Hodnota p
Dívka/Chlapec	17/25	17/25	1,00 ^A
Věk, průměr (SD)	12,5 (3,2)	12.4 (3,1)	0,7 ^B
Užívá psychofarmaka ^C , n, %	7 (16,7)	0 (0,0)	0,01 ^A
současná psychopatologie			
Porucha z bipolárního spektra ^D	5 (11,9)	0 (0,0)	0,06 ^A
Porucha z unipolárního spektra ^E	6 (14,3)	0 (0,0)	0,03 ^A
Jakákoliv úzkostná porucha ^F	13 (30,9)	4 (9,5)	0,02 ^A
Užívání návykových látek ^G	6 (14,3)	0 (0,0)	0,03 ^A
ADHD	10 (23,8)	2 (4,8)	0,03 ^A
Aktuálně bez psychopatologie	17 (40,5)	36 (85,7)	0,001 ^A

ADHD = porucha pozornosti s hyperaktivitou; n = počet; NOS = blíže nespecifikovaná; SD = směrodatná odchylka.

^A Fisherův přesný test; ^B nepárový t-test

^C zahrnuje antidepresiva, antipsychotika a stimulanty

^D zahrnuje bipolární poruchu II, bipolární poruchu NOS a cyklothymii

^E zahrnuje depresi, depresi NOS, depresivní poruchu přizpůsobení a dysthymii

^F zahrnuje generalizovanou úzkostnou poruchu, sociální a separační úzkost

^G zahrnuje alkohol, marihuanu a amfetaminy

Spánkové dotazníky

V hlavních škálách dotazníku PSQ (ronchopatie, dýchací problémy ve spánku, únava přes den a příznaky hyperaktivity a nepozornosti) nebyly nalezeny žádné meziskupinové rozdíly. V analýze prevalence specifických symptomů narušení spánku byl nalezen meziskupinový rozdíl u položek: bolesti hlavy po probuzení (17,9% vs 2,4%, $p = 0,03$), nadměrná denní spavost (38,5% vs 10,0%, $p = 0,004$), nápadná unavenost po probuzení (43,6% vs 15,0%, $p = 0,007$) a noční můry (21,6% vs. 2,4%, $p = 0,01$). Avšak při kontrole na zavádějící faktory (psychopatologie, medikace, užívání návykových látek) nebyly již mezi skupinové rozdíly statisticky významné: bolesti hlavy po probuzení (adjustovaný poměr šancí, aOR = 2,0; 95% CI: 0,15 – 28,12), nadměrná denní spavost (aOR = 2,1; 95% CI: 0,49 – 8,88), nápadná unavenost po probuzení (aOR = 1,2; 95% CI: 0,30 – 4,88) a noční můry (aOR = 0,07 – 33,5). Nalezené rozdíly byly naopak signifikantně asociovány s přítomností psychiatrické diagnózy: bolest hlavy po probuzení (ADHD, OR = 17,5; 95% CI 1,4 - 220,4; $p = 0,03$; úzkostné poruchy, OR = 28,8; 95% CI = 2,2 – 378,2; $p = 0,01$), nadměrná denní spavost (ADHD, OR = 6,3; 95% CI 1,3 - 31,6; $p = 0,02$; depresivní poruchy, OR = 20,4; 95% CI = 1,8 – 230,8; $p = 0,01$), nápadná únava po probuzení (ADHD, OR = 5,8; 95% CI 1,1 - 31,6; $p = 0,04$; úzkostné poruchy, OR = 9,1; 95% CI = 2,0 – 41,4; $p = 0,001$; depresivní poruchy, OR = 17,2; 95% CI: 1,3 – 234,2; $p = 0,03$) a noční můry (užívání návykových látek, OR = 35,9; 95% CI: 1,4 – 961,3, $p = 0,03$).

Ve škále GBISS uváděli rodiče dětí a adolescentů v riziku vyšší celkové skóry než rodiče kontrolních dětí ($2,3 \pm 3,1$ vs $0,4 \pm 0,9$; $p < 0,001$; aOR = 1,18; 95%CI: 1,03–1,46; $p = 0,03$), což svědčí o vyšší prevalenci symptomů narušení spánku. V analýze jednotlivých položek udávali rodiče dětí a adolescentů v riziku vyšší skór u položek:

zvýšená únava a spavost, nezávislá od nálady a pocitů energie ($p = 0,046$), zvýšená únava a menší produktivita ($p = 0,04$), vyšší narušení spánkové kontinuity ve střední době spánku, nezávisle na stavu nálady a energie ($p = 0,02$) a iniciální insomnie spojená s depresivní náladou ($p = 0,04$). Meziskupinový rozdíl v celkovém skóre při sebehodnocení dětí a adolescentů nebyl pozorován ($p = 0,07$). Výjimkou byla položka iniciální insomnie spojená s depresivní náladou, kde skórovali více potomci v riziku ($p = 0,002$).

Výsledky dotazníku MEQ ukazovaly na vyšší preferenci večerního chronotypu u potomků v riziku v porovnání s kontrolami: děti a adolescenti v riziku ($27,0 \pm 6,4$, rozsah 13–42) a kontrolní soubor ($30,0 \pm 4,22$, rozsah 22–39), skupiny se lišily statisticky významně ($p = 0,047$).

Aktigrafie

Třicet jedna dětí a adolescentů v riziku (73,8%) a 27 dětí a adolescentů z kontrolního souboru (64,3%) souhlasilo s účastí v aktigrafické části studie. Potomci v riziku měli delší spánkovou latenci než kontroly, tento nálezn byl signifikantní i po kontrole na zavádějící faktory ($p = 0,048$). Žádné další mezi skupinové rozdíly ve spánkové makrostruktuře i NPCRA nebyly pozorovány. Podrobnější výsledky aktigrafického měření NPCRA přináší tabulka 11. V tabulce 12 uvádíme charakteristiky spánkové makrostruktury dle aktigrafického měření.

TABULKA 11. Výsledky aktigrafického měření

	Děti v riziku n = 31	Kontrolní děti n = 27	Hodnota p
Školní dny			
IS, průměr (SD)	0,70 (0,11)	0,70 (0,10)	0,8 ^A
IV, průměr (SD)	0,86 (0,20)	0,81 (0,18)	0,4 ^A
RA, průměr (SD)	0,95 (0,03)	0,96 (0,02)	0,5 ^A

	Děti v riziku n = 31	Kontrolní děti n = 27	Hodnota p
Volné dny			
IS, průměr (SD)	0,74 (0,10)	0,74 (0,06)	0,4 ^A
IV, průměr (SD)	0,75 (0,22)	0,78 (0,17)	0,6 ^A
RA, průměr (SD)	0,93 (0,09)	0,96 (0,02)	0,4 ^A

Legenda k tabulce 11: IS = interdaily stability; IV = intradaily stability; n = počet; RA = relativní amplituda; SD = směrodatná odchylka. ^A Mann-Whitneyho test

Tabulka 12. Spánková makrostruktura dle aktigrafického měření

	Děti v riziku n = 31	Kontrolní soubor n = 27	Hodnota p
Dívka/Chlapec	13/18	12/15	1,0 ^A
Věk, průměr (SD)	12,8 (3,0)	11,9 (3,3)	0,3 ^B
Porucha z bipolárního spektra ^D , n, %	4 (12,9)	0	0,1 ^A
Porucha z unipolárního spektra ^E , n, %	3 (9,7)	0	0,2 ^A
Jakákoliv úzkostná porucha ^F , n, %	6 (19,4)	4 (14,8)	0,7 ^A
ADHD, n, %	9 (29,0)	1 (3,7)	0,01 ^A
Aktuálně bez psychopatologie, n, %	16 (52)	22 (81)	0,03 ^A
Školní dny			
Latence usínání h:min (SD)	0:51 (0:39)	0:39 (0:21)	0,048 ^C
Doba spánku h:min (SD)	7:35 (0:47)	7:33 (0:50)	0,5 ^C
Spánková efektivita % (SD)	72,5 (5,4)	73,6 (5,4)	0,3 ^C
Fragmentační index % (SD)	26,6 5,4	29,0 7,1	0,2 ^C
Volné dny			
Latence usínání h:min (SD)	0:56 (0:37)	0:39 (0:21)	0,2 ^C
Doba spánku h:min (SD)	7:59 (0:47)	7:57 (0:50)	0,8 ^C
Spánková efektivita % (SD)	72,3 6,3	72,9 7,0	0,5 ^C
Fragmentační index % (SD)	30,3 7,6	31,6 8,3	0,5 ^C

ADHD = porucha pozornosti s hyperaktivitou; h = hodina; min = minuty; n = počet; SD = směrodatná odchylka. ^A Fisherův přesný test; ^B nepárový t-test; ^C Mann-Whitneyho test.

^D zahrnuje bipolární poruchu II, bipolární poruchu NOS a cyklothymii

^E zahrnuje depresi, depresi NOS, depresivní poruchu přizpůsobení a dysthymii

^F zahrnuje generalizovanou úzkostnou poruchu, sociální a separační úzkost

DISKUZE

V této průřezové explorativní studii jsme si kladli za cíl zmapovat spánkové charakteristiky, cyklus spánek-bdění a chronotyp u potomků v riziku bipolární poruchy pomocí subjektivních a objektivní metody. Dále jsme porovnávali, jak se spánek u těchto potomků liší od spánku dětí a adolescentů z kontrolní skupiny. Posledním cílem bylo otestovat, zda je mezi symptomy narušeného spánku a přítomnou psychopatologií a dalšími klinickými proměnnými asociace, která by jejich přítomnost vysvětlovala lépe než příslušnost do skupiny v riziku. V době svého publikování byla naše práce teprve druhou studií zkoumající spánek u potomků v riziku bipolární poruchy využívající takto širokou baterii vyšetření (Šebela et al., 2017; in extenso příloha č. 2).

Rodiče dětí a adolescentů v riziku reportovali u svých potomků častěji než rodiče dětí a adolescentů z kontrolního souboru symptomy narušeného spánku. Šlo především o noční můry, pocity únavy po probuzení, bolesti hlavy po probuzení, zvýšená únava a problémy s usínáním. Nicméně přítomnost neafektivní duševní poruchy byla hlavním faktorem, který přispíval k nalezenému meziskupinovému rozdílu. Hlavní duševní poruchou, která v našem souboru ovlivňovala kvalitu spánku byla ADHD. Náš nálezný je v souladu s dříve popsanou vyšší prevalencí symptomů horšího usínání v dotazníku dle Chervina u dětí s ADHD v porovnání s kontrolami (Příhodová et al., 2010). Vyšší prevalence symptomů narušeného spánku u dětí s ADHD, v porovnání s kontrolami, byla taktéž popsána v meta analýze studií užívající subjektivní metody (Cortese et al., 2009) i aktigrafické přístroje (De Crescenzo et al., 2016). Zajímavým nálezem je ten, že užívání psychofarmak nemělo v naší studii signifikantní efekt na přítomnost symptomů narušeného spánku. Tento nálezný je však

nutné brát s ohledem na to, že jen 17% dětí v riziku bipolární poruchy užívalo psychofarmaka. Vzhledem k rozličnosti užívaných léků mezi dětmi a adolescenty jsme neprováděli podrobnější analýzu dle lékových skupin.

Náš hlavní nále (příznaky poruch spánku u potomků v riziku lze vysvětlit přítomností duševní poruchy) je konzistentní s nálezy předchozích studií. Levensonová et al. (2015) popsali v průřezové části jejich longitudinální studie, že již přítomnost psychiatrické poruchy v anamnéze u potomků v riziku měla signifikantní efekt na přítomnost symptomů narušeného spánku. V souladu s výše uvedenými tvrzeními jsou výsledky sekundární analýzy ve studii Jonese a kol. (2006), kde nenalezli signifikantně vyšší prevalenci spánkových poruch mezi asymptomatickými potomky v riziku a kontrolami. Obdobně nebyl také nalezen signifikantní rozdíl v prevalenci subjektivně hodnocených příznaků narušeného spánku u potomků v riziku vs kontroly v recentní studii Wescottové et al. (2019). Avšak výsledky této práce jsou silně limitované malým počtem dětí a adolescentů v riziku, které vyplnily spánkové dotazníky (9 mladších dětí a 5 adolescentů).

V našem souboru potomků v riziku bipolární poruchy jsme v porovnání s kontrolami našli vyšší prevalenci večerního chronotypu. Tento nále se shoduje s výsledky publikovanými ve studii Levensonové, kde autoři popisují taktéž vyšší prevalenci večerního chronotypu (Levenson et al., 2015). Večerní chronotyp byl popsán i v souborech euthymních adolescentních a dospělých pacientů s bipolární poruchou (Kim et al., 2014; Ahn et al., 2008). Náš nále tedy podporuje tvrzení, že večerní chronotyp je biomarkerem bipolární poruchy. Toto zjištění je důležité i vzhledem k tomu, že večerní chronotyp přináší vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních a metabolických onemocnění (Wong et al., 2015), pacienti s bipolární poruchou mají

až dvakrát vyšší riziko, že zemřou na kardiovaskulární onemocnění než u běžné populace (Weiner et al., 2011).

Aktigrafická data nám ukázala, že potomci v riziku bipolární poruchy mají delší latenci usínání než kontrolní potomci. Dále je však jejich spánková makrostruktura a cyklus spánek-bdění obdobný jako u kontrol. Delší latence usínání vyjádřená v aktigrafickém měření se v našem souboru odráží i ve výsledcích subjektivních metod. Náš nálezn je však jiný, než jaký popsali Jones et al. (2006) ve své sedmidenní aktigrafické studii. Hlavním rozdílem mezi naší, a dříve provedenou studií Jonese, je nižší míra psychopatologie u potomků v jejich souboru, což by mohlo tyto rozdílné nálezy vysvětlovat. Recentní aktigrafická studie spánku potomků v riziku bipolární poruchy také nenalezla meziskupinový rozdíl, respektive signifikantní rozdíl byl nalezen jen u skupiny devíti potomků, u nichž jeden rodič měl bipolární poruchu a druhý depresi (Wescott et al., 2019). Hlavními rozdíly této studie proti naší je její malý vzorek potomků v riziku bipolární poruchy pro onemocnění jednoho z rodičů (13 dětí) a nejasně reportovaná prevalence aktuální psychopatologie, což nám brání podrobněji porovnat výsledky aktigrafického měření s našimi.

Zdá se, že potomci v riziku bipolární poruchy a jejich rodiče hodnotí svůj spánek jako narušený, avšak toto subjektivní hodnocení nemá, krom delší latence usínání, aktigrafický korelát.

Při interpretaci výsledků naší studie musí být brány v potaz její limity. Omezením naší práce je nízké procento navrácených spánkových deníků, což mohlo zapříčinit nepřesnosti ve vyhodnocování aktigrafických záznamů, čemuž jsme se snažili předejít využitím dat z dotazníku dle Chervina. Také námi zvolená délka aktigrafického měření může být limitací našich nálezů. Je možné, že perioda aktigrafického měření

nebyla dostatečně dlouhá, abychom mohli zachytit narušení cirkadiánní regulace cyklu spánek-bdění. Nedostatkem psychiatrického vyšetření u dětí/adolescentů zařazených v naší studii je fakt, že vyšetřující nebyli zaslepeni ke statutu potomků (v riziku vs kontrola), což mohl vést k nadhodnocení psychopatologie u potomků v riziku. Velikost studijního souboru nás limitovala v provedení separátních analýz u symptomatických a asymptomatických dětí v riziku a skupiny dětí a adolescentů

ZÁVĚR

I přes výše uvedené limitace naše studie přináší některá důležitá zjištění. Výskyt subjektivně vnímaných příznaků narušeného spánku je u potomků v riziku bipolární poruchy asociován s přítomností duševních poruch. Nicméně naše nálezy dokládají, že subjektivně popisovaný večerní chronotyp by mohl být jedním z biomarkerů bipolární poruchy.

Budoucí studie zkoumající spánek u dětí a adolescentů v riziku bipolární poruchy by měly cílit na asymptomatické děti a adolescenty, pokud chtějí přinést informace, které podpoří či vyvrátí zařazení symptomů narušeného spánku na začátek vývojové trajektorie bipolární poruchy. Obdobně i v případě, že si budou klást za cíl identifikovat spánkové a cirkadiánní biomarkery zvyšující riziko rozvoje psychopatologie u dětí a adolescentů v riziku.

STUDIE B

CÍLE A VÝZKUMNÉ HYPOTÉZY

Studie B navazuje na explorativní studii A. V této průřezové studii jsme si kladli za cíl zjistit, zda je přítomno narušení cirkadiální regulace cyklu spánek-bdění, večerní chronotyp, vyšší sociální jet lag a narušení spánkové makrostruktury u dětí a adolescentů v riziku bez aktuální psychopatologie, s výjimkou deprese a úzkostných poruch. Vzhledem k rozdílnému spánku dětí a adolescentů (Pesonen et al., 2014), jsme plánovali provést separátní analýzu dětí a adolescentů v riziku v porovnání s dětmi a adolescenty bez rizika.

Na základě dosavadních znalostí o cyklu spánek-bdění a spánkové makrostruktury u jedinců s bipolární poruchou nebo v jejím riziku jsme a priori stanovili následující hypotézy:

H1) Potomci v riziku bipolární poruchy mají méně stabilní a více variabilní rytmus spánek-bdění s nižší amplitudou než kontroly.

H2) U potomků v riziku bipolární poruchy je v porovnání s kontrolami vyšší zastoupení jedinců s večerním chronotypem a také vyšší sociální jet lag.

H3) Potomci v riziku bipolární poruchy mají horší kvalitu spánku a kratší dobu spánku než kontroly.

H4) Narušení spánku a jeho cirkadiálního rytmu je více vyjádřené u adolescentů v riziku než u dětí v riziku.

METODA

Studie byla schválena etickou komisí 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a etickou komisí Národního ústavu duševního zdraví v Klecanech. Účastníci studie před zařazením podepsali informovaný souhlas se svojí účastí, rodiče písemně odsouhlasili účast svých potomků, a ti sami museli s účastí ústně souhlasit.

Výzkumný soubor

Nábor výzkumného souboru probíhal obdobnou cestou jako ve studii A. Napřed byli identifikováni rodiče a poté jejich děti.

Kritéria k zařazení do skupiny dětí v riziku bipolární poruchy byla následující: 1) jeden rodič má prokázanou (potvrzenou vyšetřením SADS) bipolární poruchu I nebo II; 2) věk < 18 let; 3) bez anamnézy bipolární poruchy; 4) bez anamnézy psychotické poruchy; 5) bez anamnézy ADHD; 6) bez anamnézy poruch intelektu; 7) bez anamnézy chronického somatického onemocnění.

Kritéria k zařazení do kontrolní skupiny byla následující: 1) žádný z rodičů neměl prokázanou (potvrzenou vyšetřením SADS) bipolární poruchu I nebo II, či jinou duševní poruchu; 2) věk < 18 let; 3) bez anamnézy bipolární poruchy; 4) bez anamnézy psychotické poruchy; 5) bez anamnézy ADHD; 6) bez anamnézy poruch intelektu; 7) bez anamnézy chronického somatického onemocnění.

Nástroje

Psychopatologie

Psychiatrické vyšetření. Diagnóza bipolární poruchy u rodičů byla potvrzena pomocí interview SADS. Rodiče potomků z kontrolního souboru byli vyšetřeni pomocí stejného nástroje. Psychopatologický profil dětí v riziku bipolární poruchy i kontrolních

děti byl vyšetřen pomocí interview KSADS. Rozhovory byly vedeny jak s dítětem, tak s rodičem.

K zachycení subsyndromálních symptomů deregulace nálady, úzkostí a narušení spánku byly použity následující škály:

Symptomy deregulace nálady a narušení spánku. Dotazník General Behavior Inventory (GBI) – verze pro rodiče, byl použit ke screeningu symptomů deregulace nálady (Youngstrom et al., 2001). GBI se skládá ze 73 otázek reflektujících intezitu a délku trvání symptomů. Obsahuje depresivní škálu (Cronbachovo $\alpha = 0,97$) a 10 položkovou škálu mánie ($\alpha = 0,92$) (Youngstrom et al., 2008). Dále jsme použili spánkovou subškálu GBISS k určení symptomů narušení spánku ($\alpha = 0,83$) (Meyers et al., 2008). Každá položka v GBI je hodnocena na čtyř bodové likertově škále intenzity.

Symptomy úzkosti. Dotazník The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) byl použit k zachycení úzkostných symptomů (Birmaher et al., 1997). SCARED obsahuje 41 otázek zahrnujících symptomy panické poruchy, generalizované úzkostné poruchy, separačních úzkostí, sociální a školní fobie ($\alpha = 0,93$). Každá položka SCARED je hodnocena tří bodovou likertovou škálou intenzity.

Aktigrafie

K aktigrafickému měření byly využity přístroje MotionWatch 8 (CamNTEch, Cambridge, UK). Všechny zařazené děti nosily aktigraf minimálně 14 po sobě jdoucích dní, dle doporučení standardů Americké akademie pro spánkovou medicínu (Smith et al., 2018). Aktigrafické měření probíhalo v průběhu školního roku mimo školních prázdnin. Data byla snímána v 60 s epochách a byla analyzována pomocí MotionWare softwaru verze 1.2.28. Softwarový algoritmus skóruje každou minutu aktigrafického záznamu jako spánek nebo bdění na základě zaznamenaného pohybu, při zohlednění

pohybu ve dvou předcházejících a nadcházejících minutách (Oakley, 1997). Spánkové deníky byly použity ke kontrole automatického skórování. Pondělí, úterý, středa, čtvrtek a neděle byly považovány za školní dny (druhý den totiž děti musely stávat do školy), pátek a sobota byly považovány za volné dny.

Cirkadiánní rytmus klid-aktivita. K určení cirkadiánní rytmu klid-aktivita byla použita funkce NPCRA, která je součástí softwaru MotionWare. Funkce NPCRA byla použita v souladu s recentními studiemi mapujícími cirkadiánní rytmus (Cosgrave et al., 2018). Studované proměnné rytmu klid-aktivita byly následující:

a) Intradaily Variability (IV). IV kvantifikuje fragmentaci period klidu a aktivity. Tato proměnná má rozsah 0–2. Vysoká IV reflektuje časté změny period klidu a aktivity.

b) Interdaily stability (IS). IS kvantifikuje stabilitu aktivity mezi dny. Tato proměnná hodnotí stálost opakování 24 hodinového vzorce klidu-aktivity napříč všemi dny měření. Rozsah IS je 0-1. Nízká IS reflektuje slabou vazbu cyklu aktivita-bdění na externí synchronizátory z prostředí (zeitgebery).

c) Relative amplitude (RA). RA indikuje amplitudu cyklu klid-aktivita, která je reprezentována jako rozdíl množství aktivity v 10 nejvíce aktivních hodinách a pěti nejméně aktivních hodinách. Rozsah RA je 0-1. Nízká RA je přítomna u subjektů se zvýšenou aktivitou v noci a se sníženou aktivitou přes den.

Chronotyp. Chronotyp může být definován jako střední bod spánku o volných dnech (Mid sleep point, MSF) vyjádřený v lokálním časovém pásmu (Roenneberg et al., 2003). Aktigrafické měření vykazuje silnou korelaci s originálním Mnichovských dotazníkem chronotypu (Santisteban et al., 2018). Proto jsme v naší studii určili dimensionální chronotyp na kontinuu od ranního po večerní pomocí analýzy

aktigrafických dat. Abychom výsledek očistili o potencionální spánkový dluh získaný během školního týdne, vypočítali korigovaný chronotyp (Roenneberg et al., 2004).

Sociální jet lag. Sociální jet lag (SJL) je definován jako diskrepance mezi společnostmi určeným časem vstávání a biologicky chronotypovými preferencemi jedince (Wittman et al., 2006). SJL byl vypočítán jako rozdíl mezi MSF a středním bodem spánku ve školních dnech. Abychom kontrolovali SJL na spánkový dluh získaný během školních dní, použili jsme korigovaný SJL (Jankowski, 2017).

Spánkový dluh. Průměrný spánkový dluh nahromaděný během školních dní byl vypočítán podle Roennebergovy rovnice:

$$\text{sleep debt} = (\text{sleep time FD} - (5 \times \text{sleep time SD} - 2 \times \text{sleep time FD}) \div 7) \times 5$$

,kde sleep time FD odpovídá době spánku o volných dnech a sleep time SD odpovídá době spánku o školních dnech (Roenneberg et al., 2004).

Spánková makrostruktura. Spánková makrostruktura byla určena pomocí analytického programu The Actiwatch sleep analysis, který je součástí MotionWare softwaru. Časy ulehnutí a vstání z postele byly kontrolovány pomocí funkce měření osvitů a kontrolovány údaji ze spánkových deníků. Byly sledovány následující proměnné:

a) Doba strávená v posteli. Tato proměnná představuje celkový čas od ulehnutí do opuštění postele.

b) Doba spánku. Celkové trvání všech epoch, které nepřekročily práh aktivity, aby byly vyhodnoceny jako bdělá doba, mezi usnutím a probuzením.

c) Spánková efektivita. Procentuálně vyjadřuje, kolik času stráveného v posteli představoval spánek. Vypočítána jako podíl času spánku a času stráveného v posteli x 100.

d) Spánková latence. Čas potřebný k zahájení spánku od ulehnutí. Tento čas je vypočítán na základě algoritmu hodnotícího aktivitu po ulehnutí do postele.

e) Fragmentační index. Suma procentuálně vyjádřených fází krátké imobility (< 1 min) a procent času se zaznamenanou mobilitou během spánku. Tato proměnná má rozsah 0-100. Čím je fragmentační index vyšší, tím je nižší kvalita spánku.

Studijní vizity

Studie se skládala ze dvou vizit. Při první bylo provedeno vyšetření KSADS a také byly rodičům vydány psychometrické škály a aktigrafický přístroj. Rodiče vyplnili škály ke konci aktigrafického měření a v rámci druhé vizity je předali zpět spolu s aktigrafickým přístrojem.

Statistická analýza

Spánková data byla analyzována separátně pro školní dny a volné dny a dále bylo hodnocen rozdíl mezi školními a volnými dny. Distribuce dat byla pro každou proměnnou testována pomocí Shapiro-Wilkova testu. Soubor byl dále rozdělen na děti a adolescenty s věkovou hranicí nastavenou na 10 let (Sawyer et al., 2018). K porovnání chronotypu, SJL a spánkových dat byla použita 2 faktorová ANOVA s faktorem skupina (v riziku, kontroly) a věk (děti, adolescenti) s následnými Tukeyho HSD post hoc testy. Následně jsme sestavili vícerozměrný lineární regresní model, abychom mohli testovat asociaci věku a sledovaných proměnných, u kterých byl nalezen signifikantní mezi skupinový rozdíl. Statistická signifikance všech testů byla nastavena na hladině $p < 0,05$. Existence falešně pozitivních nálezů byla kontrolováno pomocí Benjamini-Hochbergovy procedury s nastavenou hladinou falešně pozitivních nálezů 0,20. Standardizovaná velikost efektu u všech signifikantních mezi skupinových rozdílů byla vypočítána jako Cohenovo d .

VÝSLEDKY

Demografické a klinické charakteristiky

Celkem bylo do studie zařazeno 43 potomků v riziku bipolární poruchy z 35 rodin (rodiče: 21 případů bipolární poruchy I; 14 případů bipolární poruchy II) a 42 kontrol z 31 rodin. Mezi skupinami nebyl rozdíl v pohlaví (21 vs 17 dívek; Fisherův přesný test; $p = 0,4$), věku ($11,0 \pm 3,2$ let vs $11,1 \pm 3,4$ let; $t(83) = -0,175$; $p = 0,9$) a délce aktigrafického měření (děti v riziku; průměr: $22,6 \pm 7,7$ dní; medián: 22,0 dní; min: 14,0 dní; max: 39,0 dní; kontroly: průměr: $20,0 \pm 6,7$ dní, medián: 17,5 dní, min: 14 dní, max: 30,7 dní; $Z = 1,279$; $p = 0,2$). Podskupina dětí (<10 let) čítala 16 dětí v riziku a 17 kontrol. Podskupina adolescentů (>10 let) se skládala z 27 adolescentů v riziku a 25 kontrol. Podskupiny se nelišily věkem ani pohlavím. Bližší informace jsou popsány v tabulce 13.

TABULKA 13. Demografické a klinické charakteristiky souboru

	Celkový soubor			<10 let			>10 let		
	Děti v riziku n=43	Kontroly n=42	P	Děti v riziku n=16	Kontr. n=17	p	Děti v riziku (n=27)	Kontr. (n=25)	p
Věk, průměr (SD)	11,0 (3,2)	11,1 (3,4)	n.s. ^A	7,4 (1,4)	7,8 (1,2)	n.s. ^A	13,0 (1,8)	13,3 (2,4)	n.s. ^A
Pohlaví, dívky (%)	21 (49)	17 (40)	n.s. ^B	10 (63)	7 (41)	n.s. ^B	11 (41)	10 (40)	n.s. ^B
Depresivní porucha, n (%)	2 (5)	0 (0)	n.s. ^B	1 (6)	0 (0)	n.s. ^B	1 (4)	0 (0)	n.s. ^B
Úzkostná porucha, n (%)	9 (21)	6 (14)	n.s. ^B	3 (19)	2 (12)	n.s. ^B	6 (22)	4 (16)	n.s. ^B
SCARED Průměr (SD)	14,1 (11,6)	9,0 (6,0)	,046 ^C	14,6 (10,9)	8,8 (6,4)	n.s. ^C	13,7 (12,2)	9,1 (5,8)	n.s. ^C

	Celkový soubor			<10 let			>10 let		
	Děti v riziku n=43	Kontroly n=42	P	Děti v riziku n=16	Kontr. n=17	p	Děti v riziku (n=27)	Kontr. (n=25)	p
GBI deprese; průměr (SD)	8,9 (10,4)	2,3 (3,3)	<,001 ^c	11,7 (15,6)	2,0 (3,0)	,007 ^c	8,6 (7,8)	2,6 (3,5)	.002 ^c
GBI mánie, průměr (SD)	1,9 (2,5)	0,2 (0,6)	<,001 ^c	3,3 (4,3)	0,1 (0,5)	,003 ^c	1,6 (2,1)	0,2 (0,6)	.02 ^c
GBI spánek; průměr (SD)	0,9 (1,3)	0,3 (0,8)	,02 ^c	1,7 (2,2)	0,2 (0,7)	,04 ^c	0,8 (1,2)	0,4 (0,8)	n.s. ^c

A nepárový t-test; B Fisherův přesný test; C Mann-Whitneyho U test; GBI = General Behavior Inventory; Kontr. = kontroly; SCARED = Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders; SD = standard deviation.

Mezi potomky v riziku nebylo signifikantně více případů depresivní poruch (2 vs 0; Fisherův přesný test; $p = 0,5$) ani úzkostných poruch (9 vs 6; Fisherův přesný test; $p = 0,6$). V souboru v riziku ani v kontrolním souboru nebyl nalezen žádný případ nadužívání drog. Skupina v riziku měla vyšší skóry ve škále SCARED ($Z = 1,986$; $p = 0,046$; Cohenovo $d = 0,55$) a vyšší skóry ve škále GBI (deprese, $Z = 4,074$; $p < 0,001$, $d = 0,85$; mánie, $Z = 3,568$; $p < 0,001$, $d = 0,93$; spánek, $Z = 2,316$; $p = 0,02$; $d = 0,55$) než kontroly. V analýze podskupin měly skupiny v riziku vyšší skóry než kontroly kromě škály GBI spánek mezi adolescenty. Detaily jsou uvedeny v tabulce 13.

Cirkadiánní rytmus klid-aktivita

Aktigrafická data od 41 dětí a adolescentů v riziku a 41 kontrol bylo analyzováno pomocí NPCRA. Skupina v riziku měla nižší IV než kontroly $F(1,81) = 4,529$; $p = 0,04$; $d = 0,32$). Věk ($\beta = 0,405$; $R^2 = 0,17$; $p < 0,001$), ale ne GBI a SCARED skóry, byl signifikantně asociován s IV. Žádné rozdíly v IS nebo RA nebyly mezi skupinami

nalezeny. *Analýza podskupin.* U žádné proměnné nebyl nalezen signifikantní efekt interakce skupina*věk. Detaily jsou uvedeny v tabulce 14.

TABULKA 14. Cirkadiánní rytmus klid-aktivita

	Celkový soubor			< 10 let		> 10 let		Interakce skupina*věk
	Děti v riziku	Kontr.	Skupinový rozdíl	Děti v riziku	Kontr.	Děti v riziku	Kontr.	
	n=41	n=41	p ^A	n=14	n=17	n=27	n=24	
RA průměr (SD)	0,94 (0,05)	0,96 (0,02)	,3	0,96 (0,01)	0,97 (0,01)	0,94 (0,06)	0,95 (0,02)	,9
IS průměr (SD)	0,54 (0,12)	0,53 (0,10)	,2	0,63 (0,1)	0,59 (0,06)	0,50 (0,1)	0,48 (0,10)	,8
IV průměr (SD)	0,71 (0,15)	0,76 (0,16)	,04	0,61 (0,1)	0,73 (0,17)	0,76 (0,2)	0,78 (0,16)	,2

A 2-faktorová ANOVA, faktory: skupina (v riziku vs kontroly); věk (dítě vs adolescent); Kontr. = kontroly; IS = itradaily stability; IV = interdaily variability; RA = relative amplitude; SD = směrodatná odchylka.

Chronotyp, sociální jet lag a spánkový dluh

Žádné meziskupinové rozdíly ve středním bodu spánku o volných dnech nebyly nalezeny jak v celkových souborech, tak v analýze podskupin. Detaily jsou uvedeny v tabulce 15.

TABULKA 15. Chronotyp, sociální jet lag a spánkový dluh

	Celkový soubor			<10 let		>10 let		Interakce skupina*věk
	Děti v riziku	Kontr.	Skupinový rozdíl	Děti v riziku	Kontr.	Děti v riziku	Kontr.	
	n=43	n=42	p ^A	n=16	n=17	n=27	n=25	
MSF_{sc}, h:mins	3:07 (0:56)	3:16 (0:56)	,3	2:38 (1:04)	2:46 (0:51)	3:21 (0:41)	3:36 (0:52)	,9
SJL_{sc}, h:mins	0:28 (0:33)	0:43 (0:35)	,04	0:28 (0:33)	0:44 (0:45)	0:28 (0:33)	0:42 (0:26)	,3
Sdluh min	41,4 (99,9)	93,8 (151,0)	,07	-0,4 (84,2)	18,8 (87,0)	66,1 (101,6)	144,8 (165,0)	,3

A 2-faktorová ANOVA, faktory: skupina (v riziku vs kontroly); věk (dítě vs adolescent); Kontr. = kontroly; MSF_{sc} = průměrný korigovaný střední bod spánku o volných dnech; n = počet; SD = směrodatná odchylka; SJL_{sc} = průměrný korigovaný sociální jet lag.

Nižší SJL_{sc} ($p= 0,04$; $d= 0,5$) v porovnání s kontrolami byl nalezen u skupiny v riziku. SJL_{sc} nebyl asociován s GBI a SCARED skóry a věkem. V analýze podskupin nebyl nalezen signifikantní meziskupinový rozdíl. Detail jsou uvedeny v tabulce 15.

Nebyly nalezeny žádné meziskupinové rozdíly ve spánkovém dluhu nahromaděném o školních dnech, jak v celkových souborech, tak v analýze podskupin. Detaily jsou uvedeny v tabulce 15.

Spánková makrostruktura

Školní dny

Nebyly nalezeny žádné rozdíly v době strávené v posteli, době spánku, spánkové efektivitě, spánkové latenci a fragmentačním indexu mezi skupinou v riziku a kontrolami.

Analýza podskupin. Byla zjištěna signifikantní interakce skupina*věk v parametrech dobu spánku ($F(1,81) = 5,37$; $p= 0,02$) a index fragmentace spánku ($F(1,81) = 4,961$; $p= 0,3$). Delší doba spánku byla nalezena u adolescentů v riziku v porovnání s kontrolami ($p < 0,001$; $d= 0,21$). Věk ($\beta= -0,567$; $R^2= 0,28$; $p < 0,001$), ale nikoli GBI a SCARED skóry, byl asociován s dobou spánku. Žádné rozdíly v době spánku nebyly nalezeny u dětí v riziku v porovnání s kontrolami.

Vyšší fragmentační index spánku byl nalezen u dětí v riziku v porovnání s kontrolami ($p= 0,02$; $d= 0,96$). Věk ($\beta= -0,372$; $R^2= 0,12$; $p=0,03$), ale ne GBI a SCARED skóry, byl asociován s fragmentačním indexem. Nebyly nalezeny žádné rozdíly ve fragmentačním indexu u adolescentů v riziku v porovnání s kontrolami. Detaily jsou uvedeny v tabulce 16.

Volné dny

U skupiny v riziku byla nalezena nižší spánková efektivita ($F(1,81) = 6,63$; $p = 0,01$; $d = 0,47$), kratší doba spánku ($F(1,81) = 7,62$; $p = 0,007$; $d = 0,56$) a vyšší fragmentační index ($F(1,81) = 4,43$; $p = 0,04$; $d = 0,38$) v porovnání s kontrolami. Spánková efektivita, doba spánku i fragmentační index nebyly asociované s GBI a SCARED skóry. Věk byl asociován s fragmentačním indexem ($\beta = -0,241$; $R^2 = 0,06$; $p = 0,03$) a spánkovou efektivitou ($\beta = 0,314$; $R^2 = 0,11$; $p = 0,003$), ale ne s dobou spánku ($p = 0,08$). Žádné meziskupinové rozdíly nebyly nalezeny u doby strávené v posteli a spánkové latence.

Analýza podskupin. U žádné proměnné nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi podskupinami. Detaily jsou uvedeny v tabulce 16.

TABULKA 16. Spánková makrostruktura

	Celkový soubor		Skupinový rozdíl p^A	< 10 let		> 10 let		Interakce skupina*věk p^A
	Děti v riziku	Kontr.		Děti v riziku	Kontr.	Děti v riziku	Kontr.	
	n=43	n=42		n=16	n=17	n=27	n=25	
Školní dny, průměr (SD)								
TIB min	554,7 (46,1)	551,8 (66,9)	,8	590,5 (38,1)	599,0 (34,2)	533,5 (36,5)	519,8 (65,0)	,3
AST min	434,4 (33,8)	442,7 (48,2)	,2	447,6 (41,0)	477,2 (29,7)	426,6 (26,5)	419,2 (44,2)	,02
SE %	78,6 (6,3)	80,4 (4,2)	,07	75,9 (5,2)	79,5 (3,3)	80,3 (6,4)	81,0 (4,8)	,2
SL min	15,2 (12,4)	18,2 (15,6)	,3	17,7 (14,1)	24,6 (15,1)	13,8 (11,4)	13,8 (14,7)	,3
FI	29,5 (7,2)	27,7 (5,8)	,06	33,6 (6,8)	27,9 (4,8)	27,1 (6,9)	27,6 (6,4)	,03
Volné dny, průměr (SD)								
TIB min	579,2 (52,1)	586,4 (60,8)	,6	600,7 (39,1)	607,2 (35,4)	566,4 (55,2)	572,3 (70,5)	,9
AST min	446,0 (38,6)	468,9 (42,5)	,007	447,5 (39,6)	482,5 (26,8)	445,1 (38,8)	459,7 (48,8)	,3
SE %	77,4 (6,6)	80,2 (5,1)	,01	74,6 (5,6)	79,7 (4,2)	79,1 (6,7)	80,6 (5,8)	,2

	Celkový soubor		< 10 let		> 10 let		Interakce skupina*věk p ^A	
	Děti v riziku	Kontr. n=42	Skupinový rozdíl p ^A	Děti v riziku n=16	Kontr. n=17	Děti v riziku n=27		Kontr. n=25
	n=43							
SL min	16,1 (14,4)	16,7 (15,3)	,8	18,7 (17,7)	20,9 (16,8)	14,5 (12,1)	13,8 (13,9)	,7
FI	31,6 (7,3)	28,8 (7,3)	,04	34,2 (7,2)	28,6 (7,6)	30,1 (7,1)	28,9 (7,2)	,2
Rozdíl mezi školními a volnými dny, průměr (SD)								
Δ TIB min	32,9 (31,2)	48,0 (41,4)	,046	16,1 (12,2)	26,2 (24,4)	42,8 (34,8)	62,9 (44,3)	,5
Δ AST min	23,6 (18,6)	36,1 (34,1)	,06	18,9 (13,3)	18,0 (16,7)	26,5 (20,9)	48,4 (37,5)	,047
Δ SE %	2,3 (2,0)	1,9 (2,0)	,5	2,3 (2,7)	2,2 (2,3)	2,2 (1,5)	1,7 (1,8)	,6
Δ SL min	5,6 (6,1)	6,1 (7,1)	,4	5,1 (6,7)	9,2 (9,8)	5,8 (5,7)	3,4 (3,0)	,04
Δ FI	3,5 (3,2)	3,0 (2,6)	,7	2,8 (2,3)	3,5 (3,2)	3,8 (3,6)	2,6 (2,1)	,1

A 2-faktorová ANOVA, faktory: skupina (v riziku vs kontroly); věk (dítě vs adolescent); AST = doba spánku; FI = fragmentační index; Kontr. = kontroly; n = počet; SE= spánková efektivita; SL= spánková latence; TIB = doba strávená v posteli.

Rozdíly mezi školními a volnými dny

U skupiny v riziku byl zaznamenán menší rozdíl v čase stráveném v posteli v porovnání s kontrolní skupinou ($F(1,81) = 4,106$; $p = 0,046$; $d = 0,41$). Věk ($\beta = 0,398$; $R^2 = 0,15$; $p < 0,001$), ale ne GBI a SCARED, byl asociován s dobou strávenou v posteli. Žádné další mezi skupinové rozdíly nebyly nalezeny.

Analýza podskupin. Byla nalezena signifikantní interakce skupina*věk v parametru doba spánku ($F(1,81) = 4,048$; $p = 0,047$) a rozdíl spánkové latence ($F(1,81) = 4,534$; $p = 0,04$). Menší rozdíly v době spánku ($p = 0,008$; $d = 0,74$) a větší rozdíly ve spánkové latenci ($p = 0,009$; $d = 0,52$) byly nalezeny u adolescentů v riziku v porovnání s kontrolami. Rozdíly v délce spánku a latenci spánku nebyly asociovány se skóry GBI

a SCARED. Věk byl asociován s rozdílem doby spánku ($\beta = 0,395$; $R^2 = 0,13$; $p < 0,001$), ale ne s rozdílem ve spánkové latenci ($p = 0,09$). Detaily jsou popsány v tabulce 16.

Korelace mezi subjektivním a objektivním měřením

Byla nalezena signifikantní negativní asociace mezi spánkovou škálou GBI a spánkovou efektivitou o volných dnech v podskupině dětí ($r_{s(33)} = -0,47$; $p < 0,05$).

Žádné jiné signifikantní asociace nebyly nalezeny. Detaily jsou uvedeny v tabulce 17.

TABULKA 17. Korelační koeficienty mezi subjektivními a objektivními měřeními

	SE školní dny	SE volné dny	FI školní dny	FI volné dny
Celkový soubor GBI spánek	-0,098	-0,200	0,051	0,050
Děti <10let GBI spánek	-0,289	-0,475*	0,174	0,184
Adolescenti >10 let GBI spánek	-0,009	-0,079	-0,023	-0,051

* Spearmanova korelace $p < 0,05$. FI = fragmentační index; GBI= General Behavior Inventory; SE= spánková efektivita.

DISKUZE

Cílem této studie bylo vyšetřit spánek a cirkadiánní rytmus klid-aktivita u dětí rodičů s bipolární poruchou v jejich domácím prostředí. Na podkladě předchozích znalostí o spánku u bipolární poruchy a aplikování endofenotypového přístupu jsme předpokládali, že potomci v riziku se budou lišit ve spánku a cirkadiánním cyklu klid-aktivita od kontrol.

Hlavní nálezy naší práce jsou následující: potomci v riziku spali o víkendu kratší dobu než kontroly a jejich spánek byl méně efektivní. Dále byly nalezeny rozdíly v separátních analýzách, dělících skupiny na děti pod 10 let a adolescenty.

Cirkadiánní rytmus klid-aktivita, chronotyp a sociální jet lag

Předchozí studie již přinesly důkazy, že deregulace cirkadiánního rytmu klid-aktivita je u pacientů s bipolární poruchou přítomna, a je také geneticky determinována (Takaesu et al., 2018; Shi et al., 2008). Cirkadiánní deregulace byla také pozorována ve studiích potomků bipolárních rodičů, a proto je považována za častý jev u jedinců s rodinnou zátěží bipolární poruchy (Melo et al., 2016). Nepravidelnost spánkového vzorce u potomků bipolárních rodičů byla popsána v práci Singhové (Singh et al., 2008) a Changové (Chang et al., 2003). Nicméně tyto nálezy nemusí reflektovat objektivně měřený rytmus klid-aktivita, protože obě autorky ve svých studiích používali dotazník, který je původně určen k testování temperamentu.

Potomci v riziku v našem souboru měli méně variabilní rytmus klid-aktivita než kontroly. V dalších proměnných se soubory nelišily. Tento výsledek je opačný, než jsme očekávali. Jones a kol. (2006) ve své sedmi denní aktigrafické studii také nenalezli meziskupinový rozdíl v cirkadiánním rytmu klid-aktivita. V naší studii jsme navíc použili delší periodu aktigrafického měření, což náš nález činí odolnější proti chybě způsobené krátkou periodou měření. Cyklus spánek-bdění je regulován dvou procesovým modelem. Proces C (cirkadiánní) je regulován cirkadiánní pacemakerem v suprachiasmatickém jádře. Proces S (homeostatický) představuje vnitřní tlak na spánek, který narůstá v bdělém období (Borbély et al., 2016). Na základě naší a Jonesových nálezů usuzujeme, že děti bipolárních rodičů nemají deregulovaný regulační proces C.

Chronotyp představuje individuální preference jedince. Ve vztahu ke spánku jej můžeme popsat jako tzv. sovy a skřivani. Večerní chronotyp s opožděnou spánkovou fází byl opakovaně popsán v souborech euthymních bipolárních pacientů

(Baek et al., 2016; Boudebesse et al., 2013). Večerní chronotyp je tak považován za trait marker bipolární poruchy, vzhledem ke své perzistenci i mimo afektivní fáze (Seleem et al., 2015). Jedinci s večerním chronotypem akumulují během školního/pracovního týdne větší spánkový dluh než jedinci s ranním či nevyhraněným chronotypem, a ranní vstávání přes pracovní týden dohánějí delším spánkem o víkendu. Diskrepance mezi aktuálním spánkem a endogenním cirkadiálním rytmem se nazývá sociální jet lag (Wittman et al., 2006).

Informace o chronotypu potomků v riziku bipolární poruchy jsou relativně chudé. Pirkola a kol. (2015) nenašli rozdíl v chronotypu mezi potomky v riziku a kontrolami pomocí subjektivního dotazníku. V naší explorativní studii, užívající stejný nástroj, jsme našli signifikantní preference večerního chronotypu mezi potomky v riziku v porovnání s kontrolami (Sebela et al., 2017).

Dle dostupných literárních zdrojů je naše studie teprve první, která zkoumá sociální jet lag u potomků bipolárních rodičů. Menší korigovaný sociální jet lag u potomků v riziku než u kontrol a žádný rozdíl v chronotypu nasvědčuje, že potomci v riziku mají menší potřebu víkendového přespávání, které je pro obecnou populaci dětí a adolescentů charakteristické. Přespávání o víkendu v populaci dětí a adolescentů je vysvětlováno fyziologickou spánkovou deprivací během školního týdne (Olds et al., 2010). Náš nález nižšího sociálního jet lagu u potomků v riziku nepřímo naznačuje menší potřebu spánku (Van Dongen et al., 2003). Navíc jsme v naší studii našli trend nižšího spánkového dluhu u potomků v riziku než u kontrol, což podporuje nižší potřebu spánku u potomků v riziku.

Spánková makrostruktura

Jak narušený spánek, tak i nízká spánková kvalita byly opakovaně popsány u euthymních bipolárních pacientů (De la Fuente-Tomás et al., 2018; Rocha et al., 2013). Navíc alterovaná spánková makrostruktura u bipolárních pacientů byla popsána i v metaanalýze aktigrafických studií (De Crescenzo et al., 2017).

Proměnnou, která má ve výzkumu bipolární poruchy specifické postavení je doba spánku. Spánková deprivace nebo kratší doba spánku může u jedince vyvolat hypománii či manii (Lewis et al., 2017). Spánková deprivace je také považována za fundamentální vývojovou cestu mánie (Plante and Winkelman, 2008). Spojení mezi zkrácenou dobou spánku a deregulací nálady byla také popsána v obecné adolescentní populaci (Barnes et al., 2015; Baum et al., 2014). Snížený spánek u předškolních dětí v riziku bipolární poruchy byl identifikován jako jeden z hlavních prediktorů budoucího vývoje této nemoci (Egeland et al., 2012; Shaw et al., 2005). Více recentně, Levensonová a kol. (2017) pozorovali v jejich longitudinální studii, že děti s narušeným spánkem mají skoro dvou násobně vyšší šanci, že se u nich bipolární porucha vyvine než děti v riziku s dobrým spánkem. Na druhou stranu, Jones a kol. (2006) nepopsali žádné rozdíly mezi dětmi v riziku a kontrolami v délce spánku v malé, potenciaálně statisticky slabé, aktigrafické studii.

U dětí a adolescentů se vyskytuje tzv. catch-up spánek, kdy o víkendech spí déle, aby dohnali spánkový dluh nashromážděný během školních dní (Olds et al., 2010). Tento jev je převážně regulovaný homeostatickým procesem S (Borbély et al., 2016). V naší studii byl tento catch-up spánek přítomný jak u dětí v riziku, tak u kontrol, avšak potomci v riziku spali kratší dobu než kontroly. Přitom nebyl mezi skupinami zaznamenán žádný rozdíl ve spánkovém dluhu. Tento náález naznačuje, že potomci

v riziku mají, objektivně měřeno, menší potřebu spánku než kontroly, což je v souladu s předchozími studii (Egeland et al., 2012; Shaw et al., 2005). Věk nebyl asociovaný s délkou spánku o volných dnech, nicméně prodloužení spánku bylo signifikantně menší u adolescentů v riziku než u kontrol a věk byl s tímto procesem asociován. Jinak řečeno, potomci v riziku bipolární poruchy měly kratší catch-up spánek a tento nále byl více vyjádřený u starších subjektů. Naše nálezy naznačují, že potomci v riziku mohou mít deregulovaný regulační proces spánkové homeostázy (S), což je klinicky prezentováno jako snížená potřeba spánku. Snížená potřeba spánku a deregulovaná spánková homeostáza byly také pozorovány v animálních modelech s defektními cirkadiánními geny jako je *CLOCK* a *Nr1d1*, které se používají k modelování mánie podobnému chování (Mang et al., 2016; Landgraf et al., 2014; Roybal et al., 2007). Variace v těchto genech byly také navrženy jako biomarkery bipolární poruchy (Milhiet et al., 2011).

Studie, které testovali spánek pomocí subjektivních metod popsaly vysokou prevalenci symptomů narušeného spánku u dětí v riziku bipolární poruchy. Maoz a kol. (2014), Lai a kol. (2014) a Levensonová a kol. (2015) reportovali vyšší skóry na škálách testujících narušení spánku u potomků v riziku než u kontrol. Vyšší prevalence poruch spánku u potomků v riziku, než u kontrol byla také popsána ve studii Duffy a kol. (2010), kde autoři užívali strukturované klinické vyšetření.

V naší studii, používající objektivní spánkové měření, jsme pozorovali nižší spánkovou kvalitu o volných dnech u potomků v riziku než u kontrol. Nižší kvalita spánku byla vyjádřená více u starších subjektů. Navíc, narušení kvality spánku bylo vyjádřené i v subjektivních škálách. Jones a kol. (2006) nenašli žádné signifikantní rozdíly ve spánkové makrostruktuře v jejich aktigrafické studii potomků v riziku

bipolární poruchy, ale jejich studie mohla být ovlivněna krátkou dobou aktigrafického měření (Smith et al., 2018).

Rozdíly mezi subjektivními a objektivními metodami vyšetření spánku byly popsány v různých klinických prostředích (Krishnamurthy et al., 2018; Hughes et al., 2018; DÍaz-Román et al., 2018). V naší studii jsme pozorovali signifikantní vztah mezi objektivní a subjektivní metodou jen u spánkové efektivity o volných dnech u mladších dětí v riziku.

V poslední době je stále větší evidence pocházející z genetických vazebných studií, longitudinálních studií dětí v riziku a bipolárních pacientů v remisi i z animálních modelů, která podporuje tvrzení, že narušený spánek a cyklus spánek-bdění by mohl být endofenotyp bipolární poruchy (Takaesu, 2018; Gold and Sylvia; Geoffroy et al., 2015). Pokud naše nálezy hodnotíme s vědomím výše uvedeného, vypadá to, že snížená potřeba spánku a nízká kvalita spánku by mohl být endofenotyp bipolární poruchy.

Naše nálezy je nutno brát v kontextu limitací naší práce. Průřezový design naší práce je jejím hlavním omezením, jelikož nejsme schopni detekovat žádný specifický kauzální vztah mezi studovanými spánkovými proměnnými a rizikem rozvoje bipolární poruchy. Budoucí práce by se měly zaměřit na objektivně měřenou dobu spánku a testovat ji jako prediktor rozvoje bipolární poruchy v souborech v riziku. Omezená velikost souboru vedla k nestejně rozloženým skupinám, což mohlo vést k statisticky nedostatečně silným výsledkům. Dále nejsme schopni vyloučit vliv BMI na cyklus klid-aktivita, jelikož jsme u účastníků studie neměřili výšku a váhu. Také jsme nebyli schopni vyloučit vliv rodičovské regulace spánku dětí a disponovali jsme jen omezenými klinickými data o rodičích.

I přes výše uvedené limitace má práce své silné stránky. Analýza podskupin nám umožnila sledovat fyziologické rozdíly mezi spánkem malých dětí a adolescentů. Perioda aktigrafického měření byla dostatečně dlouhá, abychom snížili riziko chyby krátkého měření. Studie B byla dne 8.6.2019 přijata k publikaci v časopise Chronobiology International (Šebela et al., 2019).

ZÁVĚR

Objektivně a subjektivně zaznamenaná nižší kvalita spánku a přímo i nepřímo naznačená nižší potřeba spánku u dětí a adolescentů v riziku bipolární poruchy mohou představovat endofenotyp bipolární. Budoucí longitudinální studie osob v riziku bipolární poruchy jsou nezbytné k určení přínosu objektivního vyšetření spánku k určení, kdo z populace v riziku bipolární poruchu opravdu rozvine.

DALŠÍ PUBLIKACE SE VZTAHEM K TÉMATU DISERTAČNÍ PRÁCE

Publikace s impakt faktorem

GOETZ M, NOVAK T, VIKTORINOVA M, PTACEK R, MOHAPLOVA M, **SEBELA A.** Neuropsychological Functioning and Temperament Traits in a Czech Sample of Children and Adolescents at Familial Risk of Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2019 Apr 9;10:198. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00198. IF = 2,857; citace dle WoS: 0

Specifické narušení kognitivního výkonu (především pozornost a vizuální paměť) tak i přítomnost určitých temperamentových charakteristik (např. novelty seeking) mohou představovat znaky vulnerability pro rozvoj bipolární poruchy. V této průřezové studii jsme se věnovali neuropsychologii a temperamentu u potomků rodičů s bipolární poruchou. V souboru 63 dětí a adolescentů v riziku a 54 kontrol srovnatelných věkem a pohlavím jsme nenalezli žádné statisticky signifikantní meziskupinové rozdíly v kognitivních funkcích vyšetřených pomocí rozsáhlé neuropsychologické baterie testů. Signifikantní meziskupinový rozdíl byl však nalezen u temperamentu. Děti v riziku bipolární poruchy měly více vyjádřen temperament s nízkou volní kontrolou a nízkým fokusováním pozornosti. Na základě našich výsledků se nezdá, že by narušené kognitivní fungování mohlo být trait markerem bipolární poruchy. Avšak temperament s nízkou volní kontrolou a nízkým fokusováním pozornosti by mohl být asociovaný s rozvojem poruch nálady v této rizikové skupině.

GOETZ M, **SEBELA A,** MOHAPLOVA M, CERESNAKOVA S, PTACEK R, NOVAK T. Psychiatric Disorders and Quality of Life in the Offspring of Parents with Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Aug;27(6):483-493. doi: 10.1089/cap.2016.0056. IF = 2,901; citace dle WoS: 6

U potomků bipolárních rodičů je vyšší prevalence různých duševních onemocnění. Potomci samotní mají desetkrát vyšší riziko než kontroly, že se u nich vyvine bipolární porucha. V této průřezové studii jsme zkoumali prevalenci duševních

onemocnění u potomků bipolárních rodičů a testovali jsme, zda se tyto nemoci promítají do kvality jejich života. V souboru 43 potomků v riziku a 43 kontrol jsme našli vyšší celoživotní prevalenci duševních onemocnění dle DSM-5 (86% vs. 42%, kontrolované OR = 7,20; 95% CI: 2,27 – 22,81). V porovnání s kontrolami měly potomci v riziku vyšší prevalenci poruch nálady (33% vs. 2%, $p < 0,001$), úzkostných poruch (60% vs. 14%; $p < 0,001$) a ADHD (33% vs. 2%; $p < 0,001$). Po kontrole zavádějících faktorů byla signifikantní jen vyšší prevalence poruch nálady. V porovnání s kontrolami měli potomci v riziku nižší skóry v následujících doménách kvality života: sociální podpora a vztahy s vrstevníky (Cohenovo $d = 0,91$), vztahy s rodiči a doma ($d = 0,67$) a sebe percepce ($d = 0,55$). Nálezy naší studie jsou v souladu s ostatními studiemi z této oblasti a potvrzují vyšší riziko duševních poruch u dětí bipolárních rodičů.

GOETZ M, NOVAK T, VESELA M, HLAVKA Z, BRUNOVSKY M, POVAZAN M, PTACEK R, **SEBELA A.** Early stages of pediatric bipolar disorder: retrospective analysis of a Czech inpatient sample. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Nov 4;11:2855-64. doi: 10.2147/NDT.S79586. IF = 1,741; citace dle WoS: 4

Přibližně 30–60% dospělých s diagnostikovanou bipolární poruchou datuje své první příznaky poruchy do věku 15–19 let. Nicméně, správná diagnóza je leckdy opožděná o několik let. V této retrospektivní práci jsme popsali počátek onemocnění a klinické charakteristiky u 46 dětí s diagnostikovanou bipolární poruchou. Bipolární porucha byla nejčastěji napřed diagnostikována jako unipolární deprese (56%) následovaná hypománií (24%) a smíšenou epizodou (20%). Průměrný věk prvních symptomů byl 14,9 let. Sedm dětí mělo počátek onemocnění < 13 let (velmi časný počátek). Výskyt traumatizujících událostí, porucha nálady mezi příbuznými a ADHD byly signifikantně častější ve skupině s velmi časným počátkem onemocnění než ve

skupině s časným výskytem (13-18 let). První příznaky se častěji vyskytly u dětí bipolárních rodičů a také se v této skupině dříve objevily manické příznaky.

Kapitola v monografii

GOETZ, M., MOHAPLOVA, M., **SEBELA, A.**, NOVAK, T. Developmental Considerations in Bipolar Disorder. In: Understanding Uniqueness and Diversity in Child and Adolescent Mental Health. London: Academic Press, 2018, s. 25-56. ISBN: 978-0-12-815310-9.

V této kapitole popisuje vývojovou trajektorii bipolární poruchy, shrnujeme současné poznatky z longitudinálních studií dětí bipolárních rodičů a znalosti o potencionálních biomarkerech rizika rozvoje bipolární poruchy v populaci dětí a adolescentů bipolárních rodičů.

Publikace bez impakt faktoru

ŠEBELA A, HANKA J, GOETZ M, MOHR P. Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část první: antidepresiva, antipsychotika. *Pediatric pro praxi*. 2017, 18(5), 282-286.

Bipolární porucha je celoživotní onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou thymoprofylakční léčbu, či léčbu depresivní a manické fáze. Procento žen s bipolární poruchou, které plánují rodinu či jsou těhotné je relativně vysoké. V této přehledové práci se věnujeme efektu prenatální expozice antidepresivy a antipsychotiky a vývoj plodu, průběh těhotenství, porod a časnou adaptaci novorozence.

ŠEBELA A, NOSKOVÁ E, GOETZ M, MOHR P. Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část druhá: stabilizátory nálady, anxiolytika. *Pediatric pro praxi*. 2017, 18(6), 352-355. ISSN 1213-0494.

V druhé části přehledové práce popisujeme efekt prenatální expozice stabilizátorů nálady a anxiolytik.

ŠEBELA A, HANKA J, GOETZ M, MOHR P. Psychofarmaka v těhotenství a jejich dopad na neurobehaviorální vývoj dítěte I.: Antidepresiva. Psychiatrie. 2017, 21(3), 149-157. ISSN 1211-7579.

Efekt prenatální expozice psychofarmakům je kromě krátkodobého i dlouhodobý, který se může projevit v pozdějším věku dítěte formou narušení neurobehaviorálního vývoje. V této přehledové práci popisujeme dlouhodobý efekt prenatální expozice antidepresivy a neurobehaviorální vývoj exponovaného dítěte.

ŠEBELA A, HANKA J, GOETZ M, MOHR P. Psychofarmaka v těhotenství a jejich dopad na neurobehaviorální vývoj dítěte II.: Antipsychotika, stabilizátory nálady, anxiolytika. Psychiatrie. 2017, 21(4), 195-203. ISSN 1211-7579.

V druhé části přehledové práce popisujeme dlouhodobý efekt prenatální expozice antipsychotiky, stabilizátory nálady a anxiolytik.

POUŽITÁ LITERATURA

Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord*. 2008;10(2):271–5.

Akiskal HS. Subaffective Disorders: Dysthymic, Cyclothymic and Bipolar II Disorders in the “Borderline” Realm. *Psychiatr Clin North Am*. 1981; 4(1): 25-46.

Akiskal HS. Criteria for the " soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull*. 1987;23: 68-73.

Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 110: 401-407.

Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22(3): 517-534.

Akiskal HG, Khani MK, Scott-Strauss A. Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1979; 2(3):527-554.

Akiskal HS. The bipolar spectrum – the shaping of a new paradigm on psychiatry. *Curr Psychiatry Rep*. 2002; 4:1-3.

Akiskal HS. The temperamental borders of affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89(suppl. 379):32–37.

Alloy LB, Bender RE, Whitehouse WG, Wagner CA, Liu RT, Grant DA, Jager-Hyman S, Molz A, Choi JY, Harmon-Jones E, Abramson LY. High Behavioral Approach System (BAS) sensitivity, reward responsiveness, and goal-striving predict first onset of bipolar spectrum disorders: a prospective behavioral high-risk design. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(2):339–51.

Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. Circadian rhythm dysregulation in bipolar spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Apr;19(4):21.

Almeida JR, Versace A, Mechelli A, Hassel S, Quevedo K, Kupfer DJ, Phillips ML. Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;66(5):451–9.

Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, Alhamzawi AO, Viana MC, Angermeyer M, Bromet E, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011; 16:1234-1246.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 1st ed. American Psychiatric Association; Washington, DC, USA, 1952.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2nd ed. American Psychiatric Association; Washington, DC, USA, 1968.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. American Psychiatric Association; Arlington, VA, USA, 1980.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd rev. ed. American Psychiatric Association; Washington, DC, USA, 1980.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-iv. 4th ed. American Psychiatric Association; Washington, DC, USA, 1994.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing; Arlington, VA, USA, 2013.

Angst J. Zur atologie und nosologie endogener depressiver psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie, 1966.

Angst J. The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manic-depressive illness. Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten. 1978; 226(1): 65.

Angst, J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. Schizophr Res. 2002; 57(1):5-13.

Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar II, minor bipolar disorders and hypomania. J Affect Disord. 2003; 67:221-228.

Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. J Affect Disord. 2001;67(1-3):3-19.

Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. Mol Psychiatry. 2017;22(5):666–679.

Aschoff J. Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1960;25:11-28.

Baek JH, Kim JS, Kim MJ, Ryu S, Lee K, Ha K, Hong KS. Lifetime characteristics of evening-preference and irregular bed-rise time are associated with lifetime seasonal variation of mood and behavior: comparison between individuals with bipolar disorder and healthy controls. Behav Sleep Med. 2016; 14:155-168.

Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH, et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. World Psychiatry. 2012;11(1):40–46.

Ban, T.A. DAVID L. DUNNER Interviewed by Thomas A. Ban for the ANCP, Waikoloa, Hawaii, December 13, 2001.

Barnes JC, Meldrum RC. The impact of sleep duration on adolescent development: a genetically informed analysis of identical twin pairs. J Youth Adolesc. 2015; 44:489-506.

Bauer M, Grof P, Rasgon N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC. Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2006 Apr;8(2):160-7.

Baum KT, Desai A, Field J, Miller LE, Rausch J, Beebe DW. Sleep restriction worsens mood and emotion regulation in adolescents. J Child Psychol Psychiatry. 2014; 55:180-190.

Benarous X, Consoli A, Milhiet V, Cohen D. Early interventions for youths at high risk for bipolar disorder: a developmental approach. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2016;25(3):217-33.

Benazzi, F. Highly recurrent unipolar may be related to bipolar II. Compr Psychiatry. 2002; 43:263-268.

Benazzi, F. Is there a link between atypical and early-onset “unipolar” depression and bipolar II disorder? *Compr Psychiatry* 2003; 44:102-109.

Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, et al. Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *J Affect Disord.* 2004; 82:45–58.

Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, Neer SM. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36:545–553.

Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* 2009; 113(1-2):1-20.

Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2016; 25(2):131-43.

Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-Caballero J, Solmi M, Stubbs B, Belbasis L, Pacchiarotti I, Kessing LV, Berk M1, Vieta E, Carvalho AF. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord.* 2017; 19(2):84-96.

Boudebese C, Lajnef M, Geoffroy PA, Bellivier F, Nieto I, Gard S, Olié E, Azorin JM, Kahn JP, Bougerol T, Passerieux C, Aubin V, Milhiet V, Folkard S; French Academic Centres of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators, Leboyer M, Henry C, Etain B. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiol Int.* 2013; 30:1042-1049.

Brietzke E, Mansur RB, Soczynska JK, Kapczinski F, Bressan RA, McIntyre RS. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations. *J Affect Disord.* 2012; 140:82-91.

Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep.* 1993;16:258–62

Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, Castro-Costa E. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.* 2015; 37(2):155-161.

Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res.* 1999; 86(3):267-70.

Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009; 48(9):894-908.

Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49:126-131.

- Cosgrave J, Haines R, van Heugten-van der Kloet D, Purple R, Porcheret K, Foster R, Wulff K. 2018. The interaction between subclinical psychotic experiences, insomnia and objective measures of sleep. *Schizophr Res.* 2018; 193:204-208.
- Cousins JC, Whalen DJ, Dahl RE, et al. The bidirectional association between daytime affect and nighttime sleep in youth with anxiety and depression. *J Pediatr Psychol.* 2011;36:969–79.
- Cowen PJ, Browning M. What has serotonin to do with depression? *World Psychiatry.* 2015;14(2):158–160.
- Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70: 931–939.
- Cudney LE, Frey BN, Streiner DL, Minuzzi L, Sassi RB. Biological rhythms are independently associated with quality of life in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord.* 2016;4(1):9.
- De Crescenzo F, Economou A, Sharpley AL, Gormez A, Quedsted DJ. Actigraphic features of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;33:58-69.
- De Crescenzo F, Licchelli S, Ciabattini M, Menghini D, Armando M, Alfieri P, Mazzone L, Pontrelli G, Livadiotti S, Foti F, Quedsted D, Vicari S. The use of actigraphy in the monitoring of sleep and activity in ADHD: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;26:9-20.
- De la Fuente-Tomás L, Sierra P, Sanchez-Autet M, García-Blanco A, Safont G, Arranz B, García-Portilla MP. 2018. Sleep disturbances, functioning, and quality of life in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2018; 269:501-507.
- Dement WC, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1957;9:673–90.
- Díaz-Román A, Zhang J, Delorme R, Beggiano A, Cortese S. Sleep in youth with autism spectrum disorders: systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Evid Based Ment Health.* 2018; 21(4):146-154.
- Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ, Carlson GA, Stringaris A, Leibenluft E, Klein DN. DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder: correlates and predictors in young children. *Psychol medicine.* 2014; 44(11):2339-2350.
- Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord.* 2007;9(8):828-38.
- Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2010;121(1-2):127-35.
- Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry.* 1976; 133:905–908.
- Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness (abstract), in *Scientific Proceedings of the American Psychiatric Association.* Washington, DC. APA, 1970, 187-188.

Egeland JA, Endicott J, Hostetter AM, Allen CR, Pauls DL, Shaw JA. A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):186-92.

Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sussex JN, Kidd KK, Allen CR, Hostetter AM, Housman DE. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature*. 1987; 325:783–787

Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:837–44.

Falret JP. Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancholique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé. *Bull Acad Natl Med (Paris)*. 1854: 382–415.

Frank E, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME, et al. The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165(12):1559–1565

Fritz K, Russell AMT, Allwang C, Kuiper S, Lampe L, Malhi GS. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar Disord*. 2017;19(5):396-400.

Geoffroy PA, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, Bellivier F, Etain B. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(2):89-99.

Gershon ES, Mark A, Cohen N, Belizon N, Baron M, Knobe K. Transmitted factors in the morbid risk of affective disorders: a controlled study. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:283–299.

Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. “Cade’s disease” and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*. 2002; 47:125-134.

Goetz M, Novak T, Viktorinova M, Ptacek R, Mohaplova M, Sebelá A. Neuropsychological Functioning and Temperament Traits in a Czech Sample of Children and Adolescents at Familial Risk of Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10:198.

Goetz M, Sebelá A, Mohaplova M, Ceresnakova S, Ptacek R, Novak T. Psychiatric Disorders and Quality of Life in the Offspring of Parents with Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(6):483-493.

Gold AK, Sylvia LG. 2016 The role of sleep in bipolar disorder. *Nat Sci Sleep*. 8:207-214.

Goodwin F, Jamison K. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 1990.

Goodwin FK, Jamison KR, Ghaemi SN. *Manic-depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression*. 2nd ed. Oxford University Press; New York, NY, 2007.

Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-45.

Grabenhorst F, Rolls ET. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(2):56–67.

Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-1572.

- Gruber J, Miklowitz DJ, Harvey AG, Frank E, Kupfer D, Thase ME, Sachs GS, Ketter TA. Sleep matters: sleep functioning and course of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011;134(1-3):416-420.
- Gruber O, Tost H, Henseler I, Schmael C, Scherk H, Ende G, Ruf M, Falkai P, Rietschel M. Pathological amygdala activation during working memory performance: Evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. *Hum Brain Mapp.* 2010;31(1):115–125.
- Gunderson J, Masland S, Choi-Kain L. Good psychiatric management: a review. *Curr Opin Psychol.* 2018;21:127-131.
- Guo SW. Does higher concordance in monozygotic twins than in dizygotic twins suggest a genetic component? *Hum Hered.* 2001;51(3):121-132.
- Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry.* 2008;165(7):820–829
- Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica.* 2015;131(6), 417–425.
- Hecker E. Zur klinischen Diagnostik und Prognostik der psychischen Krankheiten. *Allg Z Psychiatr.* 1877; 33:602–620.
- Henry C, Mitropoulou V, New AS, Koenigsberg HW, Silverman J, Siever LJ. Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II: similarities and differences. *J Psychiatr Res.* 2001; 35(6):307-312.
- Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms". *Int J Chronobiol;* 1976; 4(2):97–110.
- Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE, et al. Polysomnographic characteristics of young manic patients: comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(5):378–383.
- Hughes JM, Song Y, Fung CH, Dzierzewski JM, Mitchell MN, Jouldjian S, Josephson KR, Alessi CA, Martin JL. Measuring Sleep in Vulnerable Older Adults: A Comparison of Subjective and Objective Sleep Measures. *Clin Gerontol.* 2018;41:145-157.
- Chang KD, Blasey CM, Ketter TA, Steiner H. Temperament characteristics of child and adolescent bipolar offspring. *J Affect Disord.* 2003; 77:11-19.
- Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med.* 2000;1:21–32
- Illnerová H. Vnitřní časový systém. *Med. praxi.* 2011; 8(9): 374–378.
- Jankowski KS. Social jet lag: Sleep-corrected formula. *Chronobiol Int.* 2017; 34:531-535.
- Jones SH, Tai S, Evershed K, Knowles R, Bentall R. Early detection of bipolar disorder: a pilot familial high-risk study of parents with bipolar disorder and their adolescent children. *Bipolar Disord.* 2006;8(4):362-72.

- Kahlbaum, K. Über cyclisches Irresein. *Allg Z Psychiatr.* 1884;40:405-406.
- Kaplan KA, Talbot LS, Gruber J, Harvey AG. Evaluating sleep in bipolar disorder: comparison between actigraphy, polysomnography, and sleep diary. *Bipolar Disord.* 2012;14(8):870–879.
- Kaplan H, Sadock B, Grebb J. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry (7th ed.). Baltimore:Williams and Wilkins, 1994.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children—present and lifetime version (K-SADSPL): initial reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36:980–8
- Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA, Gerhard DS, Goldstein AM, Bale SJ, Pauls DL, Weissenbach J, Carulli JP, Falls KM, Keith TP, Paul SM. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish. *Nature.* 1989;342:238–243
- Kemlink D, Pretl M, Sonka K, Nevsimalova S. A comparison of polysomnographic and actigraphic evaluation of periodic limb movements in sleep. *Neurol Res.* 2008;30(3):234-8.
- Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet.* 2014;7:33–42.
- Kim KL, Weissman AB, Puzia ME, et al. Circadian phase preference in pediatric bipolar disorder. *J Clin Med.* 2014;3:255–66
- Kleist, K. Über zyklische Degenerationspsychosen, besonders Verwirrtheits- und Motilitätspsychosen. *Zentralbl Ges Neurol Psychiatr.* 1926; 44:655-657.
- Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: Livingstone, 1921.
- Kraepelin, E. *Psychiatrie* (6. Auflage), Barth, Leipzig, 1899a.
- Kraepelin, E. Die klinische Stellung der Melancholie. *Monatsschr Psychiatr Neurol.* 1899b;6:325-335.
- Krane-Gartiser K, Henriksen TE, Morken G, Vaaler A, Fasmer OB. Actigraphic assessment of motor activity in acutely admitted inpatients with bipolar disorder. *PLoS One.* 2014 Feb 20;9(2):e89574.
- Kretschmer E. *Körperbau und Charakter*, 1.–21. Auflage. Springer, Berlin, 1921-1950.
- Krishnamurthy V, Mukherjee D, Reider A, Seaman S, Singh G, Fernandez-Mendoza J, Saunders E. Subjective and objective sleep discrepancy in symptomatic bipolar disorder compared to healthy controls. *J Affect Disord.* 2018;229:247-253.
- Lai YC, Huang MC, Chen HC, et al. Familiality and clinical outcomes of sleep disturbances in major depressive and bipolar disorders. *J Psychosom Res.* 2014;76(1):61-67.
- Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. The role of the circadian clock in animal models of mood disorders. *Behav Neurosci.* 2014;128(3):344-359.
- Lange CG. *Periodische depressioner.* Hamburg: Voss, 1896.
- Leboyer M, Soreca I, Scott J, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 2012;141:1-10.

Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE, Wehr TA. Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 1996;63(2-3):161-168.

Leibenluft, E. Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am J Psychiatry.* 2011;168:129–142.

Lenzer J. Review launched after Harvard psychiatrist failed to disclose industry funding. *BMJ.* 2008; 336(7657):1327.

Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen*, Akademie, Berlin, 1957.

Levenson JC, Axelson DA, Merranko J, Angulo M, Goldstein TR, Mullin BC, Goldstein BI, Brent DA, Diler R, Hickey MB, Monk K, Sakolsky D, Kupfer DJ, Birmaher B. Differences in sleep disturbances among offspring of parents with and without bipolar disorder: association with conversion to bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(8):836–848.

Levenson JC, Soehner A, Rooks B, et al. Longitudinal sleep phenotypes among offspring of bipolar parents and community controls. *J Affect Disord.* 2017;215:30–36.

Lewis KS, Gordon-Smith K, Forty L, Di Florio , Craddock N, Jones L, Jones I. 2017. Sleep loss as a trigger of mood episodes in bipolar disorder: Individual differences based on diagnostic subtype and gender. *Br J Psychiatry.* 211:169-174. doi: 10.1192/bjp.bp.117.202259.

Lin SH, Lee LT, Yang YK. Serotonin and mental disorders: a concise review on molecular neuroimaging evidence. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2014;12(3):196–202.

Linke J, King AV, Rietschel M, Strohmaier J, Hennerici M, Gass A, Meyer-Lindenberg A, Wessa M. Increased medial orbitofrontal and amygdala activation: evidence for a systems-level endophenotype of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2012;169(3):316-25.

Logan RW, McClung CA. Animal models of bipolar mania: The past, present and future. *Neuroscience.* 2015;321:163–188.

Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 2004;5:407–441.

Mang GM, La Spada F, Emmenegger Y, Chappuis S, Ripperger JA, Albrecht U, Franken P. Altered Sleep Homeostasis in Rev-erb α Knockout Mice. *Sleep.* 2016; 39(3):589-601.

Manji H, Potter W. Monoaminergic mechanisms in bipolar disorder. In: Young LT, Joffe RT, editors. *Bipolar disorder: biological models and their clinical application*. New York: Dekker; 1997. pp. 1–40.

Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2003;2(3):136–146.

Maoz H, Goldstein T, Axelson DA, Goldstein BI, Fan J, Hickey MB, Monk K, Sakolsky D, Diler RS, Brent D, Iyengar S, Kupfer DJ, Birmaher B. Dimensional psychopathology in preschool offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(2):144-53.

Marneros, A. The history of bipolar disorders. In: Zarate C.A., Manji H.K. (eds) *Bipolar Depression: Molecular Neurobiology, Clinical Diagnosis and Pharmacotherapy*. Milestones in Drug Therapy. Birkhäuser Basel, 2009.

Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest.* 2011;139(6):1514–1527.

- Melo MC, Garcia RF, Linhares Neto VB, Sá MB, de Mesquita LM, de Araújo CF, de Bruin VM. Sleep and circadian alterations in people at risk for bipolar disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2016;83:211-219.
- Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:46-58.
- Mendel, E. Die Manie. Urban und Schwarzenberg, Wien, 1881.
- Meyers OI, Youngstrom EA. A Parent General Behavior Inventory subscale to measure sleep disturbance in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:840–3.
- Milhiet V, Boudebesse C, Bellivier F, Drouot X, Henry C, Leboyer M, Etain B. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. *Front Biosci (Schol Ed).* 2014;6:120-137.
- Milhiet V, Etain B, Boudebesse C, Bellivier F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris.* 2011;105(4-6):183-9.
- Mitchell B. Bipolar disorder: the shift to overdiagnosis. *Can J Psychiatry.* 2012; 57(11):659-665.
- Mohr P. Co přinese nová klasifikace MKN-11? *Čes a slov Psychiatr.* 2017;113(4): 147–148.
- Moreno C, Laje G, Blanco C, et al. National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder in Youth. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(9):1032–1039.
- Muneer A. Staging Models in Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016;14(2):117–130.
- Ng TH, Chung KF, Ho FY, Yeung WF, Yung KP, Lam TH. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2015;20:46-58.
- Novák D, Albert F, Španiel F. Analysis of actigraph parameters for relapse prediction in bipolar disorder: a feasibility study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014; 2014:4972-4975.
- Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(3):329–336.
- Oakley NR. Validation with polysomnography of the Sleepwatch sleep/wake scoring algorithm used by the Actiwatch activity monitoring system. Technical Report to Mini Mitter Co., Inc., 1997.
- Olds T, Blunden S, Petkov J, Forchino F. The relationships between sex, age, geography and time in bed in adolescents: A meta-analysis of data from 23 countries. *Sleep Med Rev.* 2010;14:371-378.
- Pancheri C, Verdolini N, Pacchiarotti I, Samalin L, Delle Chiaie R, Biondi M, Carvalho AF, Valdes M, Ritter P, Vieta E, Murru A. A systematic review on sleep alterations anticipating the onset of bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2019;58:45-53.
- Paris, J. Borderline or bipolar? Distinguishing borderline personality disorder from bipolar spectrum disorders. *Harv rev psychiatry.* 2004;12(3):140-145.

- Parry P, Allison S, Bastiampillai T. The geography of a controversial diagnosis: A bibliographic analysis of published academic perspectives on 'paediatric bipolar disorder'. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2019 Mar 25;1359104519836700. doi: 10.1177/1359104519836700. [Epub ahead of print].
- Pereira C, Chavarria V, Vian J, et al. Mitochondrial Agents for Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(6):550–569.
- Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1966;194:9-14.
- Perry JC. Longitudinal studies of personality disorders. *J Personal Disord*. 1993;7:63–85.
- Perry JC, Klerman GL. The borderline patient. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:141-150.
- Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am*. 2002;25:713-737.
- Perugi G, Fornaro M, Akiskal HS. Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of a common cyclothymic diathesis? *World Psychiatry*. 2011;10(1):45-51.
- Perugi G, Hantouche E, Vannucchi, G. Diagnosis and Treatment of Cyclothymia: The "Primacy" of Temperament. *Curr neuropharmacol*. 2017;15(3):372-379.
- Pesonen AK, Martikainen S, Heinonen K, Wehkalmppi K, Lahti J, Kajantie E, Rääkkönen K. Continuity and change in poor sleep from childhood to early adolescence. *Sleep*. 2014;37:289-297.
- Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13(9):833-857.
- Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry*. 2014;171(8):829–843.
- Plante DT, Winkelman JW. Sleep disturbance in bipolar disorder: therapeutic implications. *Am J Psychiatry*. 2008;165(7):830-43.
- Pohl, E. Die Melancholie nach dem neuesten Standpunkte der Physiologie und auf Grundlage klinischer Beobachtungen, J.G. Calve'schen Buchhandlung, Prag, 1852.
- Příhodová I, Dudová I, Mohaplová M, Hrdlička M, Nevšimalová S. Childhood narcolepsy and autism spectrum disorders: four case reports. *Sleep Med*. 2018;51:167-170.
- Příhodová I, Paclt I, Kemlink D, Skibová J, Ptáček R, Nevšimalová S. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a two-night polysomnographic study with a multiple sleep latency test. *Sleep Med*. 2010;11(9):922-8.
- Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):28–38.

- Riemann D, Voderholzer U, Berger M. Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression. *Neuropsychobiology*. 2002;45(suppl 1):7–12.
- Robins, L.N., Regier, D.A., eds, *Psychiatric disorders in America*. New York: Free Press, 1991.
- Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Merrow M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep med rev*. 2007; 11:429-438.
- Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, Merrow M. A marker for the end of adolescence. *Curr Biol*. 2004;14:1038-1039.
- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M. Life between clocks – daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*. 2003;18:80–90.
- Rocha PMB, Neves FS, Correa H. Significant sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*. 2013;54:1003-1008.
- Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, Chakravarty S, Peevey J, Oehrlein N, Birnbaum S, Vitaterna MH, Orsulak P, Takahashi JS, Nestler EJ, Carlezon WA Jr, McClung CA. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(15):6406-11.
- Rutters F, Lemmens SG, Adam TC, Bremmer MA, Elders PJ, Nijpels G, et al. Is social jetlag associated with an adverse endocrine, behavioral, and cardiovascular risk profile? *J Biol Rhythms*. 2014;29(5):377–383.
- Sandoval H, Soares JC, Mwangi B, Asonye S, Alvarado LA, Zavala J, Ramirez ME, Sanches M, Enge LR, Escamilla MA. Confirmation of MRI anatomical measurements as endophenotypic markers for bipolar disorder in a new sample from the NIMH Genetics of Bipolar Disorder in Latino Populations study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;247:34-41.
- Santisteban JA, Brown TG, Gruber R. Association between the Munich Chronotype Questionnaire and Wrist Actigraphy. *Sleep Disord*. 2018:5646848.
- Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(3):223-228.
- Scott J, Vaaler AE, Fasmer OB, Morken G, Krane-Gartiser K. A pilot study to determine whether combinations of objectively measured activity parameters can be used to differentiate between mixed states, mania, and bipolar depression. *Int J Bipolar Disord*. 2017;5(1):5.
- Seleem MA, Merranko JA, Goldstein TR, Goldstein BI, Axelson DA, Brent DA, et al. The longitudinal course of sleep timing and circadian preferences in adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015; 17:392-402.
- Serranová T, Slovák M, Kemlink D, Šonka K, Hallett M, Růžička E. Prevalence of restless legs syndrome in functional movement disorders: a case-control study from the Czech Republic. *BMJ Open*. 2019 Jan 21;9(1):e024236.
- Shaw JA, Egeland JA, Endicott J, Allen CR, Hostetter AM. A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:1104-1111.

Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, Hattori E, Potash JB, Willour VL, McMahon FJ, Gershon ES, Liu C. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:1047-1055.

Schneider, K. *Klinische Psychopathologie*, 1.–14. Auflage. Georg Thieme, Stuttgart, 1950-1992.

Singh MK, DeBello MP, Strakowski SM. Temperament in child offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18:589-593.

Smith MT, McCrae CS, Cheung J, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(7):1231–1237.

Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):48-58.

Stern, A. Psychoanalytic investigation of and therapy in the borderline group of neuroses. *Psychoanal Quart*. 1938;7(4):467–489.

Stone MH. Contemporary shift of the borderline concept from a subschizophrenic disorder to a subaffective disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1979;2:577-594.

Šebela A, Hanka J, Goetz , Mohr P. Psychofarmaka v těhotenství a jejich dopad na neurobehaviorální vývoj dítěte II.: Antipsychotika, stabilizátory nálady, anxiolytika. *Psychiatrie*. 2017d; 21(4): 195-203.

Šebela A, Hanka J, Goetz M, Mohr P. Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část první: antidepressiva, antipsychotika. *Pediatr. praxi* 2017a; 18(5):282-286.

Šebela A, Hanka J, Goetz M, Mohr P. Psychofarmaka v těhotenství a jejich dopad na neurobehaviorální vývoj dítěte I.: Antidepressiva. *Psychiatrie*. 2017c; 21(3): 149-156

Šebela A, Nosková E, Goetz M, Mohr P. Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část druhá: stabilizátory nálady, anxiolytika. *Pediatr. praxi* 2017b;18(6): 352-355.

Šebela A, Novák T, Kemlink D, Goetz M. Sleep characteristics in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder: a case control study. *BMC Psychiatry*. 201;17(1):199.

Šebela A, Kolenič M, Fárková E, Novák T, Goetz M. Decreased need for sleep as an endophenotype of bipolar disorder: an actigraphy study. *Chronobiol Int*. *accepted* 8.6.2019.

Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72:673-682.

Tsuang MT, Faraone SV. *The genetics of mood disorders*. Baltimore: Johns Hopkins University Press., 1990, p. 31–101.

Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br J Psychiatry*. 1980;137:497–504.

Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2003;5(4):231-42.

Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Mezinárodní Klasifikace Nemocí: Mezinárodní Statistická Klasifikace Nemocí a Přidružených Zdravotních Problémů Ve Znění Desáté Decenální Revize MKN-10. Vyd. 3. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1992.

Van Dongen HPA, Rogers NL, Dinges DF. Sleep debt: Theoretical and empirical issues. *Sleep Biol Rhythms*. 2003;1:5–13.

Van Someren EJ, Swaab DF, Colenda CC, Cohen W, McCall WV, Rosenquist PB. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol Int*. 1999;16:505–18.

Vázquez GH, Kahn C, Schiavo CE, Goldchluk A, Herbst L, Piccione M, Saidman N, Ruggeri H, Silva A, Leal J, Bonetto GG, Zaratiegui R, Padilla E, Vilapriño JJ, Calvo M, Guerrero G, Strejilevich SA, Cetkovich-Bakmas MG, Akiskal KK, Akiskal HS. Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the "endophenotype" and "subaffective" theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *J Affect Disord*. 2008;108(1-2):25-32

Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry*. 1987;144(2):201-4.

Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(1):40–47.

Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK, Prusoff BA, Leckman JF, Dibble E, Hamovit J, Thompson WD, Pauls DL, Guroff JJ. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University—National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:13–21.

Wernicke, C. *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Thieme, 1906.

Wescott DL, Morash-Conway J, Zwicker A, Cumby J, Uher R, Rusak B. Sleep in Offspring of Parents With Mood Disorders. *Front Psychiatry*. 2019;10:225.

WHO. History of the development of the ICD. [Webpage] Retrieved from <https://www.who.int/classifications/icd/en/> 25 April 2019.

Wightman RM, Robinson DL. Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. *J Neurochem*. 2002;82:721–735.

Winokur G, Clayton PJ. In: Wortis, J.(Ed). *Family history studies: I. Two types of affective disorders separated according to genetic and clinical factors*. Recent Advances in Biological Psychiatry Vol. 10. Plenum, New York, 1967.

Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(6):483–94.

Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*. 2006;23(1-2):497-509.

Wong DF, Pearlson GD, Tune LE, Young LT, Meltzer CC, Dannals RF et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997; 17: 331–342

Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4612–4620.

World Health Organization. The ICD-6 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1948.

World Health Organization. The ICD-7 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1955.

World Health Organization. The ICD-8 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1965.

World Health Organization. The ICD-9 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1977.

World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision), 2018. Retrieved from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> 15th May 2019.

Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon S, Faraone S, Mundy E, et al. Mania-like symptoms suggestive of childhood onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34:867-876.

Young LT, Warsh JJ, Kish SJ, et al. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry.* 1994;35:121–127.

Youngstrom EA, Findling RL, Danielson CK, Calabrese JR. Discriminative validity of parent report of hypomanic and depressive symptoms on the General Behavior Inventory. *Psychol Assess.* 2001;13:267–276.

Youngstrom EA, Frazier TW, Demeter C, Calabrese JR, Findling RL. Developing a Ten Item Mania Scale from the Parent General Behavior Inventory for Children and Adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:831-839.

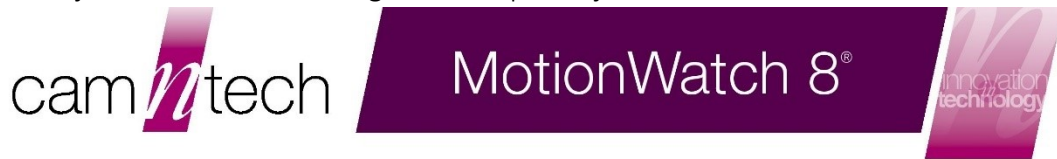
Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR. Axis I phenomenology of borderline personality disorder. *Compr Psychiatry.* 1989;30(2),149-156.

Zimmerman M. Broadening the concept of bipolar disorder: what should be done in the face of uncertainty? *World psychiatry.* 2011;10(3):188–189.

Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry.* 2008;69:935-940.

SEZNAM PŘÍLOH

1. Přístrojová dokumentace aktigrafického přístroje MotionWatch8



Main Features

- Light-weight waterproof wrist-worn actigraphy device
- Fast direct USB transfer eliminates need for a reader
- Light sensor and event marker included as standard
- User replaceable battery
- Records up to 120 days with a 1 minute epoch*
- Software includes NPCRA function
- All raw and analysed data can be exported
- CE marked Class 1 medical device and US FDA cleared (K132764)

Applications

- Detection of sleep disorders
- Circadian rhythm research
- Paediatric sleep
- Psychiatry
- Health Psychology



The **MotionWatch 8** is the next generation of actigraphy device from CamNtech, inventors of the Actiwatch. Following discontinuation of the Actiwatch 4 and 7, CamNtech has utilised advances in accelerometer technology to produce the MotionWatch 8 with a tri-axial digital accelerometer.

The MotionWatch is one of the most unobtrusive Actigraphy devices available leading to high patient compliance. With an in-built ambient light sensor and event marker, the MotionWatch provides the ideal solution for long-term recording with no interruptions for battery charging.

Sleep

MotionWare, the new analysis software designed to analyse data from the MotionWatch, allows the user to access data on a full range of sleep and circadian parameters. The MotionWatch uses a new digital tri-axial accelerometer, greatly improved from old Actiwatch devices. Although the activity counts are not identical to activity counts from old Actiwatch devices this gives increased reliability and less variability both between devices and over time.

Validation

The MotionWatch 8 is now validated against polysomnography. Please contact us for further information.

Epoch length	Recording time*
2 seconds	6 days
5 seconds	15 days
15 seconds	45 days
30 seconds	91 days
60 seconds	120 days

*With light disabled.

Technical Specification

Size mm:	36(l) x 28.2(w) x 9.4(d) excluding strap
Weight:	9.1 grams (including battery, excluding strap)
Sensor:	Tri-axial, MEMs technology. 0.01g to 8g range, 3 – 11Hz
Battery:	CR2032 Lithium Coin Cell
Battery Life:	120 days run time; simple user change
Memory:	4Mbits non-volatile (120 days recording @ 1min epoch AW mode – uncompressed)
Waterproof:	3 Bar (suitable for swimming)
Marker button:	Yes – with visual feedback
Epoch:	2, 5, 15, 30, 60 secs in AW compatible mode
Comms:	Direct USB, uses generic Windows drivers, Micro USB cable.
Download:	All data in 50 secs approx.
Strap:	Bespoke XL 12mm silicone (245mm overall length) or 12mm nylon

Integral Light Sensor

Type:	Digital – human eye response optimised.
Range:	Automatic ranging; 0 to 64000lux
Resolution:	0.25lux (0–1000 lux range)
Sampling:	1 sample per second – averaged over epoch

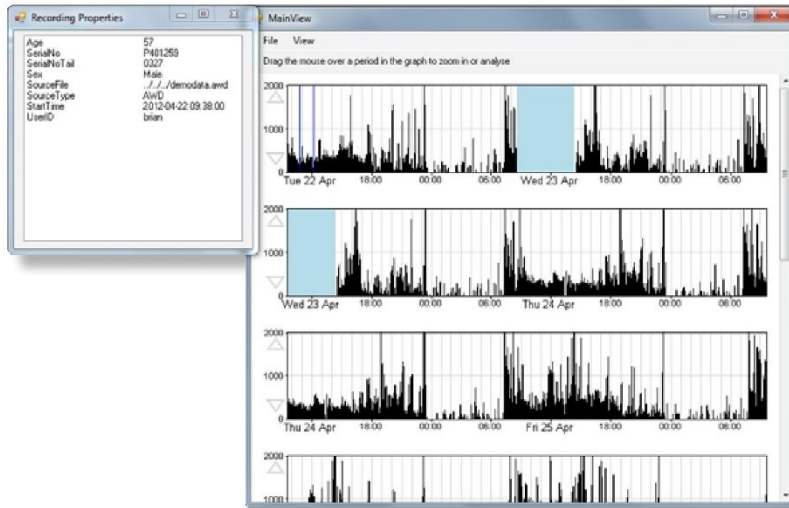
CamNtech Ltd

Upper Pendrill Court, Ermine Street North, Papworth Everard, Cambridge CB23 3UY, UK

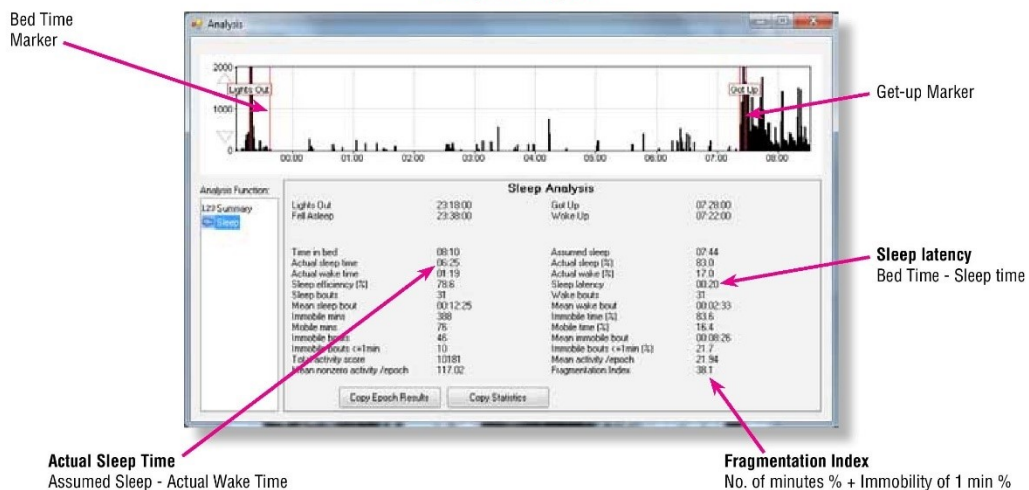
Tel: +44 (0)1480 831223 Fax: +44 (0)1480 831733

Email: admin@camntech.co.uk www.camntech.com

Circadian Rhythm Analysis



Sleep Analysis



Ordering Information

Part	Description	Order code
MotionWatch 8	MotionWatch 8 including battery	04-111
MotionWare Software	For MotionWatch 8 and PRO-Diary. Requires Windows [®] XP, Vista, 7 or 8	04-112
Batteries	CR2032 Lithium Coin Cell	04-113

2. Studie A – publikace in extenzo

SEBELA A, NOVAK T, KEMLINK D, GOETZ M. Sleep characteristics in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder: a case control study. *BMC Psychiatry*. 2017 May 26;17(1):199. doi: 10.1186/s12888-017-1361-8. IF = 2,419. Citace WoS: 4.

Sebela et al. *BMC Psychiatry* (2017) 17:199
DOI 10.1186/s12888-017-1361-8

BMC Psychiatry

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Sleep characteristics in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder: a case control study

Antonin Sebela^{1,2*}, Tomas Novak^{1,4}, David Kemlink⁵ and Michal Goetz^{3,6}

Abstract

Background: Impairment of sleep and circadian rhythm is a typical feature of bipolar disorder (BD). We carried out an exploratory cross-sectional case-control study to extend the knowledge of sleep characteristics in offspring at risk for BD.

Methods: We investigated 42 offspring of bipolar parents (OB) (mean age 12.5 ± 3.2) and 42 sex and age matched comparison offspring of healthy parents. We administered the Pediatric Sleep Questionnaire, the Morningness/Eveningness Questionnaire and The General Behavior Inventory Sleep Subscale (GBISS) to assess circadian preference, and to identify sleep impairment symptoms. In addition, the participants completed 14 days of actigraphy to characterise sleep and wake patterns. The current psychopathology profile was assessed using Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia.

Results: Prevalence of sleep disturbance symptoms was higher among OB than controls (headache after waking up, 17.9% vs. 2.4%, $p = 0.03$; excessive daytime sleepiness, 38.5% vs. 10.0%, $p = 0.004$; apparent tiredness at wake-up times, 43.6% vs. 15.0%, $p = 0.007$ and nightmares, 21.6% vs. 2.4%, $p = 0.01$), but the differences between groups were not significant after adjusting for current psychopathology. OB had higher GBISS total score (parental version, $p < 0.001$; self-assessment, $p = 0.07$) than the controls. OB had higher preference for eveningness than the controls ($p = 0.047$). According to the actigraphy, OB had longer sleep onset latency ($p = 0.048$) than the controls.

Conclusion: Evidence suggests that the offspring of bipolar parents experience sleep disturbance symptoms, which was associated with psychopathology in this study. Prospective longitudinal sleep studies would clarify whether sleep disturbance could be a predictor of mood disorder onset in this high-risk population.

Keywords: Actigraphy, Offspring, Bipolar disorder, Sleep, High-risk, Child, Adolescent

Background

Bipolar disorder (BD) is a lifelong psychiatric illness that severely impairs quality of life with an estimated lifetime prevalence from 1 to 2% [1]. The usual age of onset for BD is from late adolescence to early adulthood, and high-risk studies have provided evidence of childhood antecedents [2]. Retrospective studies have shown that approximately 30–60% of adults with BD reported an illness onset before 20 years of age [3, 4] and up to one

quarter of them recalled that their first mood episode occurred before 13 years of age [5]. However, retrospectively obtained age of onset is both vulnerable to recall bias and focused only on major mood episodes.

Differences in sleep architecture and circadian rhythms are commonly found in adults with BD during manic, depressive and even in euthymic phases of their illness [6, 7]. Sleep disturbance is also a common prodrome of both mania and depression [8] among patients with bipolar. Recently, Cretu et al. [9] found strong associations between poor sleep quality and shorter time to mood episode recurrence in recovered patients with BD.

The clock-like circadian system and sleep homeostatic self-modulation are regulating processes of the sleep-

* Correspondence: antonin.sebela@nudz.cz

¹National Institute of Mental Health, Topolova 748, 250 67 Klecany, Czech Republic

²First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Katerinska 32, 121 08 Prague 2, Czech Republic

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

wake cycle [10]. Circadian rhythm disruption is a core feature of BD [11]. Moreover, a recent meta-analysis [12] showed that patients with BD have less stable and more variable circadian activity patterns, even in euthymia, than healthy controls. The period of circadian rhythms is variable among individuals and this variability is marked as chronotype or circadian preference. There are three basic types of chronotype: morning, evening and intermediate [13]. Adult patients with BD mostly have the evening chronotype and this feature is relatively stable [14, 15].

Impaired sleep is also an important aspect of paediatric BD. Individuals with BD may manifest increased sleep onset latency [16] and poorer sleep efficiency [17] than healthy controls. Furthermore, sleep disturbance was found to be an initial symptom of BD in 45% of children with full-blown paediatric BD in a retrospective study by Faedda [18]. Proper sleep is also important for all children, as strong evidence suggests that impaired sleep in children and adolescents negatively impacts their cognitive and behavioural functioning [19].

BD is highly heritable, with up to 85% of variance in risk determined by genetic factors [20] and family history of BD is the strongest predictor for the development of this illness [21]. Systematic prospective assessment of the offspring of bipolar parents (OB) is therefore the approach of choice to obtain information on the early stages and the development of BD [22]. Evidence from prospective studies of OB suggests that sleep disturbances are prodromal symptoms of BD [23, 24]. Despite sleep disorders and disturbances being mentioned as initial stages in the developmental model of BD [25], information about sleep characteristics of OB is relatively sparse.

Sleep questionnaires and sleep diaries are common subjective methods for evaluating sleep habits and chronotype. Actigraphy and polysomnography are useful objective methods for evaluating sleep characteristics in patients with BD [26]. Each of these methods has its individual advantages and disadvantages. Actigraphic assessment of sleep parameters has been validated in different studies using polysomnography [27], although it has limitations, which should be mentioned. In comparison to polysomnography, actigraphy has a low ability to detect wakefulness during sleep [28]. Further, it does not mirror the polysomnography in estimating sleep onset latency [29].

Polysomnography records multiple electrophysiological parameters at one time and thus can detect many types of sleep disturbances; it is the gold standard for objective assessment of macro-structural sleep parameters and sleep disorders. However, the data are obtained in a sleep laboratory, therefore, the number of nights that can be recorded for each individual subject is

limited and thus insufficient for assessment of sleep-wake cycle stability. The wrist worn actigraphy has the advantage of being able to evaluate sleep patterns at home, and can be used for longer periods of time. On the other hand, actigraphy measures movement and therefore it is a proxy measure of sleep. To the best of our knowledge, only two studies from the large number of OB studies have specifically evaluated sleep characteristics of offspring with genetic and environmental risk of BD due to illness of parent [30, 31].

The first study dedicated to sleep among OB was conducted by Jones et al. [30]. The authors used both subjective and objective methods for assessment of sleep patterns among OB. Seven days of actigraphic measurement were used as an objective method. The only statistical difference in sleep between the OB and the control groups in this study was shorter sleep latency in OB. Furthermore, Levenson et al. [31] used subjective methods for evaluating sleep characteristics of OB. In the OB group, the authors found higher rates of inadequate sleep, poor sleepers, frequent awakenings and circadian evening preference. But after adjusting for lifetime psychopathology, only parental perception of inadequate sleep of the child remained.

Studying sleep disturbances, circadian patterns and preferences in the offspring at risk for BD may pave the way for the development of better methods for early diagnostics, early interventions and potentially also for the prevention of BD. To extend the knowledge of sleep characteristics among offspring at risk for BD, we carried out an exploratory cross-sectional case-control study and applied both subjective and objective methods.

Methods

Participants

Recruitment of BD families was done using the Czech Bipolar Disorder Case Registry of the National Institute of Mental Health in Klecany, Czech Republic. This register is a database of patients with BD confirmed by the semi-structured psychiatric interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Lifetime version, SADS-L) [32]. We also asked other psychiatric outpatient services across the Czech Republic to inform adults with BD I or II about our survey. We performed preliminary screening interviews with the families that agreed to participate in the project.

The inclusion criteria were as follows: for parent 1) diagnosis of BD-I or BD-II confirmed by SADS-L, 2) no history of psychotic disorder, 3) written, informed consent with study protocol; for offspring 1) age range 6–17; this age range was chosen because we could detect early symptoms of impairment in various domains of development, 2) no history of severe health complications in the mother during pregnancy capable of potential

impairment of intrauterine development, 3) no history of any chronic physical condition and 4) assent with study protocol.

Families were excluded from our study if they had more than one parent with a mood disorder or if they could not comply with the research protocol. All parents completed the standardised SADS-L post-screening research interviews to confirm the diagnosis of BD.

Community control offspring were recruited through advertisements in schools. Exclusion criteria for the control families included the presence of psychiatric disease in the parents, severe health complications during pregnancy capable of potential impairment of intrauterine development of the offspring, and history of chronic physical condition of offspring. We used preliminary interviews to select families to be included in the control sample. We selected families with offspring that matched the sex and age of the offspring from the BD families.

Offspring assessment

The semi-structural psychiatric interview Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version (KSADS-PL) [33] was performed independently on both the offspring and the parents by a trained child psychiatrist. The interviewer was not blind to the status of the parent (control vs. bipolar). DSM-IV diagnoses were confirmed based on consensus review by a board-certified child psychiatrist.

Sleep questionnaires

We used three questionnaires to assess sleep patterns and disturbances: a) Czech version of the Morningness/Eveningness Questionnaire (MEQ) to assess circadian preferences [34]. The MEQ is a set of ten questions administered to the child; individual answers have a set value. The morningness/eveningness score was derived from responses to questions about preferred timing of activities such as school tests, bedtime and rising time. The morningness/eveningness score range from 10 to 42, with higher scores indicating a greater morning tendency. This scale is validated in children of different age groups [35]. b) The Czech version of the Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) was originally developed for investigation of childhood sleep related breathing disorders and prominent symptom complexes, including snoring (4 items), breathing problems during sleep (4 items), and daytime sleepiness (4 items). Further, the inattentive/hyperactive behaviour scale (6 items) and other items assessing symptoms of impaired sleep are included in the questionnaire. PSQ is completed by the parent concerning his or her offspring using the yes/no/don't know response format [36]. c) The Czech version of the General Behavior Inventory Sleep Subscale [37] (GBISS) was used to assess sleep disturbances typical for BD.

Both parental and self-assessment versions were used. This subscale comprises seven Likert-type items of the General Behavior Inventory [38] that cover symptoms of initial, middle and terminal insomnia. The GBISS scores range from 0 to 21, with higher scores indicating more severe disruption of sleep.

Actigraphy

The objective assessment of sleep and wake patterns was analysed by a wrist worn actigraphic device with a tri-axial accelerometer (MotionWatch8, CamNTEch, Cambridge, UK, www.camntech.com). The subjects wore the device continuously for two weeks on the non-dominant upper extremity. Offspring recorded if and for how long they removed the actigraphic device, with instruction to take it off only when it could get wet. Parents were instructed to fill the sleep diaries including information about wake up and bed times of their offspring. We also used ordinary wake up and bed times from the PSQ to determine the sleep time. We calculated all variables dependent on the precise record of going to bed/waking up using sleep diaries and the most common time of going to bed/waking up as mentioned by parents in the PSQ. Data were sampled in 60-s epochs, stored digitally and analysed using the MotionWare Software v1.1.20 (CamNTEch, Cambridge, UK, www.camntech.com). Both standard sleep macrostructure parameters and non-parametric statistics based on a multiple day recording (Non-Parametric Circadian Rhythm Analysis - NPCRA), as implemented in the system, were used for analyses. For the NPCRA, we selected the following variables: Intra-daily variability (IV), which reflects rhythm fragmentation and has a range of 0 to 2 with higher values indicating higher fragmentation. Inter-daily stability (IS) indicates invariability of the daily rhythm between days in the assessed period and has a range of 0 to 1, where a value of 0 indicates a total lack of rhythm and a value of one indicates a perfectly stable rhythm. Relative amplitude (RA) refers to the quantity of daytime activity. This variable has a range of 0 to 1 with higher values indicating a rhythm with higher amplitude [39]. Actigraphic data analysis was performed by a statistician blind to the status of the offspring (control vs. high-risk).

Statistical analyses

The demographic and clinical characteristics between the high-risk and control groups were compared using the unpaired t-test, Mann-Whitney U-test, Fisher's exact tests, and Pearson chi-square test as appropriate.

As most sleep related continuous parameters (GBISS, MEQ, actigraphic measures) were non-normally distributed (assessed by Shapiro-Wilk's test), the Mann-Whitney U-test was used for comparisons between

impairment of intrauterine development, 3) no history of any chronic physical condition and 4) assent with study protocol.

Families were excluded from our study if they had more than one parent with a mood disorder or if they could not comply with the research protocol. All parents completed the standardised SADS-L post-screening research interviews to confirm the diagnosis of BD.

Community control offspring were recruited through advertisements in schools. Exclusion criteria for the control families included the presence of psychiatric disease in the parents, severe health complications during pregnancy capable of potential impairment of intrauterine development of the offspring, and history of chronic physical condition of offspring. We used preliminary interviews to select families to be included in the control sample. We selected families with offspring that matched the sex and age of the offspring from the BD families.

Offspring assessment

The semi-structural psychiatric interview Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version (KSADS-PL) [33] was performed independently on both the offspring and the parents by a trained child psychiatrist. The interviewer was not blind to the status of the parent (control vs. bipolar). DSM-IV diagnoses were confirmed based on consensus review by a board-certified child psychiatrist.

Sleep questionnaires

We used three questionnaires to assess sleep patterns and disturbances: a) Czech version of the Morningness/Eveningness Questionnaire (MEQ) to assess circadian preferences [34]. The MEQ is a set of ten questions administered to the child; individual answers have a set value. The morningness/eveningness score was derived from responses to questions about preferred timing of activities such as school tests, bedtime and rising time. The morningness/eveningness score range from 10 to 42, with higher scores indicating a greater morning tendency. This scale is validated in children of different age groups [35]. b) The Czech version of the Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) was originally developed for investigation of childhood sleep related breathing disorders and prominent symptom complexes, including snoring (4 items), breathing problems during sleep (4 items), and daytime sleepiness (4 items). Further, the inattentive/hyperactive behaviour scale (6 items) and other items assessing symptoms of impaired sleep are included in the questionnaire. PSQ is completed by the parent concerning his or her offspring using the yes/no/don't know response format [36]. c) The Czech version of the General Behavior Inventory Sleep Subscale [37] (GBISS) was used to assess sleep disturbances typical for BD.

Both parental and self-assessment versions were used. This subscale comprises seven Likert-type items of the General Behavior Inventory [38] that cover symptoms of initial, middle and terminal insomnia. The GBISS scores range from 0 to 21, with higher scores indicating more severe disruption of sleep.

Actigraphy

The objective assessment of sleep and wake patterns was analysed by a wrist worn actigraphic device with a tri-axial accelerometer (MotionWatch8, CamNTEch, Cambridge, UK, www.camntech.com). The subjects wore the device continuously for two weeks on the non-dominant upper extremity. Offspring recorded if and for how long they removed the actigraphic device, with instruction to take it off only when it could get wet. Parents were instructed to fill the sleep diaries including information about wake up and bed times of their offspring. We also used ordinary wake up and bed times from the PSQ to determine the sleep time. We calculated all variables dependent on the precise record of going to bed/waking up using sleep diaries and the most common time of going to bed/waking up as mentioned by parents in the PSQ. Data were sampled in 60-s epochs, stored digitally and analysed using the MotionWare Software v1.1.20 (CamNTEch, Cambridge, UK, www.camntech.com). Both standard sleep macrostructure parameters and non-parametric statistics based on a multiple day recording (Non-Parametric Circadian Rhythm Analysis - NPCRA), as implemented in the system, were used for analyses. For the NPCRA, we selected the following variables: Intra-daily variability (IV), which reflects rhythm fragmentation and has a range of 0 to 2 with higher values indicating higher fragmentation. Inter-daily stability (IS) indicates invariability of the daily rhythm between days in the assessed period and has a range of 0 to 1, where a value of 0 indicates a total lack of rhythm and a value of one indicates a perfectly stable rhythm. Relative amplitude (RA) refers to the quantity of daytime activity. This variable has a range of 0 to 1 with higher values indicating a rhythm with higher amplitude [39]. Actigraphic data analysis was performed by a statistician blind to the status of the offspring (control vs. high-risk).

Statistical analyses

The demographic and clinical characteristics between the high-risk and control groups were compared using the unpaired t-test, Mann-Whitney U-test, Fisher's exact tests, and Pearson chi-square test as appropriate.

As most sleep related continuous parameters (GBISS, MEQ, actigraphic measures) were non-normally distributed (assessed by Shapiro-Wilk's test), the Mann-Whitney U-test was used for comparisons between

groups. Dichotomous variables (PSQ) were compared using Fisher's exact test. Significant differences between groups were consequently adjusted for confounding factors (current psychopathology, psychotropic medication and substance use) using multivariate linear, ordinal or binomial regression analyses to ensure that the differences are attributable to group membership. All statistical procedures were conducted using the STATISTICA software package, version 12.0 (StatSoft, Inc. 2013).

Results

Demographic variables and the profile of current psychopathology

We enrolled 34 families with a BD parent (25 cases of BD type I; 9 cases of BD type II) and 33 control families (Table 1). The offspring sample consisted of 42 high-risk offspring and 42 age and sex matched controls (Table 2).

Five cases of bipolar spectrum disorders were found in the OB group (1 case with BD-II, 3 cases with BD-NOS and 1 case with cyclothymia). No cases of bipolar spectrum disorders were found in the control group. Six cases of depressive spectrum disorders were found in the OB group. No cases of depressive spectrum disorders were found in the control group (Table 2).

Sleep and circadian variables

For the PSQ, we did not find any significant differences between offspring groups on the main scales (breathing problems during sleep, snoring, daytime sleepiness, inattentive/hyperactive behaviour). We conducted a

further analysis on frequency of impaired sleep symptoms (Table 3). Headache after waking up was reported in 17.9% of the OB and 2.4% of controls ($p = 0.03$), excessive daytime sleepiness in 38.5% of the OB and 10.0% of controls ($p = 0.004$), apparent tiredness at wake-up times in 43.6% of the OB and 15.0% of controls ($p = 0.007$), and nightmares in 21.6% of the OB and 2.4% of controls ($p = 0.01$). However, after adjusting for potential confounding factors (current psychopathology, medication and substance use), the significant differences between groups on sleep variables were no longer significant: headache after wake-up (adjusted OR = 2.0; 95% CI: 0.15–28.12; $p = 0.59$), excessive daytime sleepiness (OR = 2.1; 95%CI: 0.49–8.88; $p = 0.32$), apparent tiredness at wake-up times (OR = 1.2; 95% CI: 0.30–4.88; $p = 0.80$), and nightmares (OR = 1.2; 95% CI: 0.07–33.5; $p = 0.90$). Instead, current psychopathology was associated with sleep disturbances as follows: headache after wake-up (ADHD, OR = 17.5, 95% CI: 1.4–220.4, $p = 0.03$ and anxiety disorders, OR = 28.8, 95% CI: 2.2–378.2, $p = 0.01$); excessive daytime sleepiness (ADHD, OR = 6.3, 95% CI: 1.3–31.6, $p = 0.02$ and depressive disorders, OR = 20.4, 95% CI: 1.8–230.8, $p = 0.01$); apparent tiredness at wake-up times (ADHD, OR = 5.8, 95% CI: 1.1–31.6, $p = 0.04$; anxiety, OR = 9.1, 95% CI: 2.0–41.4, $p = 0.001$ and depressive disorders, OR = 17.2, 95%CI: 1.3–234.2, $p = 0.03$); nightmares (substance use, OR = 35.9, 95% CI: 1.4–961.3, $p = 0.03$).

On the GBISS, parents of the OB reported higher total scores compared to parents of control offspring

Table 1 Parental characteristics

	Bipolar families (N = 34)	Control families (N = 33)	p-value
Families			
Intact family, N, (%)	16 (47.1)	25 (75.8)	0.02 ^a
Father's education, E/H/U, N	3/18/13	0/13/20	0.07 ^b
Mather's education, E/H/U, N	2/24/8	0/11/22	0.001 ^b
Probands			
Female/Male	19/15	18/15	1.00 ^a
Mood disorders, N, (%)			
BD I	25 (73.5)	n/a	n/a
BD II	9 (26.5)	n/a	n/a
Age at onset of BD, mean ± SD	26.3 ± 10.7	n/a	n/a
No. of BD episodes, mean ± SD	5.4 (2.6)	n/a	n/a
Suicidal attempt, N, (%)	13 (38.2)	0	<0.001 ^a
Psychotic symptoms, N, (%)	7 (20.6)	0	0.01 ^a
Non-mood disorders, N, (%)			
Any anxiety disorder	4 (11.8)	1 (3.0)	0.36 ^a
Substance abuse ^c	7 (20.6)	1 (3.0)	0.05 ^a

BD bipolar disorder, E/H/U Elementary/High school/University, N number, n/a non-applicable, SD standard deviation
^aFisher's exact test, ^bPearson chi-square test; ^cincludes alcohol marijuana and amphetamines

Table 2 Demographic and clinical variables of offspring

	OB (N = 42)	CO (N = 42)	p-value
Demographic			
Female/Male	17/25	17/25	1.00 ^a
Age, mean (SD)	12.5 (3.2)	12.4 (3.1)	0.7 ^b
Psychotropic medication ^c , N, (%)	7 (16.7)	0 (0.0)	0.01 ^a
Current psychopathology, N, %			
Any BD spectrum disorder ^d	5 (11.9)	0 (0.0)	0.06 ^a
Any depressive spectrum disorder ^e	6 (14.3)	0 (0.0)	0.03 ^a
Any anxiety disorder ^f	13 (30.9)	4 (9.5)	0.02 ^a
Substance use disorder ^g	6 (14.3)	0 (0.0)	0.03 ^a
ADHD	10 (23.8)	2 (4.8)	0.03 ^a
Not currently mentally ill	17 (40.5)	36 (85.7)	0.001 ^a

ADHD attention-deficit hyperactivity disorder, BD bipolar disorder, CO control offspring, N number, NOS not otherwise specified, OB high-risk offspring, SD standard deviation

^aFisher's exact test, ^bunpaired t-test

^cincluding antidepressants, psychostimulants and antipsychotics

^dincluding BD II, BD NOS and cyclothymia

^eincluding major mood disorder, depression NOS, depressive adjustment disorder and dysthymia

^fincluding generalised anxiety disorder, social and separation anxiety

^gincluding alcohol, marijuana and amphetamines

Table 3 Parental and self-report of offspring sleep characteristics

	OB (N = 42)	CO (N = 42)	p-value
PSQ, mean (SD)			
Breathing problems during sleep	0.2 (0.4)	0.2 (0.6)	0.6 ^a
Snoring	0.1 (0.2)	0.2 (0.6)	0.1 ^a
Daytime sleepiness	0.8 (1.1)	0.5 (0.9)	0.2 ^a
Inattentive/hyperactivity behaviour	1.5 (1.5)	0.9 (1.3)	0.05 ^a
PSQ, specific items, yes, %			
Visible daytime sleepiness	38.5	10.0	0.004 ^{b,c}
Feels tired after sleep	43.6	15.0	0.007 ^{b,c}
Headaches after wake-up	17.9	2.4	0.03 ^{b,c}
Nightmares	21.6	2.4	0.01 ^{b,c}
GBISS			
Parental version, Total score, mean (SD)	2.3 (3.1)	0.4 (0.9)	0.001 ^a
Self-assessment, Total score, mean (SD)	4.6 (4.4)	2.5 (2.3)	0.07 ^a
Circadian phase preference			
MEQ, mean (SD)	27.0 (6.4)	30.0 (4.2)	0.047 ^a

CO control offspring, GBISS General Behavior Inventory Sleep Subscale, MEQ Morningness-Eveningness Questionnaire, OB high-risk offspring, PSQ Pediatric Sleep Questionnaire, SD standard deviation

^aMann-Whitney test;

^bFisher's exact test

^cnon-significant after adjustment for current psychopathology, medication, and substance use (ordinal and binomial logistic regression)

(2.3 ± 3.1 vs. 0.4 ± 0.9 ; $p < 0.001$; adjusted OR = 1.18; 95%CI: 1.03–1.46; $p = 0.03$). Furthermore, in the parental report of the GBISS scale, OB scored significantly higher on the following items: Increased fatigue and increased sleep, regardless of mood and energy levels ($p = 0.046$), increased fatigue and decreased productivity ($p = 0.04$), middle insomnia regardless of mood and energy levels ($p = 0.02$), and depressed mood with sleep-onset insomnia ($p = 0.04$). There was no group difference on items regarding decreased need for sleep, elation and increased energy with initial insomnia and terminal insomnia. No significant difference in the total score on the GBISS was found in the child and adolescent self-assessment ($p = 0.07$). However, in the analysis of separated items, the cases scored significantly higher on the item concerning depressed mood with sleep-onset insomnia ($p = 0.002$).

In the MEQ, the observed scores were as follows: OB (mean = 27.0; SD = 6.4 and range 13–42), controls (mean = 30.0; SD = 4.22 and range 22–39). This difference was statistically significant ($p = 0.047$). (Table 3).

Actigraphy

Thirty-one OB (completion rate 73.8%) and 27 control offspring (completion rate 64.3%) completed the actigraphic part of the study. We excluded data from those offspring exhibiting administration problems (disagreement with actigraphic assessment: 7 OB and 11 controls, long periods of time without wearing actigraphic device: 3 OB and 4 controls, and violation of the actigraph during the assessment: 1 OB and 0 controls). The sleep diary completion rate was 29% in the OB group (9 complete sleep diaries) and 66% in the control group (18 complete sleep diaries). When comparing actigraphic results, we found longer sleep latency among the OB compared to the controls, which remained significant even after adjusting for confounding factors ($p = 0.048$). No other intergroup differences on either sleep analysis results nor on the NPCRA were found. Weekdays and weekends were analysed separately for both types of results (Table 4).

Discussion

This cross-sectional exploratory study evaluated sleep characteristics among offspring of bipolar parent using both subjective and objective methods. Our survey is, to our knowledge, only the second, to evaluate sleep characteristics among the offspring of bipolar parent using such a comprehensive approach. With a total sample size from 58 (objective measurements) to 84 (subjective), we should have been able to detect standardised group difference of even small to medium sizes (Cohen's d of 0.42–0.50) for both the quantitative and qualitative variables if present.

Table 4 Results of actigraphic measures in offspring

	OB (N = 31)		CO (N = 27)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Female/Male	13/18		12/15		1.0 ^a
Age, mean, (SD)	12.8 (3.0)		11.9 (3.3)		0.3 ^b
Any bipolar spectrum disorder ^c , N, (%)	4 (12.9)		0 (0.0)		0.1 ^a
Any mood spectrum disorder ^d , N, (%)	3 (9.7)		0 (0.0)		0.2 ^a
Any anxiety spectrum disorder ^e , N, (%)	6 (19.4)		4 (14.8)		0.7 ^a
ADHD	9 (29.0)		1 (3.7)		0.01 ^a
Not currently mentally ill, N, (%)	16 (52)		22 (81)		0.03 ^a
Non-Parametric Circadian Rhythm Analysis					
Weekdays					
Interdaily Stability	0.70	0.11	0.70	0.10	0.8 ^c
Intra-Daily Variability	0.86	0.20	0.81	0.18	0.4 ^c
Relative Amplitude	0.95	0.03	0.96	0.02	0.5 ^c
Weekends					
Interdaily Stability	0.74	0.10	0.74	0.06	0.4 ^c
Intra-Daily Variability	0.75	0.22	0.78	0.17	0.6 ^c
Relative Amplitude	0.93	0.09	0.96	0.02	0.4 ^c
Sleep macrostructure					
Weekdays					
Sleep onset latency, h:min	0:51	0:39	0:39	0:21	0.05 ^c
Actual sleep time, h:min	7:35	0:47	7:33	0:50	0.5 ^c
Sleep efficiency, %	72.5	5.4	73.6	5.4	0.3 ^c
Fragmentation Index	26.6	5.4	29.0	7.1	0.2 ^c
Weekends					
Sleep onset latency, h:min	0:56	0:37	0:39	0:21	0.2 ^c
Actual sleep time, h:min	7:59	0:47	7:57	0:50	0.8 ^c
Sleep efficiency, %	72.3	6.3	72.9	7.0	0.5 ^c
Fragmentation Index	30.3	7.6	31.6	8.3	0.5 ^c

ADHD attention-deficit hyperactivity disorder, CO control offspring, h hour, min minutes, N number, OB high-risk offspring, SD standard deviation

^aFisher's exact test;

^bunpaired t-test;

^cMann-Whitney test

^dincluding BD II, BD NOS and cyclothymia

^eincluding major mood disorder, depression NOS, depressive adjustment disorder and dysthymia

^fincluding generalised anxiety disorder, social and separation anxiety

Parents of high-risk offspring reported sleep disturbances in their children more often than the parents of controls. These included: nightmares, feeling of tiredness after sleep, headaches after waking up, excessive daytime sleepiness, increased fatigue, and problems with sleep onset.

However, current psychopathology appeared to be a major confounding factor on impaired sleep quality in our sample (attention-deficit hyperactivity disorder,

depressive spectrum disorders, anxiety disorders, and substance use). This is consistent with findings from other studies investigating sleep disturbances in high-risk offspring. Psychiatric medication had no significant effect on the presence of sleep disturbances in our sample. Levenson et al. [32] reported that lifetime psychiatric history had a major effect on the presence of sleep disturbances in high-risk offspring. This limited evidence suggests that impaired sleep found in OB is secondary to psychopathology. Moreover, Jones et al. [31] did not find a significantly higher prevalence of sleep disturbances in their non-symptomatic high-risk sample.

Levenson et al. [32] found a significant circadian preference for going to bed later among high-risk offspring when compared with controls. Moreover, a circadian preference for eveningness has been found in both euthymic paediatric and adult bipolar patients [15, 40]. The trend in our high-risk sample was similar. Our finding supports the eveningness chronotype preference as a possible trait marker of BD.

Parental reports on OB using the GBISS in our study were approximately the same as the mean total scores reported by the parents of healthy children, and far lower than those reported by the parents of children diagnosed with a disorder from either the bipolar or unipolar spectrum in Meyers and Youngstrom [41]. Children themselves scored higher than parents, but according to our best knowledge, there is no published study using the self-assessment version of the GBISS. Children themselves could be more sensitive to record their sleep disturbances than their parents, but there is a lack of published GBISS data with which to compare our results. However, such discrepancy is consistent with findings from other studies examining parent versus child agreement and disagreement on presence of sleep disturbances [16, 42]. Children are more sensitive to their sleep problems than their caregivers. According to our findings, clinicians should incorporate information from both children and parents in the assessment of sleep impairment among children.

The actigraphic data showed that the OB group had more difficulties with sleep onset, and that both OB and control offspring had similar sleep macro-structure, motoric activity and circadian rhythm. On the one hand, our finding of longer sleep latency during the weekdays contrasts with Jones et al. [30], but on the other hand it is consistent with the higher occurrence of sleep-onset insomnia symptoms in our sample. The disparity between our finding and Jones et al. [30] could be caused by the difference in the current psychiatric status of the OB sample - offspring in the sample of Jones were mainly well. We did not find any rest-activity rhythm dysregulation among our OB sample. This could be explained by the timing of the actigraphic assessment. All

children participating in our survey wore the actigraph during school time. Moreover, they wake up and go to bed regularly under their parents' supervision. Future research should focus on vacation time, when children have a different daily regime than during school time.

The mismatch between subjective parental reports of sleep disturbances in offspring and objective actigraphic measures in our sample is consistent with results from other studies [43, 44]. However, the discrepancy we found in our sample may also be a matter of methodology. It has been shown that symptoms of sleep impairment are not a stable feature in children at risk of BD; rather they wax and wane episodically [44]. Therefore, a 14-day actigraphic assessment may miss this fluctuation. Parents evaluate sleep quality of their offspring in the long-term and therefore may be better able to determine sleep disturbances. Further prospective research, with a longer period of actigraphic assessment, is needed to confirm this hypothesis.

It is well known that the incidence of sleep disturbances as a comorbidity of anxiety and mood disorders is high in the child and adolescent population [45]. However, the causal relationship between sleep disturbances and anxiety and affective disorders is not well described. The question is whether altered sleep quality is a pre-existing trigger of disorder development, or whether it accompanies a psychiatric illness as a part of its manifestation. Understanding this process is important, as disturbed sleep is discussed as a possible early marker of BD [31, 46]. However, the lack of prospective sleep oriented research on offspring at high-risk for BD has prevented us from taking a final stance on this issue.

Limitations

Several limitations related to our findings must be highlighted. First, the cross-sectional design of our study was less able to detect factors that redound to risk of illness onset in the OB. Second, the completion rate of sleep diaries was low, and consequently, we had to use the approximated bed and wake times from the PSQ in sleep macrostructure analyses. Third, the actigraphic assessment was conducted for two weeks, which might not be a sufficient period to capture impaired circadian rhythm. Fourth, the child psychiatrist who evaluated offspring was not blind to the status of the parent (control vs. bipolar). Lastly, the limited size of our sample did not allow us to separately compare symptomatic high-risk offspring to non-symptomatic high-risk offspring, as well as separate child and adolescent groups.

Conclusions

Despite the limitations, the present findings have important implications for clinical practice. Children and adolescents at risk for BD appear to manifest symptoms

of sleep disturbance, which in this study were strongly associated with current psychopathology. Clinicians taking care of anxious or depressed children and adolescents should incorporate questions aimed at sleep disturbances into their assessment, and should interview their young clients directly. Interventions aimed at both sleep impairment and psychopathology are needed for maximum treatment benefit. Further longitudinal assessment of sleep characteristics is needed to more precisely define the relationship between sleep disturbances and the development of BD.

Abbreviations

ADHD: Attention-deficit hyperactivity disorder; BD: Bipolar disorder; CO: Control offspring; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition; GBSS: General Behavior Inventory Sleep Subscale; IS: Inter-daily stability; IV: Intra-daily variability; KSADS-PI: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version; MEQ: Morningness/Eveningness Questionnaire; NPCRA: Non-Parametric Circadian Rhythm Analysis; OB: Offspring at the genetic and environmental risk of bipolar disorder; PSQ: Pediatric Sleep Questionnaire; RA: Relative amplitude; SADS-L: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Lifetime version; UK: United Kingdom

Acknowledgments

We thank Adam Whitley for the language editing. We thank Anne Duffy and Paul Grof for their inspirational suggestions. We also warmly thank our research families.

Funding

This study was funded by the project Nr. LO1611 with financial support from the Ministry of Education, and by MH CZ – DRO, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic 00064203, and by the Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. 16-31380A and 17-32478A, and by the Charles University, project GA UK no. 476417. MG served as a speaker for Eli Lilly Czech Republic in the last three years. The other authors of this paper do not have any commercial associations that might pose a conflict of interest in connection with this manuscript.

Availability of data and materials

The authors confirm that, for approved reasons, some access restrictions apply to the data underlying the findings. The data set contains identifying participant information, which is not suitable for public deposition. Data might be available upon request by contacting the corresponding author; however, the request must comply with confidentiality and ethics rules of the ethics committee of our institution.

Authors' contributions

AS, MG, and TN contributed to the study design, AS and MG were responsible for data acquisition, TN and DK conducted the data analysis, AS and DK interpreted the data, and AS, TN, MG, and DK helped with the manuscript preparation. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the ethics committee of 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and the ethics committee of National Institute of Mental Health, Klecany. Written, informed consent from parents and assent from offspring regarding the study protocol were obtained.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹National Institute of Mental Health, Topolova 748, 250 67 Klecany, Czech Republic. ²First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Katerinska 32, 121 08 Prague 2, Czech Republic. ³Second Faculty of Medicine, Charles University in Prague, V Uvalu 84, 515006 Prague, Czech Republic. ⁴Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Ruska 87, 10100 00 Prague, Czech Republic. ⁵Department of Neurology, General Teaching Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Katerinska 30, 128 21 Prague 2, Czech Republic. ⁶Department of Child and Adolescent Psychiatry, Motol University Hospital, V Uvalu 84, 515006 Prague, Czech Republic.

Received: 14 August 2016 Accepted: 17 May 2017

Published online: 26 May 2017

References

- Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241–51.
- Holtzman JN, Miller S, Hooshmand F, et al. Childhood-compared to adolescent-onset bipolar disorder has more statistically significant clinical correlates. *J Affect Disord*. 2015;179:114–20.
- Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:1245–52.
- Morselli PL, Elgie R. GAMIAN-Europe/BEAM survey I – global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord*. 2003;5:265–78.
- Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. Long-Term Implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 2004;55:875–81.
- Gruber J, Miklowitz DJ, Harvey AG, et al. Sleep matters: sleep functioning and course of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;134:416–20.
- Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ, et al. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J Psychopharmacol*. 2012;26(8):1108–12.
- Jackson A, Cavanagh J, Scott J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord*. 2003;74:209–17.
- Cretu JB, Culver JL, Goffin KC, Shah S, Ketter TA. Sleep, residual mood symptoms, and time to relapse in recovered patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016;191:62–6.
- Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982; 1(3):195–204.
- Gonzalez R. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(4):e323–31.
- Melo MC, Abreu RL, Linhares Neto VB, de Bruin PF, de Bruin VM. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2016. doi: 10.1016/j.smrv.2016.06.007.
- Roenneberg T, Merrow M. Entrainment of the human circadian clock. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007;72:293–9.
- Wood J, Birmaher B, Axelson D, et al. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res*. 2009;166:201–9.
- Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord*. 2008;10(2):271–5.
- Lofthouse N, Fristad M, Splaingard M, Kelleher K. Parent and child reports of sleep problems associated with early-onset bipolar spectrum disorders. *J Fam Psychol*. 2007;21(1):114–23.
- Mehl RC, O'Brien LM, Jones JH, Dreisbach JK, Mervis CB, Gozal D. Correlates of sleep and pediatric bipolar disorder. *Sleep*. 2006;29:193–7.
- Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Pediatric bipolar disorder: phenomenology and course of illness. *Bipolar Disord*. 2004;6(4):305–13.
- Fallone G, Owens JA, Deane J. Sleepiness in children and adolescents: clinical implications. *Sleep Med Rev*. 2002;6(4):287–306.
- Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C:48–58.
- Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a meta-analysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatr*. 1997;42:623–31.
- Duffy A, Doucette S, Lewitzka U, Alda M, Hajek T, Grof P. Findings from bipolar offspring studies: methodology matters. *Early Interv Psychiatry*. 2011;5:181–91.
- Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C, McCloskey S, Grof P. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2014;204:122–8.
- Egeland JA, Endicott J, Hostetter AM, Allen CR, Pauls DL, Shaw JA. A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *J Affect Disord*. 2012;142:186–92.
- Duffy A. Toward a comprehensive clinical staging model for bipolar disorder: integrating the evidence. *Can J Psychiatr*. 2014;59:659–66.
- Kaplan KA, Talbot LS, Gruber J, Harvey AG. Evaluating sleep in bipolar disorder: comparison between actigraphy, polysomnography, and sleep diary. *Bipolar Disord*. 2012;14:870–9.
- Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest*. 2011;139:1514–27.
- Sitnick SL, Goodlin-Jones BL, Anders TF. The use of actigraphy to study sleep disorders in preschoolers: some concerns about detection of nighttime awakenings. *Sleep*. 2008;31(3):395–401.
- Lichstein KL, Stone KC, Donaldson J, et al. Actigraphy validation with insomnia. *Sleep*. 2006;29(2):232–9.
- Jones SH, Tai S, Evershed K, Knowles R, Bental R. Early detection of bipolar disorder: a pilot familial high-risk study of parents with bipolar disorder and their adolescent children. *Bipolar Disord*. 2006;8:362–72.
- Levenson JC, Axelson DA, Merranko J, et al. Differences in sleep disturbances among offspring of parents with and without bipolar disorder: association with conversion to bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17:836–48.
- Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:837–44.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children—present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36:980–8.
- Home JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4:97–110.
- Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep*. 1993;16:258–62.
- Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pitiuch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med*. 2000;1:21–32.
- Meyers OJ, Youngstrom EA. A Parent General Behavior Inventory subscale to measure sleep disturbance in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:840–3.
- Youngstrom EA, Findling RL, Danielson CK, Calabrese JR. Discriminative validity of parent report of hypomanic and depressive symptoms on the General Behavior Inventory. *Psychol Assess*. 2001;13:267–76.
- Kim KL, Weissman AB, Puzia ME, et al. Circadian phase preference in pediatric bipolar disorder. *J Clin Med*. 2014;3:255–66.
- Owens JA, Spirito A, McGinnis M, Nobile C. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. *J Dev Behav Pediatr*. 2000; 21(1):27–36.
- Van Someren EJ, Swaab DF, Colenda CC, Cohen W, McCall WW, Rosenquist PB. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol Int*. 1999;16:505–18.
- Shaw JA, Egeland JA, Endicott J, Allen CR, Hostetter AM. A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:1104–11.
- Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *Psychophysiology*. 1997;34(6):694–702.
- Sadeh A, Raviv A, Gruber R. Sleep patterns and sleep disruptions in school-age children. *Dev Psychol*. 2000;36(3):291–301.
- Cousins JC, Whalen DJ, Dahl RE, et al. The bidirectional association between daytime affect and nighttime sleep in youth with anxiety and depression. *J Pediatr Psychol*. 2011;36:969–79.
- Duffy A. The early natural history of bipolar disorder: what we have learned from longitudinal high-risk research. *Can J Psychiatr*. 2010;55:477–85.