

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Spánkové koreláty časného rizika bipolární afektivní poruchy u dětí a adolescentů

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

MUDr. Antonín Šebela
2019

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

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

Školící pracoviště: Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK a FN Motol; Národní ústav duševního zdraví, Klecany.

Školitel: MUDr. Michal Goetz, Ph.D

Konzultant: MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.

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

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
ÚVOD	6
STUDIE A.....	9
CÍLE A VÝZKUMNÉ HYPOTÉZY	9
METODA.....	9
VÝSLEDKY	11
DISKUZE.....	12
ZÁVĚR.....	13
STUDIE B	14
CÍLE A VÝZKUMNÉ HYPOTÉZY	14
METODA.....	14
VÝSLEDKY	18
DISKUZE.....	20
ZÁVĚR.....	22
POUŽITÁ LITERATURA.....	23
Publikace <i>in extenso</i> , se vztahem k tématu disertace	25
Publikace <i>in extenso</i> , bez vztahu k tématu disertace.....	26

ABSTRAKT

Úvod: Nálezny 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%, $p = 0.004$; ztuhlá 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 víkendy ($p = 0,007$; 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 (dětí 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 studiemi 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

ÚVOD

Bipolární afektivní porucha (BP) 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 pracovně-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 (Crump et al., 2013).

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 (deprese), 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).

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.

Typický věk, kdy se rozvine BP 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 BP, je přítomnost BP mezi blízkými příbuznými (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 věku potenciálního rozvoje bipolární poruchy. Na základě dlouhodobých high-risk studií vzniklo několik heuristických modelů vývojové trajektorie bipolární poruchy (Muneer, 2016; Benarous et al., 2016).

Základem těchto modelů je pojetí BP jako onemocnění, u kterého se před plným rozvojem poruchy objevují stádia se subklinickými nebo ne-bipolárními příznaky (poruchy spánku, úzkostné poruchy) souběžně s dalšími znaky, jejichž přítomnost je spojena s vyšším rizikem rozvoje dalšího stádia nemoci (afektivní, tedy depresivní epizody) a následně plného rozvoje poruchy. Hovoříme pak o tzv. biomarkerech rizika rozvoje BP (Gottesman, Gould, 2003). 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 cirkadiálním rytmům u bipolární poruchy a možnostem podrobnější spánkové diagnostiky ve zvýšení přesnosti určení rizika rozvoje BP dětí bipolárních rodičů. Příznaky narušeného spánku a cyklu spánek-bdění jsou v heuristických modelech vývojové trajektorie BP často uváděny jako prvotní ne-afektivní symptomy vývoje BP. Narušení spánku se navíc ukazuje jako jeden z hlavních prodromálních příznaků bipolární poruchy (Pancheri et al., 2019). Také deregulace jevů, které podléhají cirkadiální regulaci, např. cyklus spánek-bdění a přítomnost večerního chronotypu jsou považovány za markery rizika rozvoje bipolární poruchy (Milhiet et al., 2014). Přesto jsou 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. Data 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 makrostruktuře 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 spánku 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.

Očekávali jsme, že u dětí v riziku rozvoje bipolární poruchy bude větší prevalence symptomů narušeného spánku, které nebudou výhradně vázané na přítomnost jiných psychiatrických diagnóz.

METODA

Výzkumný soubor. Kritéria pro zařazení potomků v riziku bipolární poruchy do studie byla následující: u rodiče 1) diagnóza bipolární poruchy I nebo II dle Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS; Endicott, Spitzer, 1978); 2) bez anamnézy psychotické poruchy; u potomků 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;

Vylučující kritéria pro kontrolní rodiny byly 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 (KSADS; Kaufman et al., 1997).

Spánkové dotazníky. K vyšetření spánku u zařazených dětí a adolescentů byly využity tři spánkové dotazníky :

a) Dotazník ranních a večerních typů – verze pro děti, k určení chronotypu (MEQ; Horne, Ostberg, 1976). 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). 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).

Aktigrafie. Objektivní vyšetření spánkové makrostruktury a cyklu spánek-bdění bylo provedeno pomocí aktigrafického přístroje MotionWatch8 (Camntech, Cambridge, UK, www.camntech.com). Účastníci studie nosili aktigraf na zápěstí nedominantní končetiny po dobu 14 dní a zaznamenávali, kdy a na jak dlouho měli přístroj sundán. Rodiče byli také instruováni, 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).

Statistická analýza. Meziskupinové 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.

Mezi skupinové 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, dichotomické proměnné, byly testovány pomocí Fisherova přesného testu.

Signifikantní meziskupinové rozdíly byly adjustované na zavádějící faktory (přítomná psychopatologie, užívání psychofarmaka, užívání návykových látek) pomocí vícerozměrné 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 42 potomků v riziku (17 dívek; věk $12,5 \pm 3,2$ let) z 34 rodin (25 bipolární porucha I typu a 9 bipolární porucha II typu) a 42 kontrolních dětí a adolescentů (17 dívek; věk $12,4 \pm 3,1$) z 33 kontrolních rodin. Skupiny se nelišily věkem ($p=0,7$) a pohlavím ($p=1,0$). Ve skupině potomků v riziku bylo nalezeno 5 případů s poruchami bipolárního spektra (1 případ bipolární poruchy II; 3 případy bipolární poruchy dále nespecifikované a 1 případ cyklothymie). V kontrolní skupině nebyl nalezen žádný případ bipolární poruchy ($p=0,06$). Šest dětí/adolescentů ze skupiny v riziku mělo poruchu z unipolárního depresivního spektra, v kontrolní skupině žádné ($p=0,03$).

Spánkové dotazníky. V analýze prevalence specifických symptomů narušení spánku byl nalezen meziskupinový rozdíl u položek: bolesti hlavy po probuzení (potomci v riziku: 17,9% vs kontroly: 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. Nalezené rozdíly byly naopak signifikantně asociovány s přítomností psychiatrické diagnózy: bolest hlavy po probuzení (ADHD, OR= 17,5; 95% CI: 1,4-220,4; $p = 0,03$), nadměrná denní spavost (ADHD, OR= 6,3; 95% CI: 1,3 – 31,6; $p = 0,02$), nápadná unavenost po probuzení (ADHD,

OR= 5,8; 95% CI: 1,1 – 31,6; p = 0,04) a noční můry (usus návykových látek, OR= 36,9; 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. 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 meziskupinové rozdíly ve spánkové makrostruktuře i NPCRA nebyly pozorovány.

DISKUZE

Rodiče dětí v riziku reportovali u svých potomků symptomy narušeného spánku častěji než rodiče dětí z kontrolního souboru. 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 bylo ADHD. Náš nálezn je v souladu s dříve popsanou vyšší prevalencí symptomů horšího usínání u dětí s ADHD v porovnání s kontrolami v dotazníku dle Chervina (Příhodová et al., 2010). Vyšší prevalence symptomů narušeného spánku u dětí s ADHD, v porovnání s kontrolami, byla taktéž popsána v metaanalýze studií užívající subjektivní metody (Cortese et al., 2009) i aktigrafické přístroje (De Crescenzo et al., 2016). Zdá se, že děti v riziku bipolární poruchy a jejich rodiče hodnotí svůj spánek jako narušený, avšak toto

subjektivní hodnocení nemá, krom delší latence usínání, aktigrafický korelát. U dospělých i adolescentních pacientů s BP byla popsána vyšší prevalence večerního chronotypu než u kontrol, a to i v remisi (Melo et al., 2017). Náš nález vyšší preference večerního chronotypu u dětí v riziku BP tedy naznačuje, že by se mohlo jednat o biomarker rizika rozvoje BP.

Při interpretaci výsledků naší studie musí být brány v potaz její limitace. Omezením naší práce je nízké procento navrácených spánkových deníků, což mohlo zapříčinit nepřesnosti ve vyhodnocování aktigrafických záznamů, což jsme se snažili minimalizovat 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 mohlo 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 v riziku bipolární poruchy by měly cílit na asymptomatické děti, 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 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 v riziku v porovnání s dětmi bez rizika a totéž aplikovat na podskupiny adolescentů.

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

Výzkumný soubor. Kritéria k zařazení do skupiny potomků 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. Diagnóza bipolární poruchy u rodičů byla potvrzena pomocí interview SADS. Rodiče dětí z kontrolního souboru byli vyšetřeni pomocí stejného nástroje. Psychopatologický profil dětí a adolescentů v riziku bipolární poruchy i kontrolních dětí byl vyšetřen pomocí interview KSADS.

K zachycení subsyndromálních symptomů deregulace nálady, úzkostí a narušení spánku byly použity následující škály: a) dotazník General Behavior Inventory (GBI) určený ke screeningu symptomů deregulace nálady (Youngstrom et al., 2001). Jeho součástí je i škála pro příznaky deprese a mánie; a spánková škála GBISS k určení symptomů narušení spánku (Meyers et al., 2008); b) dotazník The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) byl použit k zachycení úzkostných symptomů (Birmaher et al., 1997).

Aktigrafie. K aktigrafickému měření byly využity přístroje MotionWatch 8 (CamNTEch, Cambridge, UK). Všechny zařazené děti a adolescenti nosili 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.

Cirkadiánní rytmus klid-aktivita. K určení cirkadiánní rytmu klid-aktivita byla použita funkce NPCRA, která je součástí softwaru MotionWare. Studované proměnné rytmu klid-aktivita byly následující:

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

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.

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.

Chronotyp. Pro stanovení chronotypu jsme použili dimensionální chronotyp na kontinuu od ranního po večerní pomocí analýzy aktigrafických dat získaných během volných dnů (Mid Sleep point, MSF). Abychom výsledek očistili od potencionálního spánkového dluhu ze školního týdne, vypočítali jsme korigovaný chronotyp (Roenneberg et al., 2004).

Sociální jet lag. Sociální jet lag (SJL) je definován jako diskrepance mezi společností 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 mezi usnutím a probuzením, které nepřekročily práh aktivity, aby byly vyhodnoceny jako bdělá doba.

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.

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. 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 skóre ve škále SCARED ($Z=1,986$; $p=0,046$; Cohenovo $d=0,55$) a vyšší skóre 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 (dítě/adolescent) měly skupiny v riziku vyšší skóre než kontroly kromě škály GBI spánek mezi adolescenty.

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 skóre, 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.

Chronotyp, sociální jet lag a spánkový dluh. Žádné meziskupinové rozdíly ve středním bodu spánku ve volných dnech nebyly nalezeny jak v celkových souborech, tak v analýze podskupin. U skupiny v riziku byl nalezen nižší SJL_{sc} ($p=0,04$; $d=0,5$) v porovnání

s kontrolami. SJL_{sc} nebyl asociován s GBI a SCARED skóry a věkem. V analýze podskupin nebyl nalezen signifikantní meziskupinový rozdíl. Nebyly nalezeny žádné meziskupinové rozdíly ve spánkovém dluhu nahromaděném o školních dnech, jak v celkových souborech, tak v analýze podskupin.

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 faktorů skupina*věk v parametrech doba 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.

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 SCARE 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.

Rozdíl 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 meziskupinové 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 ($p = 0,09$).

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.

Potomci v riziku v našem souboru měli méně variabilní rytmus klid-aktivita než kontroly. Tento výsledek je opačný, než jsme očekávali. V dalších proměnných se soubory nelišily. Jones a kol. (2006) ve své sedmi denní aktigrafické studii také nenalezli rozdíl mezi cirkadiánním rytmem klid-aktivita u dětí v riziku a u kontrol. 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 našich a Jonesových nálezů usuzujeme, že děti a adolescenti bipolárních rodičů nemají deregulovaný regulační proces C.

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 potomků v riziku, tak u kontrol, avšak potomci v riziku spali kratší dobu než kontroly. Přitom nebyl zaznamenán žádný rozdíl ve spánkovém dluhu mezi skupinami. Tento náález naznačuje, že potomci v riziku mají, objektivně měřeno, menší potřebu spánku než kontroly, což je v souladu s předchozími studiemi (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 měli kratší catch-up spánek a tento náález byl více vyjádřený u starších subjektů. Naše náálezy naznačují, že potomci v riziku mohou mít deregulovaný regulační proces spánkové homeostázy (S), což je klinicky prezentováno jako snížená potřeba spánku. Také náš náález nižšího sociálního jet lagu u potomků v riziku nepřímou naznačuje menší potřebu spánku u skupiny v riziku v porovnání s kontrolami (Van Dongen et al., 2003). Navíc jsme v naší studii našli trend nižšího spánkového dluhu u skupiny v riziku než u kontrol, což podporuje nižší potřebu spánku u dětí a adolescentů v riziku.

V poslední době je stále větší evidence pocházející z genetických vazebných studií, longitudinálních studií potomků 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 její testování jako prediktoru 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 daty o rodičích.

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 poruchy. 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.

POUŽITÁ LITERATURA

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- De Crescenzo F, Licchelli S, Ciabattini M, Menghini D, Armando M, Alfieri P, Mazzone L, Pontrelli G, Livadiotti S, Foti F, Quested 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.
- 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.
- Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:837–44.
- 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.
- 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;27(6):483-493.
- Gold AK, Sylvia LG. 2016 The role of sleep in bipolar disorder. *Nat Sci Sleep*. 8:207-214.

- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-45.
- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-1572.
- Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms". *Int J Chronobiol*; 1976; 4(2):97–110.
- 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
- 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.
- 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; 36:980–988.
- Melo MCA, Abreu RLC, Neto VBL, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep med rev*. 2017; 34:46-58.
- 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, Boudebessé 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.
- Muneer A. Staging Models in Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(2):117–130.
- 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.
- Pesonen AK, Martikainen S, Heinonen K, Wehkalampi K, Lahti J, Kajantie E, Rääkkönen K. Continuity and change in poor sleep from childhood to early adolescence. *Sleep*. 2014;37:289-297.
- 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.
- Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, Meroow M. A marker for the end of adolescence. *Curr Biol*. 2004;14:1038-1039.
- Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(3):223-228.
- 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.
- 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.
- Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72:673-682.

- Van Dongen HPA, Rogers NL, Dinges DF. Sleep debt: Theoretical and empirical issues. *Sleep Biol Rhythms*. 2003;1:5–13.
- Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*. 2006;23(1-2):497-509.
- 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.
- Zimmerman M. Broadening the concept of bipolar disorder: what should be done in the face of uncertainty? *World psychiatry*. 2011;10(3):188–189.

Publikace *in extenso*, se vztahem k tématu disertace

a) s IF

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 A, KOLENIC M, FARKOVA E, NOVAK T, GOETZ M. Decreased need for sleep as an endophenotype of bipolar disorder: an actigraphy study. *Chronobiol Int*. *accepted 8.6.2019*. **IF = 2,643**

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/fpsy.2019.00198. **IF = 2,857; citace dle WoS: 0**

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**

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**

b) bez IF

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.

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.

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.

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.

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.

Publikace *in extenso*, bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

BIRKLE, SM., VALLEJO-VALDIVIELSO, M., MARTSENKOVSKYI, D., YILMAZ, H., ŠEBELA, A., GHOSH, S., AWHANGANSI, SS., KODRA, V., MIRKOVIĆ, A. Early career perspectives: The 6th IACAPAP helmut remschmidt research seminar and 23rd IACAPAP congress 2018, Czech Republic. *Zeitschrift fuer Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2018, 47(1), 90-92. doi: 10.1024/1422-4917/a000643. **IF = 1.206. Citace dle WoS: 0.**

RENET, A., HEBEBRAND, J., BHIDE, S., CASEIRO, J., CONTI, E., DEUTZ, M., ISAC, A., KANELLOPOULOS, A., KALYONCU, T., MAASALO, K., MARKOVSKA-SIMOSKA, S., MITKOVIC-VONCINA, M., MOLTENI, S., MOSHEVA, M., MUDRA, S., PHILIPP, J., PRINS-AARDEMA, C., ROMERO GONZALEZ, M., ŠEBELA, A., SEITZ, J., EILIN STENE, L., VRLJIČAK DAVIDOVIC, N., WESSING, I., KLAUSER, P. Dual training as clinician-scientist in child and adolescent psychiatry: are we there yet? *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2017:1-3. doi: 10.1007/s00787-017-1104-x. **IF 3.295. Citace dle WoS: 1.**

ŠEBELA, A., DORAZILOVÁ A., VORÁČKOVÁ, A., KNYTL, P., RODRIGUEZ, M., JONÁŠ, J., ŠVANCER, P., MOHR, P. Prevalence symptomů vyššího rizika rozvoje psychózy v populaci adolescentů: česká verze Prodromálního dotazníku. 2019, *Ceskoslovenska psychologie, přijato k tisku*. **IF: 0.193**

b) bez IF

NOSKOVÁ, E., STOPKOVÁ, P., ŠEBELA, A. Aktuální trendy v terapeutickém přístupu u úzkostných poruch. *Psychiatrie pro praxi*. 2017, 18(3), 106-113.

HANKA, J., ŠEBELA, A., MOHR, P. Psychofarmaka v těhotenství: aktuální poznatky 2017. Psychiatrie. 2017, 21(2), 99-106.

ŠEBELA, A., HANKA, J., MOHR, P. Diagnostika a moderní trendy v terapii poporodní deprese. Česká gynekologie. 2018, 83(6), 474-478.

ŠEBELA, A., HANKA, J., MOHR, P. Etiologie, rizikové faktory a metody prevence poporodní deprese. Česká gynekologie. 2018, 83(6), 468-473.

ŠVANCER, P., ŠEBELA, A., KNYTL, P., DORAZILOVÁ, A., VORÁČKOVÁ, V., JONÁŠ, J. Prodromální psychotické stavy: morfologické koreláty a aktuální terapeutické možnosti. Psychiatrie. 2018, 22(4), 174-182.

ŠEBELOVÁ, L., ŠEBELA, A. Efekt pregabalínu v léčbě generalizované úzkostné poruchy s komorbidní depresí u geriatrické pacientky. Psychiatrie pro praxi. 2018, 19(1), 29-30.

ŠEBELA, A., HANKA, J., MOHR, P. Duševní onemocnění v poporodním období: specifika a farmakoterapie. Část I: deprese, úzkostné poruchy, poruchy spánku a ADHD. Psychiatr. praxi 2019; 20(1): 21-25.

Souhrnný IF=17,255; WoS: H-index: 3, citace 15; SCOPUS: H-index: 4, citace 26 ke dni 29.5.2019