

Univerzita Karlova

3. Lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce:

Zpětnovazebná sluchová stimulace pomalovlnného spánku:
aplikace a mechanismy fungování

Closed-loop auditory stimulation of slow-wave sleep: applications
and mechanisms of function

Mgr. Daniela Urbaczka Dudysová, M.A.

2024

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Studijní program: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Národní ústav duševního zdraví

Autor: Mgr. Daniela Urbaczka Dudysová, M.A.

Školitel: PhDr. Jana Kopřivová, PhD.

Oponenti:.....

.....

Autoreferát byl rozeslán dne.....

Obhajoba se koná dne.....v.....hod.

kde.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy

Obsah

| | | |
|-----|-----------------------------------|----|
| 1. | Abstrakt | 4 |
| 2. | Abstract..... | 6 |
| 3. | Úvod | 7 |
| 4. | Hypotézy a cíle práce | 8 |
| 5. | Materiál a metodika..... | 9 |
| 6. | Výsledky..... | 11 |
| 7. | Diskuze..... | 13 |
| 8. | Závěry..... | 15 |
| 9. | Použitá literatura..... | 17 |
| 10. | Seznam publikací doktorandky..... | 19 |

1. Abstrakt

Nefarmakologické modulace spánku představují důležitý nástroj pro kauzální studium funkcí spánku. Sluchová neboli akustická stimulace, a zejména zpětnovazebná sluchová stimulace (closed-loop auditory stimulation, CLAS), je inovativní, snadno aplikovatelnou a účinnou metodu pro ovlivňování spánku. Tato práce představila naše originální výzkumy týkající se aplikace CLAS (Studie 1) a mechanismů jejího působení (Studie 2) u pacientů s chronickou nespavostí. Studie 1 hodnotila proveditelnost a účinnost CLAS pro zlepšení subjektivní kvality spánku a konsolidace paměti u chronické nespavosti. Tato křížová, placebem kontrolovaná studie zahrnovala 27 účastníků, kteří podstoupili dvě noci buď s CLAS, nebo s falešnou stimulací, přičemž byli monitorováni polysomnografií, škálami pro hodnocení subjektivní kvality spánku a testem párového asociačního učení pro měření konsolidace paměti přes noc. Počáteční výsledky od 7 účastníků ukázaly, že i když CLAS významně zvýšila amplitudu a sílu pomalých oscilací během NREM3, neměla vliv na konsolidaci paměti závislé na spánku, celkovou architekturu spánku, počet probuzení, výskyt spánkových vřetének nebo subjektivní kvalitu spánku. Studie 2 zkoumala mechanismy CLAS a její účinky na pomalé oscilace u podmnožiny 9 účastníků ze Studie 1, přičemž porovnávala metody stimulace s fázově uzamčenou smyčkou (phase-locked loop, PLL: PLL-XOR a PLL s integrální složkou) a metodu s pevným krokem (fixed-step). Metoda s pevným krokem se ukázala být spolehlivější a praktičtější než metody PLL. Důležitým zjištěním byla významná fázová synchronizace pomalých oscilací, což naznačovalo možný mechanismus působení CLAS skrze modifikaci existujících SO, než prostřednictvím generování nových. Navzdory proveditelnosti u pacientů s nespavostí vysoká variabilita účinnosti stimulace v našem vzorku zdůrazňovala potřebu optimalizovaných a lépe přizpůsobených protokolů stimulace, aby bylo možno posoudit jejich potenciální přínosy pro strukturu spánku, konsolidaci paměti a subjektivní kvalitu spánku u klinických populací.

Klíčová slova: zpětnovazebná sluchová stimulace, akustická stimulace, pomalovlnný spánek, chronická nespavost, pomalá oscilace, spánkové vřeténko, polysomnografie, konsolidace paměti

2. Abstract

Non-pharmacological manipulations of sleep represent an important tool to study the function of sleep causally. Auditory stimulation, and closed-loop auditory stimulation (CLAS) in particular, represent an innovative, easy to apply, and effective method to alter sleep. This thesis introduced our original research in CLAS application (Study 1) and mechanisms of action (Study 2) in a chronic insomnia population for the first time. Study 1 assessed the feasibility and efficacy of CLAS for improving sleep quality and memory consolidation in chronic insomnia. This crossover, sham-controlled study involved 27 participants undergoing two nights of either CLAS or sham stimulation, monitored via polysomnography to measure sleep parameters, along with scales for assessing subjective sleep quality and a word-pair memory task for measuring overnight memory consolidation. Initial findings from 7 participants with sufficient amount of stimulations indicated that while CLAS significantly increased slow oscillation (SO) amplitude and power during slow-wave sleep, it did not alter sleep-dependent memory consolidation, overall sleep architecture, number of arousals, discrete sleep spindles, or subjective sleep quality. Additionally, Study 2 explored CLAS mechanisms with their effects on SOs on a subset of 9 participants from Study 1, comparing the phase-locked loop (PLL, PLL-XOR and PLL with an integral part) and fixed-step stimulus methods using our streamed sleep data. The fixed-step method proved more reliable and practical than the PLL methods. Importantly, we found significant phase synchronization of SOs, suggesting a possible mechanism of action of CLAS altering existing SOs rather than generating new ones. Despite its feasibility in insomnia patients, high variability in stimulation efficacy in our sample highlights the need for optimized and more tailored protocols to discover potential benefits of CLAS for sleep structure, memory consolidation, and subjective sleep quality in such clinical settings.

Key words: closed-loop auditory stimulation (CLAS), acoustic stimulation, slow-wave sleep, chronic insomnia, slow oscillation, sleep spindle, polysomnography, memory consolidation

3. Úvod

Nefarmakologické ovlivnění spánku představuje důležitý nástroj pro kauzální studium funkcí spánku. Sluchová stimulace a zvláště pak zpětnovazebná sluchová stimulace (closed-loop auditory stimulation, CLAS) je inovativní, snadno použitelnou a účinnou metodu k modulaci spánku (Esfahani et al. 2023; Ngo et al. 2013). Tato práce zkoumala různé metody nefarmakologické stimulace spánku, poskytla přehled spánkových rytmů, které se podílejí na konsolidaci paměti závislé na spánku. V úvodu práce byl dále představen teoretický základ pro roli spánkových rytmů v neurální plasticitě (Tononi a Cirelli 2006) a aktivní systémové konsolidaci paměti během spánku (Rasch a Born 2013). Zvláštní pozornost byla věnována potenciálně širokým aplikacím CLAS v různých kontextech zahrnujících výzkum paměti, somatických funkcí, pracovního prostředí a klinických populací s vývojovými a neurologickými poruchami. Text o aplikacích CLAS byl pak zakončen úvodem o chronické insomnii, naší zájmové populaci. Úvod práce se pak dále zaměřoval na známé mechanismy fungování CLAS. Mechanismy byly prezentovány na úrovni mozkových oblastí popisujících, jak jsou v mozku zpracovávány sluchové podněty a jak se stimulací modulované SO liší od K-komplexů. Poté byly představeny praktičtější aspekty této metody včetně obvyklého technického nastavení a požadavků a běžných metodologických úvah při provádění studií s metodou CLAS. Tato práce pak představila náš původní výzkum v oblasti aplikace a mechanismů fungování u populace s chronickou nespavostí. Vzhledem k tomu, že chronická nespavost postihuje až 10 % běžné populace (Morin a Jarrin 2022; Ohayon 2002) a její tradiční možnosti léčby nemusí být vždy dostačující, je nutné hledat nové postupy (Murtagh a Greenwood 1995; Okajima et al. 2011). CLAS představuje nefarmakologický přístup, který by mohl zlepšit hluboký spánek. Mechanismy CLAS byly studovány srovnáním účinnosti a přesnosti tří různých detekčních algoritmů pomalých oscilací a také novými analýzami osvětlujícími mechanistické působení sluchové stimulace na pomalé oscilace.

4. Hypotézy a cíle práce

Studie 1: CLAS u chronické nespavosti

Cílem první studie bylo posoudit proveditelnost sluchové stimulace u chronické nespavosti a její vliv na makro- a mikrostrukturu spánku. Předpokládali jsme, že sluchová stimulace nezpůsobí změny v makrostruktúře spánku, ale že zvýší aktivitu a sílu pomalých oscilací, stejně jako dobu trvání, hustotu a amplitudu spánkových vřetének. Očekávali jsme, že tyto změny budou souviset se zlepšením konsolidace deklarativní paměti a zvýšenou subjektivní kvalitou spánku. Jako součást explorační analýzy jsme zhodnotili změny v alfa a beta EEG pásmech pro zjištění potenciálního vlivu sluchové stimulace na arousal (nadměrnou aktivaci) během spánku.

Studie 2: Vybuzení pomalých oscilací pomocí CLAS

Cíle druhé studie byly dvojí. Zaprvé, chtěli jsme kvantitativně porovnat tři aktuálně nejčastěji používané metody sluchové stimulace (s pevným krokem, dvě verze s fázově uzamčenou smyčkou, phase-locked loop, PLL). Konkrétně jsme zkoumali, která ze tří metod je nejpřesnější v detekci pomalých oscilací a jejich konkrétních fází. Jako součást prvního cíle jsme také vyvinuli nová technická řešení sluchové stimulace pro další testování. Druhý cíl se týkal objasnění mechanismů působení sluchové stimulace na pomalé oscilace. Chtěli jsme zodpovědět důležitou otázku, zda sluchová stimulace indukuje nové nebo moduluje již existující a přirozeně se vyskytující pomalé oscilace.

5. Materiál a metodika

Studie 1 byla provedena na vzorku 27 dobrovolníků s chronickou nespavostí bez jiných komorbidních onemocnění, kteří neužívali žádnou medikaci. Hlavní analýza makro- a mikro-struktury spánku zahrnovala 7 účastníků s dostatečným počtem stimulací během spánku. Analýzy Studie 2 byly provedeny na podmnožině stejného původního vzorku, u 9 osob.

Náš výzkum měl křížový, randomizovaný, placebem kontrolovaný design s jednoduchým zaslepením, přičemž účastníci podstoupili dvě noci spánku s různými stimulačními podmínkami – aktivní CLAS (STIM) a falešnou stimulaci (SHAM, bez přehrání zvuku). CLAS byla synchronizována s fází pomalých oscilací během jejich depolarizovaného stavu (up-state). Po detekci pomalé oscilace došlo k vypuštění dvou za sebou jdoucích zvukových pulsů s růžovým šumem (1/f), každý s délkou 50 ms s hlasitostí nastavenou individuálně každým dobrovolníkem.

Výsledky byly měřeny pomocí polysomnografie (PSG), která byla klíčovým nástrojem pro měření spánkových parametrů. Makrostruktura spánku byla zhodnocena z hlediska času stráveného v různých spánkových stádiích, frekvence probuzení a arousalů. Mikrostruktura spánku byla dále analyzována pomocí sledování akutního efektu stimulace na EEG v časovém intervalu kolem stimulace, EEG analýz spektrálního výkonu (pásma SO, delta, sigma, alfa, beta) a detekce spánkových vřetének a jejich charakteristik.

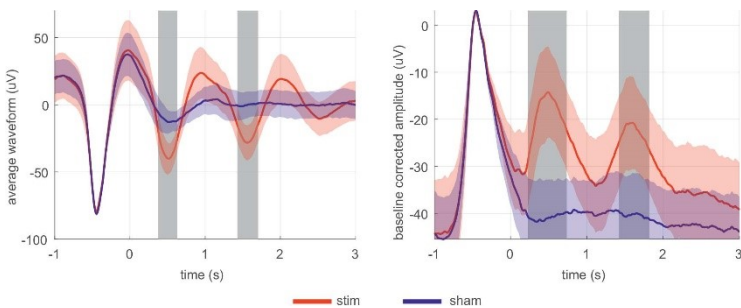
Pro zjištění konsolidace deklarativní paměti závislé na spánku dobrovolníci plnili paměťový úkol zaměřený na verbální párové asociační učení (s mírně sémanticky příbuznými slovními páry). Konsolidace byla spočítána jako poměr rozdílu vybavených párů večer a ráno. Subjektivní kvalitu spánku jsme měřili pomocí sebehodnotících škál a kontrolními dotazníky jsme měřili denní spavost, depresivitu, úzkost a chronotyp. Data jsme poté statisticky analyzovali pomocí Wilcoxonova testu s korekcí pro mnohočetná srovnání (typ false detection rate, FDR), aby bylo možné vyhodnotit rozdíly mezi STIM a SHAM nocí.

U Studie 2, zaměřené na mechanismy fungování CLAS byly srovnávány dvě různé metody detekce a stimulace pomalých oscilací: metoda s fázově uzamčenou smyčkou (phase-locked loop, PLL) a metoda s pevným krokem (fixed-step). Srovnání bylo umožněno pomocí zpětného přehrávání toku dat. Ve studii 2 jsme se také zaměřili na nová technická řešení a ladění metod PLL (PLL-XOR a PLL s integrální částí). V třetí části analýz jsme testovali akutní efekt CLAS na EEG pomocí standardních i nových metrik na čtyřsekundových segmentech dat v okolí stimulace. Nejprve jsme porovnali EEG odpovědi na první zvukový podnět mezi podmínkami STIM a SHAM pomocí standardního hodnocení průměrné amplitudy signálu (Ngo et al. 2013; Ngo et al. 2015; Papalambros et al. 2017). Poté jsme pomocí Hilbertovy transformace analyzovali změny amplitudy signálu v průběhu času, zprůměrovali jsme tyto změny ve všech stimulovaných událostech u každého účastníka (tedy bez vlivu fáze). Nakonec jsme měřili synchronizaci fáze mezi jednotlivými pokusy (inter-trial phase clustering, ITPC), zaměřenou na konzistenci fáze namísto amplitudy. Statistické hodnocení proběhlo pomocí neparametrických metod se shlukovou korekcí mnohačetného srovnání.

6. Výsledky

Výsledky Studie 1 ukázaly, že stimulace byla proveditelná u pacientů s chronickou nespavostí, avšak frekvence stimulací byla velmi variabilní mezisubjektově. Ne všechny se podařilo stimulovat díky zhoršené kvalitě polysomnografického záznamu či příliš přísnému nastavení detekce SO. K dosažení smysluplných výsledků ohledně efektu stimulace bylo stanoveno, že k dostatečné stimulaci během spánku je nutné aplikovat alespoň 50 stimulů (Debellemaniere et al. 2018; Piorecky et al. 2021). Tato analýza nakonec zahrnovala 7 účastníků (4 muži, věk 20-59, $M_{\text{věk}} = 28$ let, $SD_{\text{věk}} = 13.86$), kteří splnili tento minimální počet stimulací.

U dostatečně stimulovaných jedinců s nespavostí CLAS vedla k bezprostřednímu efektu na pomalé oscilace, kdy došlo k nárůstu amplitudy v sestupné fázi SO po aplikaci zvukových podnětů (Obrázek 1). Navíc, detekce SO byla přesná, přičemž první zvukový podnět byl načasován na vrchol SO. Druhá stimulace byla načasována těsně po vrcholu SO, tedy opožděná a za naší cílovou fází SO.

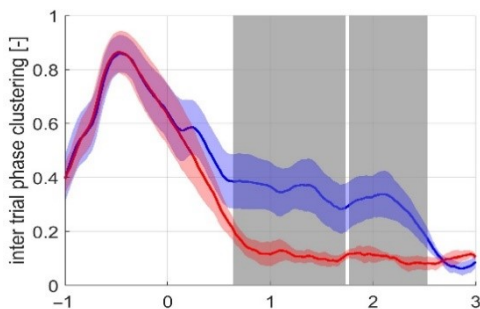


Obrázek 1 ukazuje signifikantní změny amplitudy u 7 účastníků s dostatečnou stimulací. Kolem křivek jsou pásma označující směrodatnou odchylku. Signifikantní rozdíly mezi podmínkami jsou zvýrazněny šedě.

Vliv CLAS na spánkovou mikrostrukturu byl nejvýraznější v nárůstu amplitudy a výkonu pomalých oscilací během pomalovlnného spánku (NREM3). Naopak CLAS vedla ke snížení výkonu v pásmu delta a

sigma během celého nočního spánku. CLAS nevedla k významným změnám v makrostruktuře spánku (trvání jednotlivých spánkových fází, množství arousalů, počtu probuzení, ani bdělosti během spánku), ani ke změnám ve výskytu spánkových vřetének či změně výkonu v rychlejších pásmech EEG (alpha a beta). Neprojevily se žádné významné změny v konsolidaci deklarativní paměti přes noc a subjektivní hodnocení kvality spánku se také nelišilo.

Studie 2 porovnávala dva stimulační přístupy – s fixním krokem a PLL. Fixní krok se ukázal být efektivnější než PLL při zajištění přesného načasování stimulací, zatímco PLL přístup vykazoval větší rozptyl a nižší spolehlivost při zasažení cílové fáze. PLL s integrální složkou vykazoval větší nestabilitu, což ho činilo méně vhodným pro širší aplikaci. Výsledky dále poukázaly na významnou fázovou synchronizaci pomalých oscilací během stimulace (Obrázek 2), což naznačuje možný mechanismus působení CLAS, který spíše mění existující endogenní SO fázi, než aby generoval nové SO.



Obrázek 2 zobrazuje měření synchronizace fáze mezi jednotlivými pokusy (inter-trial phase clustering, ITPC), zaměřené na konzistenci fáze namísto amplitudy. Šedé pruhy zvýrazňují významné rozdíly mezi stimulační (modrou) a sham (červenou) experimentální podmínkou.

7. Diskuze

Diskuze byla v této práci rozdělena do dvou částí. Zprvu se konkrétně věnovala dvěma výše zmíněným studiím, které byly podkladem disertační práce a poté se zaměřila na několik klíčových aspektů a omezení výzkumu v širší oblasti aplikace a mechanismů CLAS.

Naše analýzy ve Studii 1 přispěly k posouzení proveditelnosti metody CLAS u klinické populace lidí trpících nespavostí a rozšířily tak poznatky o klinických aplikacích CLAS. Výsledky neprokázaly žádné rozdíly v počtu probuzení, trvání a podílu bdělosti, ani zvýšení rychlé EEG aktivity po CLAS, což naznačuje, že CLAS nenarušoval spánek u pacientů s nespavostí. Naše zjištění byla v souladu s Feige et al. (2018), kteří nenašli důkazy o sníženém prahu probuzení v reakci na akustické podněty u insomnií ve srovnání s dobrými spáči. Naopak, okamžitý účinek CLAS na pomalé oscilace byl podobný účinku popsáném v předchozích studiích se zdravými dobrovolníky (Ngo et al. 2013; Ngo et al. 2015). Pomalé oscilace ukázaly zvýšenou amplitudu a vyšší relativní výkon po stimulaci. Aktivita SO byla navíc zvýšena po celé období NREM3. Celkově byla CLAS proveditelná a vhodná pro modulaci spánku u nespavosti. Stimulace však nebyla dostatečná u více než poloviny našich účastníků, což mohlo být způsobeno několika faktory včetně technických obtíží během nahrávání EEG, zhoršenou kvalitou signálu, nižším výkonem a amplitudou pomalých oscilací a delta frekvence i redukováním množstvím NREM3 u chronické nespavosti (Hogan et al. 2020; Zhao et al. 2021). Tyto faktory mohly snížit účinnost CLAS. Naše výsledky naznačují, že práh pro stimulaci je třeba pro pacienty s nespavostí dále přizpůsobit, aby byl méně přísný a poskytl dostatek příležitostí pro stimulaci.

Analýzy ze Studie 2 ukazují, že zatímco obě metody stimulace byly aplikovány na stejný datový soubor, metoda pevného kroku typicky stimulovala častěji ve srovnání s metodou PLL-XOR. To bylo převážně proto, že metoda PLL-XOR zahrnovala stimulační intervaly, které byly příliš dlouhé a některé SO pro stimulaci během

intervalu pauzy/zastavení chyběly. Naopak, metoda pevného kroku vykazovala menší variabilitu, což naznačuje uniformní rozložení pozic stimulace. Naše studie také přinesla poznatky o mechanismech fungování CLAS zjištěním, že CLAS upravovala endogenní spánkovou aktivitu, spíše než aby generovala nové pomalé oscilace.

V další části širší diskuze bylo prvním zmíněným bodem nedostatečná standardizace terminologie a metodologických přístupů v CLAS literatuře. Dalším důležitým tématem byla interpersonální variabilita v odpovědi na CLAS. Tato individualizovaná odpověď mohla být ovlivněna vnitřními charakteristikami jednotlivců (např. věk, klinická populace, pohlaví, mezisubjektové rozdíly), ale také časováním a kontextem aplikace CLAS. Diskuze se také dále zaměřovala na metody používané k měření konsolidace paměti. Často používané úlohy, jako je párování slov, mohou mít omezenou spolehlivost a nemusí vždy přesně reflektovat změny v paměti.

Budoucí výzkumná snažení by se v oblasti klinických aplikací měla zaměřit na vývoj lepších detekčních algoritmů přizpůsobených na klinické populace zájmu, na studie se zdravými kontrolními skupinami a provádění ideálně multicentrických studií pro zajištění dostatečně statistické síly. Budoucí směřování by také mohla vést ke zkoumání CLAS jako přídatné/doplňkové terapie k již stávajícím účinným léčbám a k integraci více druhů CLAS do jednoho protokolu pro zacílení stimulace na více symptomů. Mechanismy stimulace by měly být studovány z hlediska zjištění optimálního počtu a charakteru zvukových podnětů během spánku.

Celkově diskuze přinesla důležité poznatky o omezeních a výzvách v oblasti výzkumu CLAS, které je třeba řešit, aby bylo možné plně využít potenciál této nové neinvazivní metody pro zlepšení spánku a konsolidace paměti, nejen u pacientů s nespavostí, ale i na obecnější úrovni.

8. Závěry

Tato práce si kladla za cíl primárně prozkoumat proveditelnost CLAS u chronické nespavosti, zkoumala její dopad na strukturu spánku, výkon deklarativní paměti a kvalitu spánku, přičemž předpokládala, že nedojde ke změnám makrostruktury, ale k posílení SO, aktivity SWA a charakteristik spánkových vřetének (Studie 1). Dále se zaměřovala na porovnání tří stávajících metod CLAS: s pevným krokem a dvě verze s fázově uzamčenými smyčkami (phase-locked loops, PLL), aby bylo možné identifikovat tu nejpřesnější v detekci SO a vyvinout nová technická řešení, zatímco také zkoumala, zda CLAS generovala nové SO nebo modulovala stávající (Studie 2).

Zjištění z první studie ukázala, že CLAS byla proveditelná u chronické nespavosti, ovlivňovala dynamiku spánku bez zvýšení bdělosti nebo probuzení během spánku. CLAS významně zvýšila amplitudu a aktivitu SO, zatímco snížila relativní aktivitu delta vln a spánkových vřetének během NREM3. CLAS navíc neovlivnila konsolidaci paměti závislou na spánku, charakteristiky makrostruktury spánku ani subjektivní kvalitu spánku. Zjištění z druhé studie přinesla důležité poznatky o mechanismech působení CLAS. Zjistili jsme, že metoda pevného kroku pro detekci a stimulaci SO produkovala lepší výsledky oproti metodám PLL. U PLL metod jsme narazili na zhoršenou přesnost i značnou variabilitu optimálních parametrů mezisubjektově, což činí PLL nevhodné pro univerzální použití. Navíc naše výsledky ukázaly, že stimulace synchronizovala spontánní mozkovou aktivitu bez indukce nových SO.

Budoucí výzkum by mohl zlepšit výsledky CLAS u nespavosti přesnějším laděním stimulačních protokolů. V širší oblasti klinických aplikací by měl výzkum směřovat k vývoji efektivnějších detekčních algoritmů zaměřených na specifické klinické populace, k provádění studií s kontrolními zdravými skupinami a k uskutečnění multicentrických studií pro zajištění adekvátní statistické síly. Dalším krokem by mohlo být testování CLAS jako doplňkové terapie ke stávajícím léčbám a kombinování různých druhů CLAS v jednom

protokolu pro léčbu více symptomů nespavosti. Tyto snahy by měly plně odhalit terapeutický potenciál CLAS u chronické nespavosti.

Z pohledu mechanismů CLAS by se budoucí výzkum měl zaměřit na konkrétní neurální mechanismy fungování stimulace a na studium optimálních parametrů stimulace, včetně optimální fáze, počtu zvuků a charakteristik zvuků, jako je jejich množství, typ, délka a hlasitost. Důležité bude také další empirické hodnocení optimálních algoritmů pro detekci a stimulaci jak v nočních, tak denních měřeních.

Celkově naše výzkumy přinesly důležité poznatky v oblasti aplikací a mechanismů fungování sluchové stimulace pomalovlnného spánku. Poprvé jsme prokázali proveditelnost CLAS v klinické populaci s chronickou nespavostí a poskytli jsme poznatky o mechanismech fungování CLAS. Našli jsme důkazy, že CLAS mění endogenní aktivitu spánku, spíše než generuje nové pomalé oscilace, a že použití jednoduššího algoritmu s pevným krokem pro detekci pomalých oscilací bylo přesnější a efektivnější.

9. Použitá literatura

1. DEBELLEMANIERE, E., S. CHAMBON, C. PINAUD, V. THOREY, et al. Performance of an Ambulatory Dry-EEG Device for Auditory Closed-Loop Stimulation of Sleep Slow Oscillations in the Home Environment. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12, 88.
2. ESFAHANI, M. J., S. FARBOUD, H. V. NGO, J. SCHNEIDER, et al. Closed-loop auditory stimulation of sleep slow oscillations: Basic principles and best practices. *Neurosci Biobehav Rev*, Oct 2023, 153, 105379.
3. FEIGE, B., S. NANOVSKA, C. BAGLIONI, B. BIER, et al. Insomnia-perchance a dream? Results from a NREM/REM sleep awakening study in good sleepers and patients with insomnia. *Sleep*, May 1 2018, 41(5).
4. HOGAN, S. E., G. M. DELGADO, M. H. HALL, V. L. NIMGAONKAR, et al. Slow-oscillation activity is reduced and high frequency activity is elevated in older adults with insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Sep 15 2020, 16(9), 1445-1454.
5. MORIN, C. M. AND D. C. JARRIN Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*, Jun 2022, 17(2), 173-191.
6. MURTAGH, D. R. AND K. M. GREENWOOD Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*, Feb 1995, 63(1), 79-89.
7. NGO, H. V., T. MARTINETZ, J. BORN AND M. MOLLE Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, May 8 2013, 78(3), 545-553.
8. NGO, H. V., A. MIEDEMA, I. FAUDE, T. MARTINETZ, et al. Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation-a self-limiting process. *J Neurosci*, Apr 29 2015, 35(17), 6630-6638.
9. OHAYON, M. M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, Apr 2002, 6(2), 97-111.
10. OKAJIMA, I., Y. KOMADA AND Y. INOUE A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for

- primary insomnia. *Sleep and Biological Rhythms*, 2011,9(1),24-34.
11. PAPANAMBROS, N. A., G. SANTOSTASI, R. G. MALKANI, R. BRAUN, et al. Acoustic Enhancement of Sleep Slow Oscillations and Concomitant Memory Improvement in Older Adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2017-March-08 2017, 11(109).
 12. PIORECKY, M., V. KOUDELKA, V. PIORECKA, J. STROBL, et al. Real-Time Excitation of Slow Oscillations during Deep Sleep Using Acoustic Stimulation. *Sensors*, 2021,21(15),5169.
 13. RASCH, B. AND J. BORN About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews*, Apr 2013,93(2),681-766.
 14. TONONI, G. AND C. CIRELLI Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, Feb 2006, 10(1), 49-62.
 15. ZHAO, W., E. J. W. VAN SOMEREN, C. LI, X. CHEN, et al. EEG spectral analysis in insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 2021/10/01/ 2021, 59,101457.

10. Seznam publikací doktorandky

1. Původní publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertační práce:

a) s impaktním faktorem:

DUDYSOVÁ, D., K. JANKŮ, M. PIORECKÝ, V. HANTÁKOVÁ, et al. Closed-loop auditory stimulation of slow-wave sleep in chronic insomnia: a pilot study. *J Sleep Res*, 2024, e14179. IF₂₀₂₃ = 3.400

PIORECKY, M., V. KOUDELKA, V. PIORECKA, J. STROBL, et al. Real-Time Excitation of Slow Oscillations during Deep Sleep Using Acoustic Stimulation. *Sensors*, 2021, 21(15), 5169. IF₂₀₂₁ = 3.847

b) bez impaktního faktoru:

2. Původní publikace *in extenso* bez vztahu k dizertaci

a) s impaktním faktorem:

ANYZ, J., BAKSTEIN, E., DUDYSOVA, D., VELDOVA, K. et al. No wink of sleep: Population sleep characteristics in response to the brexit poll and the 2016 U.S. presidential election. *Social Science & Medicine*, 2018, 222, 112-121. IF₂₀₁₈ = 3.087

DUDYSOVA, D., K. JANKU, M. SMOTEK, E. SAIFUTDINOVA, et al. The Effects of Daytime Psilocybin Administration on Sleep: Implications for Antidepressant Action. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11, 602590. IF₂₀₂₀ = 5.811

DUDYSOVÁ, D., E. KOZÁKOVÁ, E. BAKŠTEIN, E. SAIFUTDINOVA, et al. Sleep spindle decline in aging and its relation to resting-state thalamocortical connectivity - preliminary findings. *Sleep Medicine*, 2019, 64, S98. IF₂₀₁₉ = 3.038

DUDYSOVA, D., I. MALA, K. MLADA, E. SAIFUTDINOVA, et al. Structural and construct validity of the Czech version of the Pittsburgh Sleep Quality Index in chronic insomnia. *Neuroendocrinology Letters*, 2017, 38(1), 67-73. IF₂₀₁₇ = 0.754

EVANSOVÁ, K., ČERVENÁ, K., NOVÁK, O., DUDYSOVÁ, D. et al. The effect of chronotype and time of assessment on cognitive performance. *Biological Rhythm Research*, 2020, 1-20. IF₂₀₂₀ = 1.219

GERLA, V., KREMEN, V., MACAS, M., DUDYSOVA, D. et al. Iterative expert-in-the-loop classification of sleep PSG recordings using a hierarchical clustering. *Journal of Neuroscience Methods*, 2019, 317, 61-70. IF₂₀₁₉ = 2.214

KLIKOVA, M., M. PIORECKY, E. MILETINOVA, K. JANKU, et al. Objective REM sleep characteristics of recurrent isolated sleep paralysis: a case-control study. *Sleep*, 2021. IF₂₀₂₁ = 6.313

KLÍROVÁ, M., V. VORÁČKOVÁ, J. HORÁČEK, P. MOHR, et al. Modulating Inhibitory Control Processes Using Individualized High Definition Theta Transcranial Alternating Current Stimulation (HD θ -tACS) of the Anterior Cingulate and Medial Prefrontal Cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2021, 15(25). IF₂₀₂₁ = 3.785

MANKOVÁ, D., DUDYSOVÁ, D., NOVÁK, J., FÁRKOVÁ, E. et al. Reliability and Validity of the Czech Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index in Patients with Sleep Disorders and Healthy Controls. *BioMed Research International*, 2021, 2021, 5576348. IF₂₀₂₁ = 3.246

NIKOLIČ, M., V. VIKTORIN, P. ZACH, F. TYLŠ, et al. Psilocybin intoxication did not affect daytime or sleep-related declarative memory consolidation in a small sample exploratory analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 2023, 74, 78-88. IF₂₀₂₃ = 6.1

SAIFUTDINOVA, E., CONGEDO, M., DUDYSOVA, D., LHOTSKA, L. et al. An Unsupervised Multichannel Artifact

Detection Method for Sleep EEG Based on Riemannian Geometry. *Sensors*, 2019, 19(3). IF₂₀₁₉ = 3.275

WEISSOVA, K., J. SKRABALOVA, K. SKALOVA, K. CERVENA, et al. Circadian rhythms of melatonin and peripheral clock gene expression in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Sleep Med*, 2018, 52, 1-6. IF₂₀₁₈ = 3.360

b) bez impaktního faktoru:

DUDYSOVA, D., I. FAJNEROVA, T. NEKOVAROVA, H. V. NGO, et al. Czech version of paired associative learning test - a pilot study. *Psychiatrie*, 2016, 20(4), 174-177.

SAIFUTDINOVA, E., DUDYSOVA, D., GERLA, V. AND LHOTSKA, L. Improvement of Sleep Spindle Detection by Aggregation Techniques. In *Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing*. Springer, 2019b, p. 226-234.

SAIFUTDINOVA, E., DUDYSOVÁ, D., LHOTSKÁ, L., GERLA, V. et al. Artifact Detection in Multichannel Sleep EEG using Random Forest Classifier. In *2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*. 2018, p. 2803-2805.