

Cirkadiánní rytmy u pacientů s bipolární poruchou

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D., doc. MUDr. Klára Látalová, Ph.D., prof. MUDr. Ján Praško, CSc.

Klinika psychiatrie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc

Bipolární afektivní porucha je onemocnění spojené s narušením cirkadiánních rytmů. Přesný mechanismus ovlivňování nálady cestou narušení cirkadiánních rytmů avšak zůstává stále nejasný. Hlavní pacemaker (udavač rytmu) se nachází v suprachiasmatickém jádru hypothalamu. Tyto vnitřní hodiny jsou regulovány cyklickými vlivy prostředí. Již dříve se předpokládalo, že lidé, kteří trpí bipolární poruchou, mají se synchronizací s environmentálními vlivy problémy. Tyto předpoklady potvrdil objev cirkadiánních genů, které se v pravidelných smyčkách exprimují. Bylo prokázáno, že některé varianty hodinových genů mohou hrát roli v citlivosti k bipolární poruše. Cirkadiánní rytmy pacientů lze ovlivnit jak farmakologickými, tak nefarmakologickými přístupy. Nefarmakologické přístupy mohou být obzvláště významné při léčbě farmakorezistentních pacientů.

Klíčová slova: suprachiasmatické jádro, clockové geny, chronoterapie.

Circadian rhythms in patients with bipolar disorder

Bipolar disorder is linked to circadian rhythms disturbance. However, the exact mechanism underlying the association between circadian rhythm and mood remains unknown. The master circadian pacemaker is located in suprachiasmatic nucleus in hypothalamus. The inner clocks are regulated by cyclic environmental factors. Persons with bipolar disorder may have problems with this environmental synchronization. The discovery of clock genes generating oscillations in gene expression meant revolution in understanding to circadian rhythms. Studies proved that some clock genes variants may play important role in a vulnerability to bipolar disorder. Circadian rhythms may be affected both by pharmacological and non-pharmacological approaches. Non-pharmacological approaches may play an important role in treatment of pharmacoresistant patients.

Key words: suprachiasmatic nucleus, clock genes, chronotherapy.

Psychiatr. praxi 2014; 15(3): 99–102

Úvod

Organismus člověka funguje v přibližně 24hodinovém rytmu. Tento časový úsek odpovídá rotaci zeměkoule kolem své osy, která způsobuje pravidelné, predikovatelné změny v závislosti na denním světle a teplotě. Lidský organismus se této rytmitě přizpůsobil, vytvořil si své vnitřní hodiny (1). Podobně jako jednotlivé tělesné funkce organismu kolísají v denním rytmu i kognitivní funkce a afektivita (2). Bipolární porucha je dědičné neuropsychiatrické onemocnění spojené s narušením cirkadiánních rytmů (3), charakterizované poruchami nálady se střídajícími se epizodami mánie a deprese. Změny nálad u pacientů s bipolární poruchou často narušují schopnost provádět každodenní úkoly. Během manické epizody se člověk může chovat impulzivně, je hyperaktivní a mívá pocit svěžesti, a to navzdory tomu, že spí minimálně, někdy jen dvě hodiny denně. V průběhu depresivní epizody může táž osoba cítit beznaděj a nadměrnou únavu ráno poté, co strávila celou noc v posteli. Pocity chybění energie mohou přetrvávat celý den.

Hypotéza, že dysfunkce cirkadiánního pacemakeru (udavače rytmu) hraje důležitou roli v etiopatogenezi bipolární poruchy, byla postulována několik desítek let, ale bylo obtížné ji testovat a zůstávala kontroverzní (3, 4, 5). Stále je nejisté, zda narušení vnitřních hodin je příčinou bipolární poruchy, nebo jsou tato narušení rytmu jen druhotné změny odrážející narušení v jiných systémech (6). Navíc, mechanismus, kterým by cirkadiánní hodiny

mohly ovlivňovat náladu, je stále nejasný. Zájem kliniků o chronobiologii afektivních poruch se významně objevil už v 70. letech (7, 8). Tento zájem byl motivován několika klinickými pozorováními:

1. Prvním z nich bylo to, že trvání spánku se u pacientů často dramaticky změní; v depresi se může objevit jak hyposomie, tak hypersomie, v mánii se objevuje extrémní hyposomie a někdy i úplná nespavost. U pacientů s bipolární poruchou bylo narušení cyklu spánků/bdění dobře popsáno (9, 10).
2. Další pozorování, které vedlo k úvahám o tom, že abnormální cirkadiánní rytmy hrají důležitou roli v patogenezi poruch nálady, se týká denního kolísání příznaků (11). Klasické denní kolísání se projevuje postupným ústupem depresivních příznaků v průběhu dne (12). Pacienti s rychlým cyklováním se nejčastěji přepnou „nahoru“ (tj. z deprese nebo euthymie do mánie) během dne, a přepnutí „dolů“ (z mánie nebo euthymie do deprese) probíhá většinou v noci v době spánku (13).
3. Podobně důležitým nálezem bylo, že u kolem 60 % pacientů dochází po spánkové deprivaci ke krátkodobé úpravě deprese a u bipolárních pacientů typu I může spánková deprivace působit jako přepínač do hypománie nebo mánie (12, 14). Antidepresivní účinek spánkové deprivace ukázal také, že změny délky spánku mohou hrát patogenní roli u bipolární poruchy (8, 15). Při dlouhodobé analýze nálady a spánku u pacientů s rych-

lým cyklováním bylo nedávno prokázáno, že snížená doba spánku předchází mánii a hypománii (16, 17).

4. A konečně několik studií ukázalo, že u bipolárních pacientů dochází častěji k rozvoji epizody poruchy nálady, když cestují přes časová pásma, nebo když ponocují (18). Zdá se, že posuny fáze v nočním výdeji melatoninu mohou předcházet přepnutí nálady, a tak hrát významnou roli v cyklování nálady (19).

Cirkadiánní rytmy a jejich regulace

Načasování si pamatují „vnitřní hodiny“, které jsou lokalizované v suprachiasmatickém jádru (SCN) hypothalamu, které regulují denní rytmy v celém těle, stejně jako sekreci melatoninu v epifyze (20). Nastavení vnitřních hodin je založeno na regulaci světlem a udržuje se několik dnů i v situaci, kdy světelný signál nepřichází (18). Vnitřní hodiny jsou regulovány cyklickými vlivy prostředí (zejména světlem), ale kromě toho si může SCN „pamatovat“ podle předchozích dnů délku dne, po kterou byl organismus vystaven světlu, takže načasování nočního výdeje a poklesu hladin melatoninu je automaticky určováno načasováním světelné periody z předchozích dnů (21). Při přeletu přes časová pásma potřebují vnitřní hodiny několik dnů, než se „přenasadí“ na časový posun ve světelné a sociální aktivitě. I když je nejdůležitějším časovačem (zeitgeber) světlo, fyzická aktivita, stravovací a sociální návyky, mohou mít na regulaci cirkadiánních rytmů významný vliv (22). Fáze cir-

kadiálních rytmů však může být měněna pomocí světelných posunů. U lidí světlo potlačí sekreci melatoninu, proto je hormon obvykle vylučován v noci (20). Melatonin přenáší informaci z vnitřních hodin na ostatní systémy a orgány těla. V průběhu času byly objeveny hodinové geny, jejich exprese v suprachiasmatickém jádře hypotalamu, což zlepšilo naše chápání cirkadiálního řízení organismu. Podobné cirkadiální mechanismy, které jsou řízeny centrálními hodinami, byly zjištěny prakticky v celém organismu. Smyčky hodinových genů, které se exprimují v suprachiasmatickém jádře hypotalamu, vytvářejí jakýsi „hodinový stroj“, který udržuje přibližně 24hodinový rytmus (20). V tomto rytmu, pokud je organismus dobře synchronizován, dochází ke kolísání řady funkcí, od genové exprese, enzymatické aktivity až ke kolísání v míře aktivity a projevech chování. Funkce vnitřních hodin je generovat tyto endogenní rytmy, které pak mohou být modifikovány externím 24hodinovým cyklem dne a noci, což umožňuje organismu se optimálně adaptovat na různou denní a noční dobu.

Cirkadiální rytmy u bipolární poruchy

Rytmičké dysfunkce byly pozorovány u pacientů poruchou nálady při měření aktivity pomocí aktigrafů, na základě hodnocení sociálních rytmů, hladin melatoninu, kortizolu, měřením tělesné teploty, exprese hodinových genů, i diurnálních preferencí (2, 5, 19, 23–27). Načasování všech těchto časovačů se zpravidla liší, když je pacient hypomanický, nebo když je v depresi (28). Osoby trpící bipolární poruchou mají se synchronizací s environmentálními vlivy problémy (29). Pokud jsou pravidelné rytmy narušeny, dochází k problémům přizpůsobit se nárokům dne i spánku v noci. A naopak pokud člověk nechodí spávat pravidelně, nemá pravidelně jít a fyzickou aktivitu, tak to k rychlejšímu narušení cirkadiálních rytmů přispívá (22).

Spánek a cirkadiální rytmy u bipolární poruchy

Během epizod mánie má většina pacientů (69–99%) zkušenosti se sníženou potřebou spánku. Několik studií (3, 6, 30–35) posuzovalo poruchy spánku u bipolárních pacientů pomocí polysomnografie ve spánkové laboratoři. I když velikosti vzorků u těchto studií byly malé, vztah mezi REM spánkem a mánií byl patrný ve většině z nich. To je zajímavé, protože REM spánek je spojován s náladou (30). Hypersomnie se objevuje mezi 23% až 78% pacientů s depresí (3). Cirkadiální fázový úhel nástupu spánku se může lišit u pacientů s bipolární poruchou typu I v závislosti na stavu.

Deprese způsobuje fázové zpoždění, zatímco u mánie dochází k fázovému předstihu (6).

Významné poruchy spánku se objevují také v období mezi epizodami. V jedné studii se spánkové vzorce pacientů s bipolární poruchou v remisi podobaly více vzorcům spánku u pacientů trpících nespavostí než normě (31). V další studii Jones et al. (32) uvádějí, že u pacientů s bipolární poruchou se objevuje větší variabilita rytmu spánků/bdění a menší stabilita v načasování spánku v jednotlivých dnech. Millar et al. (33) uvádějí delší latenci nástupu spánku a větší variabilitu mezi jednotlivými dny než u kontrol. Dále byla u pacientů s bipolární poruchou nalezena vyšší denzita REM během první REM epizody a vyšší procento REM spánku (34). Knowles et al. (35) pozorovali více posunů do stadia I a delší bdění a více pohybu v průběhu spánku ve srovnání s kontrolami.

Hormony a cirkadiální rytmy u bipolární poruchy

Melatonin a kortizol jsou „prodloužené ruce“ cirkadiálních hodin, které modulují cyklus spánků/bdění. Ve studii Nurnbergera et al. (24) euthymní bipolární pacienti vykazovali nižší hladiny melatoninu a pozdější maximum hladin melatoninu v noci oproti kontrolám. V jiné studii pacienti s mánií vykazovali vyšší hladiny kortizolu v průběhu noci a časnější nárůst plazmatických hladin kortizolu oproti zdravým kontrolám (36). Hladiny melatoninu, které vykazují cirkadiální kolísání jako přímý výstup centrálních hodin v SCN (20, 21), jsou podle některých prací u pacientů s bipolární afektivní poruchou sníženy (19, 28).

Genetické aspekty cirkadiálních rytmů u bipolární poruchy

Bipolární porucha má významnou hereditární komponentu. Vzhledem k tomu, že dosud nebyly potvrzené specifické geny spojené s touto poruchou a patrně bude pro genetickou analýzu potřebné rozložit tuto komplexní psychiatrickou diagnózu do endophenotypů (37). U několika genů je známo, že jsou důležité pro regulaci cirkadiálních rytmů a spánku a jsou spojené také s bipolární poruchou; sem patří *Timeless*, *Clock* (311 T až C), a *BMAL1*. Tyto asociace jsou skromné, což je v souladu s předpokladem, že u bipolární poruchy hraje pravděpodobně roli více genů s malým účinkem (37).

Některé genetické asociční studie uvádějí, že některé varianty hodinových genů mohou hrát roli v citlivosti k afektivním poruchám. Existuje spojitost s některými variantami hodinových genů

ARNTL1, NPAS2, PER3 a NR1D1 (38). Dále byly u pacientů s bipolární afektivní poruchou prokázány vazby mezi polymorfismem jednoho nukleotidu v promotorové oblasti několika hodinových genů a narušením cirkadiálních rytmů (39, 40). In vitro studie odhalila rozdíly v amplitudě rytmické exprese pro *Bmal1*, *NR1D1* a *Dbp* ve fibroblastech pacientů s bipolární afektivní poruchou ve srovnání s kontrolami (27). Do regulace nálady mohou být zapojeny hodinové geny umístěné mimo suprachiasmatické jádro hypotalamu, které jsou desynchronizovány od centrální regulace (41). Na základě všech těchto zjištění lze uvažovat u bipolární afektivní poruchy o tom, že na její etiopatogenezi se podílí minimálně z části poruchy cirkadiálního systému (40). Nicméně přesný mechanismus cirkadiálních narušení a jejich vztah k rozvoji onemocnění nebyl dosud plně pochopen.

Nejasnost příčinných souvislostí

Nicméně je stále nejasné, zda narušení cirkadiálních rytmů je příčinou rozvoje bipolární poruchy, nebo zda tyto poruchy rytmů nejsou až druhotnými změnami odrážejícími narušení v jiných systémech (18, 40). Navíc, mechanismus, kterým by mohlo narušené fungování vnitřních hodin ovlivňovat náladu, je stále nejasný.

Regulace cirkadiálních rytmů u bipolární poruchy

Farmakologické přístupy

Vzhledem k důkazům svědčícím pro narušení cirkadiálních rytmů u pacientů s bipolární afektivní poruchou se nabízí využití jejich ovlivnění v léčbě pacientů. Pro léčbu bipolární afektivní poruchy byla do současnosti vytvořena řada jak farmakologických, tak nefarmakologických přístupů. Bylo prokázáno, že léčba stabilizátory nálady může cirkadiální rytmy obnovit a tato obnova souvisí se zotavením pacienta (42, 43). Jedním z účinných tymostabilizérů je lithium. Jeho mechanismus účinku však zůstává stále nejasný. U různých živočišných druhů lithium zpomaluje cirkadiální periodicitu a může upravit délku cirkadiálního cyklu (44) a ovlivnit dysregulované cirkadiální rytmy. V souboru kazuistik sedmi rychle cyklujících pacientů s bipolární poruchou, pět vykazovalo rychle běžící cirkadiální rytmus, který lithium zpomalilo (7). Další zkoumanou lékovou skupinou byl melatonin a jeho agonisté. Pozitivní odpověď na podání melatoninu (3 mg na noc) byla zjištěna v otevřené studii u 11 pacientů s nespavostí při máni (45). Melatoninový agonista, jakými jsou například agomelatin a ramelteon, mohou být obzvláště zajímaví v souvislosti s bipolární poruchou. Agomelatin je slibný,

neboť je jak agonista receptorů melatoninu a antagonist serotoninového 5-HT_{2C} receptoru (18). V monoterapii nebo jako přídavný lék prokázal svou účinnost v několika studiích pacientů s bipolární depresí (46, 47, 48).

Nefarmakologické přístupy

Výzkum cirkadiálních rytmů a spánku u bipolární poruchy vedly k vytvoření nefarmakologických terapií poruch nálady, které mohou být použity v každodenní praxi. Tyto strategie, pojmenované „chronoterapie“, jsou založeny na užití kontrolované manipulace s podněty prostředí, které působí na biologické rytmy. Jde o léčbu jasným světlem, léčbu tmou, spánkovou deprivaci, spánkový předstih, pravidelný tělesný pohyb. Všechny tyto přístupy prokázaly dobrou účinnost v léčbě epizod bipolární poruchy (17).

Významná část pacientů s bipolární poruchou (podobně jako s unipolární depresí) rychle během 24 hodin reaguje robustním zlepšením na spánkovou deprivaci (14). Dá se předpokládat, že spánková deprivace obnovuje abnormální načasování vnitřního hodin.

Některé studie naznačují, že bipolární porucha je charakterizována zvýšenou citlivostí na světlo. Například ve studii Sita et al. (49) bylo světlo podáváno ráno nebo v poledne u devíti depresivních žen s bipolární poruchou. Tři ze čtyř, které obdržely ranní fototerapii, se přesmykly do smíšeného stavu, a jedna se zlepšila. Čtyři z pěti žen, které obdržely polední fototerapii, se zlepšily. Je možné, že větší dopad ranní fototerapie odráží zvýšenou citlivost fotoreceptorů v oku.

Překvapující zlepšení nálady je pozorováno u 40% až 60% a depresivních pacientů s bipolární poruchou po úplné nebo částečné deprivaci spánku (12). Nicméně, příznaky deprese rychle vrátily poté, co pacient další noc spal. Dvě z hlavních vysvětlení se týkají i cirkadiálního mechanismu. Model vnitřní koincidence navrhuje, že depresivní pacienti spí v nesprávném čase načasování svých biologických hodin, protože fázový úhel mezi biologickými hodinami a cyklem spánku/bdění je narušený (4). Podle této teorie je deprivace spánku terapeutická, protože zabraňuje spánku v kritické fázi. Ovšem s obnovou spánku je narušení fázového úhlu obnoveno. Terapeutický účinek spánkové deprivace zvyšuje homeostatický tlak a tím působí proti nabuzenému stavu v depresi (18). Model dvou procesů postulují interakci mezi homeostatickým procesem (známým jako proces S) a cirkadiálním procesem (známý jako proces C). Deprese podle tohoto modelu je charakterizována nedostatkem v budování procesu S. Spánková deprivace zvýší krátkodobě spán-

kový tlak v procesu S na normální úroveň (18). K recidivě pak dochází, protože proces S klesá na nízkou úroveň.

Interpersonální terapie a terapie sociálních rytmů postulují, že sociální udavač rytmu může napravit dysfunkci v cirkadiálním systému (22). Tato teorie naznačuje, že epizody deprese a mánie nebo hypomanie vznikají v důsledku životních událostí, které naruší sociální udavače rytmů, jako je pravidelné jídlo a pravidelný čas spánku, a tyto pak vyvolají cirkadiální rytmus, což vyvolává relaps. Léčba založená na učení se stabilizovat pravidelné sociální rytmy vede ke snižování počtu relapsů u bipolární poruchy (22).

Ovlivnění farmakorezistence

Léková rezistence je stále přetrvávajícím zdrojem morbiditu u pacientů s bipolární depresí. Benedetti a jeho spolupracovníci (15) kombinovali týden administrace fototerapie, 3 noci totální spánkové deprivace s pokračující léčbou antidepresivy a solemi lithia v léčbě rezistentních i nerezistentních pacientů s bipolární depresí. U pacientů bez historie lékové rezistence 70% dosáhlo léčebné odpovědi po akutní léčbě a u 39% (57% respondentů) byl výsledek udržen v průběhu následujících 9 měsíců, zatímco u pacientů s anamnézou lékové rezistence 44% dosáhlo akutní léčebné reakce a pouze 7% (17% respondentů) a bylo ještě euthymických 9 měsíců později.

Závěr

Výsledky studií ukazují na souvislost mezi narušením cirkadiálních rytmů a bipolární afektivní poruchou. Hlavním vnitřním centrem řídícím tyto rytmy je suprachiasmatické jádro hypotalamu, tzv. pacemaker. Toto centrum je regulováno řadou vnějších jevů (např. světlo, potrava, pohyb, apod.), ale zároveň si drží i svůj vnitřní rytmus. U pacientů s bipolární poruchou je dle fáze onemocnění narušené spouštění jednotlivých časovačů a také je zhoršena synchronizace s vnějšími vlivy. Do současné chvíle bylo vytvořeno několik jak farmakologických, tak nefarmakologických přístupů, které by měly vést k úpravě cirkadiálních rytmů u pacientů s bipolární afektivní poruchou, což by mělo přispět k lepší účinnosti léčby bipolárních pacientů.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT11474.

Literatura

1. Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature*. 2002; 417: 329–335.
2. Cervantes P, Gelber S, Kin FN, Nair VN, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience* 2001; 26(5): 411–416.

3. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 820–829.
4. Wehr TA, Wirz-Justice A. Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. *Sleep* 1981; 80: 26–33.
5. Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, Turkin S, Kupfer DJ, Brent D, Monk TH, Nimgainkar VL. Replacable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry research* 2009; 166: 201–209.
6. Provencio I. Chronobiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 161–167.
7. Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson ML, Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic depressives. *Biol Psychiatry* 1978; 13: 335–351.
8. Wehr TA, Goodwin FK, Wirz-Justice A, Breitmaier J, Craig C. 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 559–565.
9. Boland EM, Alloy LB. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: Toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment [online]. 2013. Retrieved at: doi: 10.1016/j.cpr.2012.10.001.
10. Latalova K, Prasko J, Kamaradova D, Grambal A, Havlikova P, Jelenova D, Mainerova B, Ociskova M, Sedlackova Z, Sandoval A. Bipolar disorder and sleep problems. *Acta Nerv Super Rediviva* 2013; 55(4): 173–183.
11. Szuba MP, Baxter LR Jr, Fairbanks LA, Guze BH, Schwartz JM. Effects of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 817–829.
12. Barbini B, Colombo C, Benedetti F, Campori E, Bellodi L, Smeraldi E. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Res* 1998; 79: 43–50.
13. Kennedy SH, Tighe S, Mcvey G, Brown GM. Melatonin and cortisol “switches” during mania, depression, and euthymia in a drug-free bipolar patient. [online]. 1989. Retrieved at: doi: 10.1097/00005053-198905000-00009.
14. 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: 267–270.
15. Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspesza S, Pontiggia A, Smeraldi E. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1535–1540.
16. Gill DS, Ketter TA, Post RM. Antidepressant response to sleep deprivation as a function of time into depressive episode in rapidly cycling bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 102–109.
17. Dallaspesza S, Benedetti F. Chronobiological therapy for mood disorders. *Expert Rev Neurother* 2011; 11(7): 961–970.
18. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2003; 5: 315–325.
19. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Scott EM, Ip TKC, Hermens DF, Hickie IB. Sleep wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: Comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *European Psychiatry* 2013; 28: 412–416.
20. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* 2006; 23: 21–37.
21. Illnerová H. The suprachiasmatic nucleus and rhythmic pineal melatonin production. In Klein DC, Moore RJ, Reppert SM. *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. New York: Oxford University Press. 1991: 197–216.
22. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Eraglini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W, Monk T. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 996–1004.
23. Leibenluft E, Feldman-Naim S, Turner EH, Schwartz PJ, Wehr TA. Salivary and plasma measures of dim light melato-

nin onset (DLMO) in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Biological psychiatry* 1996; 40: 731–735.

24. Nurnberger JI, Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, Miller A, Bowman ES, Miller MJ, Rau L, Smiley C, Davis-Singh D. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 572–579.

25. McCarthy MJ, Wei H, Marnoy Z, Darvish RM, McPhie DL, Cohen BM, Welsh DK. Genetic and clinical factors predict lithium's effects on PER2 gene expression rhythms in cells from bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry* 2013; 22; 3: e318. doi: 10.1038/tp.2013.90.

26. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsh DK. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response [online]. 2012. Retrieved z: doi: 10.1371/journal.pone.0032091.

27. Yang S, Van Dongen HP, Wang K, W Berrettini W, Bučan M. Assessment of circadian function in fibroblasts of patients with bipolar disorder. *Molecular psychiatry* 2009; 14(2): 143–155.

28. Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Res.* 1996; 63: 219–222.

29. Lewy AJ, Nurnberger JI, Wehr TA, Pack D, Becker LE, Powell RL, Newsome DA. Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness. *The American Journal of Psychiatry* 1985; 142: 725–727.

30. Cartwright R, Baehr E, Kirkby J, Pandi-Perumal SR, Kabat J. REM sleep reduction, mood regulation, and remission in untreated depression. *Psychiatry Res* 2003; 121: 159–167.

31. Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 50–57.

32. Jones SH, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 176–186.

33. Millar A, Espie CA, Scott J. The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy. *J Affect Disord* 2004; 80: 145–153.

34. Sitaram N, Nurnberger JI Jr, Gershon ES, Gillin JC. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: potential model and marker of vulnerability to affective disorder. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 571–576.

35. Knowles JB, Cairns J, MacLean AW, Delva N, Prowse A, Waldron J, Letemendia FJ. The sleep of remitted bipolar depressives: comparison with sex- and age-matched controls. *Can J Psychiatry* 1986; 31: 295–298.

36. Linkowski P, Kerkhofs M, Van Onderbergen A, Hubain P, Copinschi G, L'Hermite-Balériaux M, Leclercq R, Brasseur M, Mendlewicz J, Van Cauter E. The 24-hour profiles of cortisol, prolactin, and growth hormone secretion in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 616–624.

37. Mansour HA, Monk TH, Nimgaonkar VL. Circadian genes and bipolar disorder. *Ann Med* 2005; 37: 196–205.

38. Etain B, Millhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21(suppl 4): 676–682.

39. Millhiet V, Etain B, Boudebessé C, Bellivier F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *Journal of Physiology* 2011; 105(4–6): 183–189.

40. Millhiet 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.

41. 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(7): 1047–1055.

42. Campos-de-Sousa S, Guindalini C, Tondo L, Munro J, Osborne S, Floris G, Pedrazzoli M, Tufik S, Breen G, Collier D. Nuclear receptor rev-erb- α circadian gene variants and lithium carbonate prophylaxis in bipolar affective disorder. *J Biol Rhythms* 2010; 25(2): 132–137.

43. Smith DJ, Evans R, Craddock N. Predicting response to lithium in bipolar disorder: a critical review of pharmacogenetic studies. *J Ment Health* 2010; 19(2): 142–156.

44. Abe M, Herzog ED, Block GD. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport* 2000; 11: 3261–3264.

45. Bersani G, Garavini A. Melatonin add-on in manic patients with treatment resistant insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 185–191.

46. Tyuvina NA, Smirnova VN. Comparative Assessment of the Efficacy of Valdoxane (agomelatine) in Recurrent Depression and Bipolar Affective Disorder. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2014; 44(2): 187–194.

47. Calabrese JR, Guelfi JD, Perdzet-Chevallier C. Agomelatine Bipolar Study Group. Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disord* 2007; 9(6): 628–635.

48. Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, De Pasquale C, Tabaton M, Martino M, Colicchio S, Cattaneo CI, D'Angelo E, Fornaro P. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 243–251.

49. Sit D, Wisner KL, Hanusa BH, Stull S, Terman M. Light therapy for bipolar disorder: a case series in women. *Bipolar Disord* 2007; 9: 918–927.

Článek doručen redakci: 2. 5. 2014
Článek přijat k publikaci: 22. 8. 2014

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D.

*Klinika psychiatrie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 725 00 Olomouc*
