

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Tina Kitití

Vliv cirkadiánních rytmů na vznik, průběh a léčbu psychických
poruch člověka

The influence of circadian rhythms on the origin, course and treatment
of human psychical disorders

Typ závěrečné práce:

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Roman Šolc, Ph.D.

Praha, 2022

Prohlášení

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

V Praze 5.5. 2022

podpis

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli RNDr. Romanu Šolcovi, Ph.D. za milý přístup, trpělivost a ochotu při psaní mé bakalářské práce.

Abstrakt

Cirkadiánní rytmy řídí několik hlavních funkcí v našem těle. Uspěchaný životní styl dnešní doby může cirkadiánní rytmy poškozovat a spolu s tím vyvolávat řadu negativních vlivů, které jsou prediktorem vzniku psychických poruch. Schizofrenie a bipolární porucha jsou zařazeny mezi závažné duševní poruchy s rekurentním průběhem a častým dlouhodobým až doživotním léčením. Bylo prokázáno, že narušením cirkadiánních rytmů dochází ke zhoršení příznaků těchto psychických poruch a jejich zvýšenou mírou relapsu. Nejvyšší dopad mají narušené cirkadiánní rytmy na spánkový režim a rozdílné rytmy produkce hormonů. Mnoho studií navrhuje chronobiologickou léčbu jako možný doplněk k běžné léčbě antidepresivy a antipsychotiky. Hlavním cílem chronobiologické léčby je navrátit cirkadiánní rytmus do správného původního stavu. I přesto, že existuje určitá spojitost mezi cirkadiánními rytmy a patofyziologií psychických poruch, jeho přesná role není jednoznačně objasněna.

Klíčová slova: cirkadiánní rytmus, psychické poruchy, bipolární porucha, schizofrenie, spánek

Abstract

Circadian rhythms control several major functions in our body. Today's hectic lifestyle could damage circadian rhythms and also trigger a number of negative conditions that are predictors of psychological disorders. Schizophrenia and bipolar disorder are classified as serious mental disorders with a recurrent course and frequent long-term to lifelong treatment. Disruption of circadian rhythms has been shown to worsen the symptoms of these psychological disorders and increase their relapse rates. The disrupted circadian rhythms have the greatest impact on sleep patterns and differential rhythms of hormone production. Many studies suggest chronobiological treatment as a possible adjunctive treatment to conventional treatment with antidepressants and antipsychotics. The main goal of chronobiological treatment is to return the circadian rhythm to its correct original state. Although there is some association between circadian rhythms and the pathophysiology of psychological disorders, its exact role is not clearly understood.

Key words: circadian rhythms, psychological disorders, bipolar disorder, schizophrenia, sleep

Seznam zkratek

BAP I = bipolární porucha typu I

BAP II = bipolární porucha typu II

b-HLH = basic-helix-loop-helix

BMAL1 = Brain and Muscle ARNT-Like protein 1

BP = bipolární porucha

BRIAN = The Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry

CCGs = hodinami kontrolované geny

CK1 ϵ/δ = kasein-kinasa 1 ϵ/δ

CLOCK = Circadian Locomotor Output Cycles Kaput

CNS = centrální nervová soustava

CRSD = circadian rhythm sleep disorder

CRSWD = circadian rhythm sleep-wake disorder

CRY = cryptochrome

DM = dorsomediální

GHT = genikulohypotalamický trakt

HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale

IGL = intergenikulární lístek thalamu

NPY = neuropeptid Y

PACAP = hypofyzární adenylát cyklázu aktivující protein

PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale

PAS = doména PER-ARNT-SIM

PASD1 = protein 1 s PAS doménou

PER = period

LUC = luciferáza

REM = rapid eye movement

Rev-erb α = receptor reverse-erb alpha

RHT = retinohypotalamický trakt

ROR α = retinoic acid orphan receptor alpha

RORE = retinoic acid-related orphan receptor response element

SCN = suprachiasmatická jádra (z angl. suprachiasmatic nuclei)

SP = substance P

TTFL = Transcription/Translation Feedback Loop

VL = ventrolaterální

Obsah

1	Úvod	1
2	Cirkadiánní systém	2
2.1	Centrální hodiny	2
2.2	Suprachiasmatická jádra a signální dráhy	2
2.3	Periferní oscilátory	3
2.4	Komponenty cirkadiánního oscilátoru	3
2.5	Mechanismus.....	4
2.6	Cirkadiánní systém a spánek	5
3	Bipolární porucha	6
3.1	Etiologie	7
3.2	Vliv cirkadiánních rytmů na bipolární poruchu	8
3.3	Léčba	10
4	Schizofrenie	12
4.1	Etiologie	12
4.2	Vliv cirkadiánních rytmů na schizofrenii.....	14
4.3	Léčba	16
5	Závěr	18
6	Literatura.....	19

1 Úvod

Život organismů je ovlivňován čtyřadvacetihodinovou rotací Země, která způsobuje během dne změny životních podmínek, jako je střídání dne a noci nebo změny teplot. Aby se organismy mohly těmto environmentálním změnám přizpůsobit, vyvinuly si v těle svůj vlastní mechanismus – cirkadiánní hodiny s periodicitou přibližně 24 hodin (z lat. *circa* = okolo, *dies* = den). Cirkadiánní rytmy s pravidelnou oscilací tak řídí fyziologické, metabolické a behaviorální funkce v souladu s cyklem Země. Protože rytmy v tělech organismů nemají přesnou periodicitu, vnitřní hodiny jsou každý den seřizovány signály z prostředí – tzv. zeitgebery. Nejsilnějším z nich je světlo, které určuje dobu dne a noci. Díky působení světla jsou vnitřní hodiny synchronizované na 24 hodin přesně. Důležitou roli světla můžeme pozorovat sami na sobě při cestování přes časová pásma nebo při změně pracovní směny z denní na noční, kdy se náš organismus dokáže „novým“ světelným podmínkám do několika dnů přizpůsobit.

Pokud často zatěžujeme organismus například nepravidelným spánkem, nerovnoměrným stravováním nebo dlouhodobým stresem, mohou tyto změny v režimu vyvolat narušení cirkadiánního systému a jejich desynchronizaci, která může vést ke vzniku psychických poruch nebo jejich příznaky prohlubovat. V posledních letech se důkazy o spojitosti mezi cirkadiánními rytmy a etiopatogenezí psychických poruch stále zvyšují. Tyto trendy jsou dobře patrné zvláště v případě schizofrenie a bipolární poruchy – u obou těchto poruch se intenzivně studují souvislosti mezi narušením cirkadiánní rytmicity a fenotypovým projevem poruchy a zároveň se snaha o její normalizaci využívá terapeuticky.

Cílem této práce je zmapování možných souvislostí mezi rozvojem či podobou fenotypového projevu výše uvedených poruch (schizofrenie a bipolární porucha) a fyziologií či patofyziologií cirkadiánních rytmů. Zvláštní pozornost bude dále věnována možnostem využití působení na cirkadiánní rytmicitu v rámci terapie těchto poruch.

2 Cirkadiální systém

Cirkadiální systém můžeme rozdělit do několika částí: centrální cirkadiální hodiny, vstupní a výstupní dráhy, které synchronizují centrální hodiny a přenášejí signál do periferních oblastí, a periferní oscilátory.

2.1 Centrální hodiny

Hlavní udavatel rytmu neboli centrální pacemaker se nachází v suprachiasmatických jádrech (SCN; z angl. suprachiasmatic nuclei) hypotalamu (Ralph et al., 1990). Jádro obsahuje několik tisíc neuronů. Každý neuron představuje samostatně fungující oscilátor, který produkuje rozdílné cirkadiální rytmy s vlastní periodicitou, bez ohledu na vzdálenost mezi jednotlivými neurony (Welsh et al., 1995; Welsh et al., 2005). Vytvářejí mezi sebou ale komunikační sítě, které mají schopnost tyto autonomní neurony v SCN synchronizovat, což vede ke zvýšení výstupního signálu čili produkci oscilací, a společně tak zvyšují přesnost cirkadiálních rytmů na úrovni tkání a chování (Herzog et al., 2004).

2.2 Suprachiasmatická jádra a signální dráhy

SCN je strukturně rozděleno na 2 subpopulace neuronů – jádro představující ventrolaterální část (VL) a obal představující dorsomediální část (DM) (Leak et al., 1999).

Jádro je regulováno několika vstupy: retinohypotalamickým traktem (RHT), genikulohypotalamickým traktem (GHT) a vstupy z jader podél střední čáry mozkového kmene (Moga & Moore, 1997). Retinohypotalamický trakt je nejvýznamnější díky své funkci synchronizace pomocí světla. RHT dostává přes sítnici pomocí fotoreceptorových gangliových buněk vstupní informaci a přenáší ji do SCN (Berson et al., 2002; Moore & Lenn, 1972). Na správném přenosu se podílejí molekuly PACAP (hypofyzární adenylát cyklázu aktivující protein), SP (substance P) a hlavním neurotransmiterem je glutamát (Chen et al., 1999; Hamada et al., 1999). Světlo se také může přenášet nepřímo přes intergenikulární lístek thalamu (IGL) a poté genikulohypotalamickým traktem (GHT) do SCN. Oproti předešlé dráze je zde hlavním mediátorem neuropeptid Y (NPY) (Morin & Blanchard, 1995). Naopak přes nuclei raphe jsou do SCN přenášeny signály nesvětelného charakteru a jako neurotransmitter se využívá serotonin (Leak et al., 1999).

Obal přijímá signály primárně z jádra a několika oblastí mozku. Subpopulace mohou kooperovat společně a přijímat signály jeden od druhého ve spojení jádro-jádro nebo obal-obal, nejsilnější jsou ale přenosy z jádra směrem do obalu. Výstupy z obalu a jádra směřují do oblastí hypothalamu a thalamu (Leak et al., 1999; Leak & Moore, 2001).

2.3 Periferní oscilátory

Kromě centrálních hodin existují také periferní oscilátory v tkáních, například ve svalech, plicích, ledvinách, srdci, játrech a CNS. Periferní hodiny umí fungovat autonomně a generovat nezávisle cirkadiánní rytmy, pokud ale nejsou synchronizovány centrálními hodinami, dochází k desynchronizaci periferních oscilátorů a ve srovnání s centrálním pacemakerem mají rozdílný rytmus. Přítomnost SCN je nezbytná pro správné fungování a synchronizaci periferních cirkadiánních hodin (Yoo et al., 2004).

2.4 Komponenty cirkadiánního oscilátoru

Mezi hlavní komponenty esenciální pro správné fungování cirkadiánního oscilátoru náleží tzv. hodinové geny: *Clock* (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), *Bmal1* (Brain and Muscle Arnt-Like protein 1) (Bunger et al., 2000), *Period 1* (*Per1*), *Period 2* (*Per2*), *Period 3* (*Per3*) (Bae et al., 2001), *Cryptochrome 1* (*Cry1*), *Cryptochrome 2* (*Cry2*) (Kume et al., 1999), *Rev-erba*, *Rora* a *kasein-kinasa 1 ϵ/δ* (CK1 ϵ/δ).

Hodinový gen *Per* byl objeven jako první v sedmdesátých letech (Konopka & Benzer, 1971). Geny *Per1* a *Per2* kódují proteiny PER1 a PER2, PER1 ovlivňuje rytmicitu hlavně díky interakci s jinými hodinovými proteiny, protein PER2 pozitivně reguluje rytmickou genovou expresi. Gen *Per3* jako jediný z těchto tří genů není citlivý na světlo a předpokládá se, že tento gen nemusí být esenciální pro správný chod centrálních hodin (Bae et al., 2001).

Oba geny *Cryptochrome* jsou nezbytné ke správnému fungování cirkadiánních rytmů v přírodě. V laboratoři byly prováděny pokusy na myších, kterým byl knock-outován gen *Cry1*. Perioda jejich cirkadiánního oscilátoru byla následně o jednu hodinu kratší. Při ztrátě genů *Cry1* i *Cry2* byla rytmicita u myší v konstantní tmě zcela narušena a nevykazovala známky pravidelnosti (Vitaterna et al., 1999). Nepřítomnost genu *Cry2* naopak prodlužuje o jednu hodinu periodu oscilátoru, protože je snížena citlivost ke světlu (Thresher et al., 1998). Geny *Cry1* a *Cry2* tedy modulují délku periody hodin, ovlivňují se navzájem a jsou to antagonisté

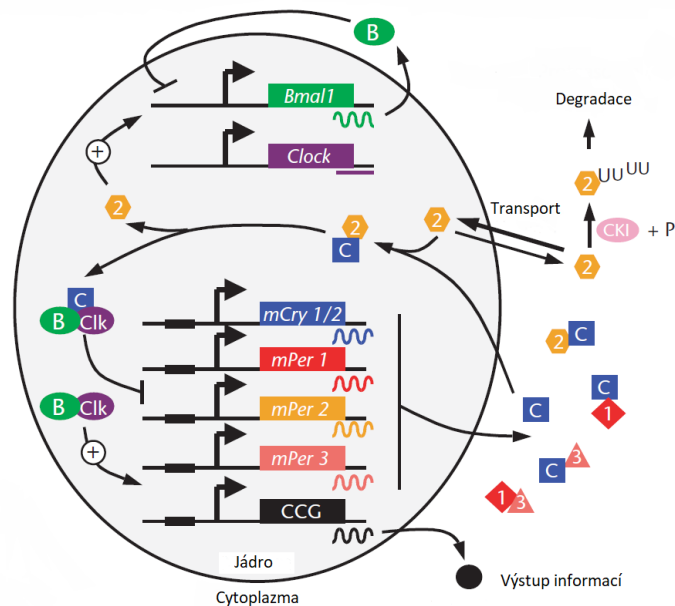
(van der Horst et al., 1999). Nedávno bylo dokázáno, že nově objevený gen *Chrono* spolu s produkty genů *Cryptochrome* a *Period* působí jako represor ve zpětnovazebné smyčce (viz níže). Gen *Chrono* kóduje protein, který přímo interaguje s proteinem BMAL1 a tím potlačuje aktivitu komplexu CLOCK:BMAL1 (Annayev et al., 2014). Kromě tohoto genu inhibuje komplex CLOCK:BMAL1 také antigen PASD1, evolučně příbuzný proteinu CLOCK (Michael et al., 2014).

2.5 Mechanismus

Cirkadiální oscilátor generuje rytmické signály autonomně. Vytvořené transkripty a proteiny výše zmíněných genů vytvářejí síť pozitivních a negativních zpětnovazebných smyček, které se navzájem regulují. Říká se tomu také TTFL model (Transcription/Translation Feedback Loop), který je velmi konzervovaný (Shearman et al., 2000).

První zpětnovazebná smyčka začíná v ranní fázi. CLOCK a BMAL1 jsou pozitivními regulátory transkripce a pomocí domény PAS (PER-ARNT-SIM) spolu interagují a vytvářejí heterodimer. Heterodimerní komplex CLOCK:BMAL1 je translokován do jádra a přes doménu b-HLH (basic-helix-loop-helix) nasedá na E-box. E-box obsahuje sekvenci CACGTG pro geny *Per* a *Cry*, po navázání komplexu je zahájena transkripce těchto genů (Gekakis et al., 1998; Hogenesch et al., 1998). Proteiny PER a CRY se ke konci dne hromadí v cytoplazmě, také spolu vytvářejí heterodimery, translokují se do jádra a inhibují transkripci původních genů vyvázáním komplexu CLOCK:BMAL1 z oblasti E-boxu (Kume et al., 1999). V noci je komplex PER:CRY pomocí E3 ubiquitinligázy degradován, dochází k odblokování E-boxu, na který se ráno opět může navázat komplex CLOCK:BMAL1 a aktivovat transkripci (Busino et al., 2007; Reischl et al., 2007). Kromě těchto dvou typů proteinů komplex CLOCK:BMAL1 reguluje také transkripci dalších genů řízených hodinami – CCGs (clock controlled genes) (viz Obr. 1) (Bozek et al., 2009).

Hladina proteinů během těchto procesů je regulována kaseinovými kinázami *CK1ε* a *CK1δ*. Kontrolují hladinu komplexu PER:CRY v cytoplazmě a rozhodují o jejich osudu. Fosforylace proteinu PER aktivovaná AMPK (adenosin monofosfátem aktivovaná proteinkináza) rozhoduje o tom, jestli bude komplex PER:CRY degradován, nebo poslán do jádra (Akashi et al., 2002).



Obrázek 1 - Mechanismus cirkadiálního oscilátoru
(Převzato a upraveno podle Van der Horst & Chaves, 2006)

Druhá zpětnovazebná smyčka má funkci spíše stabilizační a doplňuje výše zmíněnou první. Je založena na kompetici dvou typů jaderných receptorů. Jedním z nich jsou *Rors* (retinoic acid orphan receptors), druhým *Rev-erba* (reverse-erb alpha). Jejich transkripce je aktivována komplexem CLOCK:BMAL1, stejně jako transkripce genů *Per* a *Cry*. Proteiny ROR α a REV-ERB α mají schopnost se navázat na sekvenci RORE (retinoic acid-related orphan receptor response element), která se nachází v promotoru genu *Bmal1* (Guillaumond et al., 2005). Pokud se na sekvenci RORE naváže ROR α , aktivuje transkripci *Bmal1* a podporuje vznik komplexu CLOCK:BMAL1 (Sato et al., 2004). REV-ERB α má funkci opačnou, při navázání na sekvenci RORE inhibuje expresi proteinu BMAL1 (Preitner et al., 2002).

2.6 Cirkadiální systém a spánek

Cirkadiální rytmus hraje ve spánku klíčovou roli. Určuje, kdy má být tělo ve stavu bdělosti a kdy má spát. Pokud jsou rytmy narušeny, dochází k problémům přizpůsobit se nárokům bdělosti ve dne a spánku v noci. Může dojít ke vzniku poruchy spánkového cirkadiálního rytmu (CRSD), také známé jako porucha cirkadiálního rytmu spánku a bdění (CRSWD).

Spánek je úzce spjat s melatoninem. Melatonin je hormon vylučovaný epifýzou a uvolňovaný do krevního oběhu. Neurální signál indukující jeho tvorbu generuje hlavní

pacemaker – SCN. K vyplavování melatoninu dochází v nočních hodinách, inhibítorem syntézy je světlo (Zisapel, 2018). Zvýšená únava a potřeba spánku nastává zhruba 2 hodiny od začátku syntézy melatoninu. Další důležitým aspektem únavy a řízení spánku je celkový homeostatický proces. S narůstající dobou bdění organismus přirozeně potřebuje zregenerovat a hromadí v sobě látky vyvolávající pocit únavy (Borbély, 1982). Melatonin se účastní fyziologické regulace spánku a je možné změřit pravidelné rytmy vyplavování tohoto hormonu do těla.

Cirkadiánní hodiny se mohou u každého jedince nepatrně odlišovat. Chronotyp je individuální preference času, během kterého je naše tělo ve stavu bdělosti. Chronotypy mohou být děleny do několika typů, těmi základními jsou ranní a večerní. Ranní typy dosahují vrcholu své fyzické a mentální aktivity především v ranních a odpoledních hodinách, vstávají a usínají brzy. Večerní typy se probouzejí a usínají pozdě, jejich produktivita dosahuje maxima ve večerních hodinách.

3 Bipolární porucha

Bipolární porucha je duševní onemocnění, při kterém se opakovaně střídají stavy mánie, hypománie a deprese – úseky nazývané také jako epizody (Goldberg et al., 1995; Perlis et al., 2006). Při manické epizodě jsou pacienti nesoustředění, roztržití a velmi aktivní. Mají větší sklony k hypersexualitě, spotřebě alkoholu a cigaret. Jsou velmi odvážní, často riskují a chtějí zrealizovat své impulzivní nápady. Cítí se být šťastní jak po psychické, tak i duševní stránce. Mánie může vzrůst až do stavu, kdy pacient vůbec nespí, odmítá jídlo a pití, a jeho myšlenkové pochody jsou natolik zrychlené, že se pro okolí stávají nesrozumitelnými. Hypomanická epizoda se projevuje mírně povznesenou náladou, sníženou potřebou spánku a komunikativností. Znaky nejsou tak extrémní, jako u manické epizody a do týdne vymizí. Během depresivní epizody je pacient velmi utlumený, bez nálady, v zoufalství (Látalová, 2010). Často trpí poruchami spánku a přes den je unavený. Dalším stavem může být také euthymie, kdy je pacient ve vyrovnaném, stabilním stavu. Lidé trpící bipolární poruchou mohou mít dokonce zvýšené sebevražedné sklony oproti zdravým jedincům (Marangell et al., 2006). Bipolární poruchu můžeme rozdělit na bipolární afektivní poruchu prvního typu (BAP I) a bipolární afektivní poruchu druhého typu (BAP II). Při BAP I se alespoň jednou projeví manická epizoda, kterou střídá depresivní, u BAP II se střídají hypomanické a depresivní epizody (Dunner et al., 1976).

3.1 Etiologie

Hlavním znakem vzniku bipolární poruchy je nástup manické epizody. Pacient sice už předtím mohl prodělat epizodu depresivní, ale do té doby se příznaky velmi shodovaly s běžnou depresivní poruchou, která bývá s bipolární poruchou často zaměňována. Znamená to, že bipolární porucha může být diagnostikována až po několika letech. Příčiny vzniku bipolární poruchy nejsou zcela jasné a nedají se přesně definovat (Bebbington et al., 1995). Etiologie bipolární poruchy představuje kombinaci více faktorů, které mají schopnost ovlivnit pacienta a spustit poruchu. Mezi tyto faktory patří i cirkadiální rytmy.

3.1.1 Genetické faktory

Bylo provedeno mnoho studií, které dokázaly, že genetické faktory mohou silně ovlivnit vznik bipolární poruchy. Až 50 % pacientů s bipolární poruchou uvádí výskyt poruchy v rodinné anamnéze (Belmaker, 2004). Její přítomnost u rodinných příbuzných tedy může zvyšovat pravděpodobnost vzniku ve srovnání s jedinci, u nichž nebyla nalezena rodinná spojitost s touto poruchou (Alda, 1997). U jednovaječných a dvojevaječných dvojčat byla dokázána větší pravděpodobnost vzniku bipolární poruchy u dvojčat jednovaječných, a to i v případě, že byla dvojčata vychována odděleně (Alda, 1997; Cadoret, 1978). Předpokládá se, že bipolární porucha je geneticky podmíněná a není za ni zodpovědný pouze jeden gen (Baum et al., 2008). U některých pacientů s pozdějším nástupem bývá porucha geneticky méně ovlivněná a pravděpodobně se v těchto případech spouštěčem stávají hlavně faktory okolního prostředí (Bebbington et al., 1995).

3.1.2 Faktory prostředí

Výše popsané epizody jsou kromě genetických predispozic ovlivněny několika typy faktorů prostředí. Výkyvy nálad u pacientů s BP mohou být vyvolané například změnami ročního období. Během letních a jarních měsíců se prodlužuje perioda dne a je zvýšena intenzita světla, což může mít za následek spuštění manické epizody (Geoffroy et al., 2014; Schaffer et al., 2003). Kromě environmentálních zeitgeberů existují také psychosociální faktory – sociální zeitgebery. Již dříve byla navržena teorie sociálních zeitgeberů, která je jednou z významných teorií etiologie příznaků nálady u BP a tvrdí, že pravidelnost sociálních zeitgeberů může podporovat vnitřní synchronizaci cirkadiálních rytmů, což by vedlo ke stabilizaci příznaků nálady. Proto by nepravidelnost sociálních zeitgeberů mohla přispívat k dysfunkci

cirkadiánních rytmů i k následnému vzniku bipolární poruchy. Mezi sociální zeitgebery můžeme zařadit nepravidelné stravování, každodenní aktivity, ale i traumatické životní události, osobní vztahy a společenské požadavky (zaměstnanost, vzdělání) (Ehlers et al., 1988). Tato teorie odpovídá výsledkům zkoumání stresových životních událostí a jejich dopad na nástup manické epizody (Malkoff-Schwartz et al., 1998). Dalším důležitým faktorem je celkový životní styl. Stresová práce nebo práce na směny, časté cestování, nepravidelný spánek – tyto příklady nemusí být závažné jednotlivě, ale z dlouhodobého hlediska představují riziko hluboké poruchy cirkadiánního systému (Smolensky et al., 2016), která může ilustrovat spuštěním některé z epizod či zhoršení průběhu poruchy.

3.2 Vliv cirkadiánních rytmů na bipolární poruchu

Následující kapitola bude zaměřena na to, jaký dopad mají cirkadiánní rytmy a jejich porušení na průběh nemoci.

3.2.1 Epizody

Náladové epizody jsou hlavním projevem bipolární poruchy. Narušení cirkadiánních rytmů a jejich projevy se liší jak mezi konkrétními náladovými stavy, tak i v míře závažnosti jedné epizody.

Nedávná studie odhalila, že i u biochemického cirkadiánního rytmu, hodnoceného pomocí hladiny kortizolu a míry exprese hodinových genů extrahovaných z bukálních epiteliálních buněk, dochází k podstatným rozdílům mezi jednotlivými pacienty s bipolární poruchou. Pacienti s akutní manickou epizodou měli rytmy převážně o 7 hodin posunutě dozadu (resp. o 17 hodin dopředu), smíšené maničtí pacienti s mírnějšími znaky deprese představovali rytmus zpožděný o 6 až 7 hodin, u jedinců s depresí o 4 až 5 hodin. Během léčby byli pacienti průběžně měřeni, docházelo k postupnému napravování cirkadiánních posunů. Po ukončení léčby pacientů byly rytmy obnoveny a odpovídaly cirkadiánním rytmům zdravých jedinců. Tyto výsledky naznačují souvislost mezi posunem biochemických cirkadiánních fází a vlastností epizod během klinického průběhu BP (Moon et al., 2016).

Pinho et al. studoval vztah mezi mírou poškození cirkadiánních rytmů a stupněm závažností depresivních příznaků. Pro změření biologických rytmů v klinickém prostředí byl použit dotazník BRIAN (The Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry)

hodnotící četnost problémů souvisejících s udržováním pravidelnosti cirkadiálního měření – spánku, aktivity, sociálních rytmů a stravovacích návyků. Celkové skóre BRIAN je bodováno v rozmezí od 1 do 72, přičemž vyšší skóre naznačuje závažnější poruchy cirkadiálního rytmu. Výsledné skóre pacientů bylo porovnáno s mírou deprese pomocí škály HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale). Rozsah poškození biologických rytmů je nezávislým prediktorem míry psychosociálního funkčního poškození. Čím více bodů bylo vyhodnoceno z BRIAN, tím vyšší byla i hodnota HAM-D. Podle těchto kritérií byly seřazeny skupiny pacientů následovně: nejvyššímu poškození rytmu odpovídali pacienti s depresemi, následně subsyndromální pacienti, pacienti v remisi a zdraví (Pinho et al., 2016).

3.2.2 Poruchy spánku

Poruchy spánku jsou běžné v každé epizodě, včetně euthymické. Oproti zdravým jedincům pacienti s bipolární poruchou v depresivním nebo manickém stavu vykazují výrazně kratší celkovou dobu spánku, zvýšený počet probuzení během noci, problém udržení schopnosti spánku a zkrácenou latenci s vyšší hustotou REM fáze. Celková doba spánku je u mánie ještě kratší ve srovnání s depresivní epizodou (Hudson et al., 1992). Během manické epizody 69 % až 99 % pacientů zažívá sníženou potřebu spánku (Loudon et al., 1977; Serretti & Olgiate, 2005). Ve studii z roku 2017 byla pacientům s bipolární poruchou, kterým byl naměřený abnormální spánek, diagnostikována porucha spánkového cirkadiálního rytmu (26,1 %). Byl pozorován i značný překryv mezi odlišnými spánkovými fenotypy a fenotypy cirkadiálních rytmů. Tato studie navrhuje, že dysfunkce cirkadiálních rytmů může být zapojena do patofyziologie bipolární poruchy (Bradley et al., 2017). Poruchy spánku také mohou být častým varovným znakem nástupu mánie i deprese. Změny spánkového režimu až o 3 hodiny mohou bezprostředně predikovat hrozbu nástupu mánie druhý den. Změněný spánkový rytmus se u pacientů s bipolární poruchou objevuje dříve než změna nálady. Pokud došlo ke zkrácení režimu spánku (pacient se probudí o několik hodin dříve), byla u pacienta spuštěna manická epizoda, při prodloužení spánkového režimu nastoupila druhý den depresivní epizoda (Bauer et al., 2006).

3.2.3 Hladiny melatoninu

Protože pacienti s bipolární poruchou trpí často spánkovými poruchami, dá se předpokládat, že i hladiny melatoninu budou projevovat značné odlišnosti. A skutečně – studovaným pacientům s bipolární poruchou byla naměřena hladina melatoninu ze slin a byly

pozorovány diference. Největší rozdíl byl zaznamenán u manické epizody. Hladiny melatoninu u zdravého jedince jsou nízké během dne mezi 11:00 a 19:00 h, značně zvýšené mezi 19:00 a 23:00 h, a druhý pokles hladiny nastává mezi 3:00 a 11:00 h. U pacientů s manickou epizodou vypadala křivka odlišně. Mezi 15:00 a 19:00 byla hladina melatoninu výrazně zvýšena, ne tolik rozdílná od nejvyšší noční hladiny mezi 23:00 a 3:00 h. Mohlo zde dojít k narušení mechanismů v SCN odpovědných za produkci melatoninu. U zdravých jedinců a pacientů s depresí se křivka příliš nelišila (Nováková et al., 2015). Robillard et al. se zabýval hladinou melatoninu pouze u pacientů s depresivní epizodou. Výsledky ukazují nižší hladiny a zpožděný nástup produkce melatoninu (Robillard et al., 2013).

3.3 Léčba

Při běžné léčbě bipolární poruchy se používají nejčastěji stabilizátory nálad, mezi které patří kyselina valproová nebo lithium, a společně v kombinaci s antidepresivy a psychoterapií mohou velmi účinně zmírnit příznaky a udržet pacienta bez opakujících se epizod. Bipolární porucha se nedá vyléčit, proto cílem její léčby je hlavně navrátit pacienta do psychosociálního fungování. Protože cirkadiální rytmy velmi úzce souvisí s bipolární poruchou, následující kapitola bude zaměřena na léčbu, která se soustředí hlavně na nápravu cirkadiálních rytmů a následné účinky na zlepšení poruchy.

3.3.1 Lithium

Lithium bylo široce používáno jako jedno z prvních léčiv pro léčbu bipolární poruchy. Je používáno na zlepšení náladových epizod a pro prevenci, aby nedocházelo k opakování stavů – relapsům. Lithium má schopnost prodlužovat cirkadiální periodu (Hofmann et al., 1978), tedy napravovat porušené cirkadiální rytmy. Zabraňuje relapsům a výrazně zlepšuje spánek u bipolární poruchy typu I (BALANCE investigators and collaborators 1 et al., 2010; Federoff & McCarthy, 2021), celkově zlepšuje míru poškození cirkadiálních rytmů (Federoff et al., 2021). Lithium prodlužuje periodu jak rytmů aktivity a spánku, tak molekulárních oscilací v suprachiasmatickém jádru, plicní tkáni a buňkách fibroblastů. Lithium má kromě periody dopad i na amplitudu molekulárních cirkadiálních hodin. Byla identifikována významně zvýšená exprese PER2:LUC a amplituda oscilací v centrálních i periferních hodinách. Zvýšení PER2:LUC působením lithia bylo spojeno se zvýšenou transkripcí genu *Per2* (Li et al., 2012). Náprava cirkadiálních rytmů pomocí lithia je zaznamenána i na molekulární úrovni.

3.3.2 Světelná terapie

Pacienti jsou citliví na environmentální podněty, které mohou měnit cirkadiánní rytmy a spouštět relapsy. Pacienti s bipolární poruchou a depresivními příznaky mají často opožděnou spánkovou fázi a atypické rysy jako například hypersomnii nebo letargii, které jsou prediktory k zahájení světelné terapie (Terman, 2005). Mezi lety 2010 až 2014 byla provedena studie v *UPMC Western Psychiatric Hospital*, která dokázala, že napravení cirkadiánních rytmů světlem může mnohem efektivněji redukovat či dokonce zcela potlačit depresivní epizodu. Cílem této práce bylo změřit míru remise, depresivních příznaků, kvalitu spánku a změnu polaritu z depresivní na manickou nebo hypomanickou. Je nutno dodat, že pacienti během studie dostávali medikaci, světelná léčba tedy byla doplňkovou terapií. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 18-75 let s bipolární poruchou typu I i II v době depresivní epizody. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin v poměru 1:1, první skupina podstupovala léčbu pod aktivním bílým světlem, druhá skupina podstupovala placebovou léčbu pod tlumeným červeným světlem. Každý pacient měl svůj světelný box, který měl používat každý den v poledních hodinách po dobu 15 minut. Jednou týdně docházeli pacienti na kontroly a byly hodnoceny stavy nálad, vedlejší účinky, sebevražedné sklony, kvalita spánku a psychosociální fungování na základně strukturovaných rozhovorů. Pacientům byla po návštěvě prodloužena délka světelné terapie o 15 minut, cílem bylo dosáhnout na maximální délku 60 minut denně. Po 6 týdnech 68,2 % pacientů léčených aktivní světlem pocítilo remisi deprese, u ostatních pacientů byla snížena míra depresivních příznaků, zlepšena kvalita spánku a celkového životního fungování. U pacientů podstupujících placebovou léčbu byly hodnoty snižené je částečně. U 22,2 % pacientů ustoupila deprese zcela, u ostatních pacientů stále v nějakém stupni přetrvávala. U žádné ze skupin se neprojevil přechod z depresivní do manické epizody. Tyto výsledky demonstrují fakt, že doplňková světelná terapie, zaměřená na nápravu cirkadiánních rytmů u pacientů s bipolární poruchou, stabilizuje antidepresivní odpověď (Sit et al., 2018).

Kromě antidepresivní odpovědi může mít světelná terapie v kombinaci s lithiem a úpravou spánku vliv na snížení sebevražedných sklónů a zlepšení stavu u pacientů s rezistencí na antidepresiva. V rozmezí šesti let bylo studováno celkem 143 postupně přijímaných pacientů s bipolární poruchou s depresivními stavy. Ze studované skupiny se 23 % z nich pokusilo v minulosti spáchat sebevraždu, u 83 % byla zjištěna rezistence na léky. Během prvního týdne byl pacientům odepřen spánek v několika cyklech – blok 36 hodin bdělosti a následně blok zotavovacího spánku. Léčba byla dále kombinována s podáváním lithia a světelnou terapií

každé ráno po dobu dvou týdnů. Výsledné hodnoty byly měřeny podle Hamiltonovy stupnice hodnocení deprese (HAM-D). 70 % pacientů dosáhlo snížení hodnot podle stupnice HAM-D o polovinu během prvního týdne, 55 % pacientů si udrželo hodnoty i následující měsíc. Po prvním cyklu odepření spánku pokleslo i skóre míry sebevražedných sklonů. Pozitivní anamnéza sebevražedných pokusů neměla vliv na odpověď, stejně jako anamnéza lékové rezistence. Následující měsíc 78 z 99 respondentů bylo propuštěno z nemocnice v dobrém stavu, pouze na samostatné terapii lithiem (Benedetti et al., 2014).

4 Schizofrenie

Schizofrenie je velmi závažná psychotická porucha, při které pacienti trpí poruchami chování, vnímání, myšlení a pocitů. Tento termín zavedl německý psychiatr Eugen Bleuler v roce 1911 (Bleuler, 1911), přičemž slovo schizofrenie vychází ze slova *schizma* (rozdělení), mylně se proto často schizofrenie označuje jako porucha rozdvojené osobnosti. Ve skutečnosti je jedná o rozštěpení jednotlivých duševních kvalit – vnímání a chování (Fišar, 2009). Nejčastěji se schizofrenie rozvíjí v rané dospělosti, většinou ne dříve než ve věku patnácti let. Prevalence schizofrenie v populaci je přibližně 1 % (Fišar, 2009), oproti běžné populaci mají lidé trpící schizofrenií až o 14,5 roku kratší střední délku života (Hjorthøj et al., 2017).

Příznaky schizofrenie se dělí na pozitivní a negativní. Při pozitivních příznacích pacient zažívá bludy, sluchové a zrakové halucinace, nesmyslné jednání, myšlení a řeč. Tento stav je považován za projev psychózy, kdy dochází k poruše kontaktu s realitou a dezintegraci osobnosti. V případě negativních symptomů jde o celkové snížení myšlenkových procesů a emocionálních reakcí, které na léčbu nereagují tak úspěšně jako pozitivní příznaky. Negativní symptomy zahrnují poruchy nálad a částečnou ztrátu emocí, kdy pacient není schopen emočně reagovat na určité události. Mezi další příznaky jsou zařazeny i poruchy kognitivních funkcí (Fišar, 2009).

4.1 Etiologie

Před nástupem poruchy se u pacientů objevuje tzv. prodromální fáze, kdy jedinec již pociťuje jisté změny, což jsou varovné signály oznamující příchod nemoci. Mezi příznaky této fáze patří nejčastěji únava, poruchy spánku, depresivní nálada a nízká výkonnost. Prodromální fáze může trvat i několik let před samotným nástupem nemoci. Během akutní fáze se střídají psychotické epizody (ataky) s klidnějším obdobím s negativními příznaky. Ataka se může u

pacienta objevit jednou za život, nebo se pravidelně vracet. (Fišar, 2009). Jasný původ schizofrenie není stále objasněn, nejpravděpodobnější jsou genetické predispozice, narušený vývoj jedince před narozením a několik neurotransmiterních hypotéz.

4.1.1 Genetické faktory

V posledních letech se díky technologickému pokroku provádí celogenomové asociační studie, které dokazují, že existuje více variant genů spojených se schizofrenií, z nichž každý má malý účinek. Až 108 lokusů je významně spojeno se schizofrenií (Ripke et al., 2014). Schizofrenie je tedy u většiny pacientů, stejně jako mnoho dalších běžných onemocnění, polygenní poruchou. Existují také některé genetické varianty zahrnující delecii nebo duplikaci úseků DNA, které jsou spojeny s výrazně zvýšeným rizikem schizofrenie, ale vyskytují se pouze v malém zlomku osob se schizofrenií. Jednou z nejlépe zjištěných je delece několika megabází DNA na chromozomu 22q11.2, s jejíž přítomností mají pacienti až pětadvacetkrát vyšší celoživotní riziko schizofrenie oproti běžné populaci (Bassett & Chow, 2008).

4.1.2 Faktory prostředí

Ačkoli se schizofrenie obvykle objevuje na počátku dospělosti, mnoho důkazů naznačuje, že počátek její patogeneze je zaznamenán již v raném vývoji jedince (Murray & Lewis, 1997). Tyto důkazy zahrnují zvýšenou míru nepříznivých vlivů v děloze jako jsou infekce matky, podvýživa matky během těhotenství a komplikace během porodu včetně předčasného porodu (Fuller Torrey et al., 2000; Xu et al., 2009). Například Ursini a spol. (Ursini et al., 2018) nedávno prokázali, že riziko schizofrenie je vysvětlené pomocí tzv. polygenního rizikového skóre (PRS), které bylo mnohonásobně vyšší u jedinců, kteří zažili komplikace v raném věku. Za tyto výsledky byly odpovědné geny zvyšující náchylnost ke schizofrenii, které byly vysoce exprimovány v placentě. Podporu vzniku poruchy dále mohou vyvolat mírné kognitivní a motorické poruchy v dětství (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000), které se projevují nejčastěji zaostáváním nad psychickou úrovní mezi vrstevníky ve školním prostředí.

4.1.3 Dopaminová hypotéza

Dopaminová teorie tvrdí, že původ schizofrenie je neurochemického původu a vzniká na základě zvýšené citlivosti dopaminergních receptorů nebo vysoké tvorby přenašeče dopaminu. Tato hypotéza vysvětluje princip, jak fungují různé látky na průběh nemoci. Zhoršené příznaky

(psychózu) vyvolal například amfetamin, stimulační látka dopaminu. Hlavní funkcí léků proti schizofrenii je tedy blokovat účinky dopaminu různými antagonisty, kteří mají schopnost zablokovat část receptorů (Howes & Kapur, 2009).

4.2 Vliv cirkadiálních rytmů na schizofrenii

4.2.1 Poruchy spánku

Ve studii z roku 2012 byla měřena kvalita spánku, denní aktivita a hladina nálady mezi pacienti se schizofrenií a kontrolami, přičemž největší rozdíly byly zaznamenány v měření spánku, kdy pacienti se schizofrenií vykazovali větší variabilitu ve svém spánkovém cyklu. Rozdíly v nástupu spánku, probouzení a středním bodě spánku (čas mezi nástupem spánku a probouzením) ve skupině schizofreniků byly dvakrát až třikrát vyšší než variabilita v kontrolní skupině. Také doba mezi začátkem a koncem spánku, skutečná doba strávená spánkem (celková doba spánku) a čas strávený usínáním byly ve skupině schizofreniků významně delší než v kontrolní skupině. Jedinci se schizofrenií tedy byli ve svém spánkovém režimu nekonzistentní, ale obecně déle usínali, trávili delší dobu v posteli a skutečně spali déle než jedinci v kontrolní skupině. Další kontrola časování spánku a bdění u schizofrenní skupiny naznačila dva charakteristické profily. Zatímco u většiny jedinců v kontrolní skupině byl nástup spánku po 01.00 h a konec spánku před 10.00 h, u jedinců se schizofrenií byla celková doba spánku delší a čas začátku a konce spánku byl posunutý dozadu nebo dopředu. U poloviny jedinců ve schizofrenní skupině byl nástup spánku před 01:00 a ústup spánku před 12:00 a u druhé poloviny byl nástup spánku po 01:00 a ústup spánku po 12:00 (Wulff et al., 2012).

Schizofrenie je také spojena s narušením cirkadiálního rytmu odpočinku a aktivity. U cirkadiálních rytmů aktivity byla zjištěna nižší amplituda a ve srovnání s kontrolami (Martin et al., 2005). Všichni jedinci v kontrolní skupině vykazovali konzistentní spánkové vzorce. Naproti tomu u schizofreniků byly vzorce odpočinku/aktivity většinou abnormální. Část skupiny vykazovala nadměrné spánkové periody a fragmentované fáze spánku a aktivity, druhé skupině byly naměřeny opožděné fáze spánku a vzorce volně probíhajících fází, tedy i jiných než se čtyřadvacetihodinovým načasováním. Spánková fáze byla u 50 % osob ve skupině se schizofrenií mimo synchronizaci s přirozeným časem noci (Wulff et al., 2012). Špatná kvalita spánku je také spojena s nižší kvalitou života přibývajících depresivními příznaky (Ritsner et al., 2004). Pacienti se schizofrenií často uvádějí, že zlepšení spánku je jednou z jejich nejvyšších priorit během léčby (Auslander & Jeste, 2002).

4.2.2 Hladiny melatoninu

Měření hladiny melatoninu se běžně používá jako endokrinní identifikační znak cirkadiálního rytmu jedince. Studie již popsaná výše, zaměřující se na měření kvality spánku u schizofrenních pacientů, zaznamenala spojitost s hladinami melatoninu. Skupiny pacientů se zhoršenými spánkovými rytmy nebo vykazující úplnou disharmonii od čtyřadvacetihodinového cyklu demonstrovaly i hladiny melatoninu se stejnými vlastnostmi, tedy stejně poškozenými rytmy, které neodpovídají normálu, a dokonce ani přirozené délce periody. Dále byl zjištěn rozdíl v množství melatoninu mezi pacienty s pozitivními příznaky a bez nich. Melatonin koreloval s věkem účastníků, přičemž starší jedinci měli nižší a mladší jedinci měli vyšší hladiny melatoninu, což naznačuje, že rozdíly v hladinách melatoninu mezi jednotlivci s pozitivními příznaky a bez nich byly pod vlivem věku (Wulff et al., 2012).

Nedávná klinická studie, využívající vzorky slin ke stanovení nástupu produkce melatoninu, zjistila cirkadiální nesoulad mezi produkcí melatoninu a načasováním spánku – čas usínání probíhal u pacientů se schizofrenií dříve, než nastal nástup melatoninu, což má za následek delší dobu usínání oproti zdravým jedincům a značné zhoršení kognitivních funkcí ve srovnání s jedinci se synchronizovanými cirkadiálními rytmy (Bromundt et al., 2011). Prodloužená doba usínání byla potvrzena i v jiných studiích.

V této studii, zahrnující 34 ambulantních pacientů trpících schizofrenií a 34 zdravých osob, byly odebrány vzorky slin k určení produkce melatoninu za tlumeného světla každou hodinu od 20:00 do 23:00 hodin. Mezi pacienty a zdravými jedinci nebyly nalezeny žádné rozdíly v hladinách melatoninu, ale spánková účinnost byla nižší, doba usínání delší a počet nočních probuzení zvýšený u pacientů se schizofrenií. Předpokládá se, že u těchto pacientů došlo ke ztrátě negativní korelace hladin melatoninu s latencí spánku (čím jsou hladiny melatoninu nižší, tím déle usínáme) a ztrátě pozitivní korelace s účinností spánku (čím jsou hladiny melatoninu vyšší, tím se zvyšuje i kvalita spánku) (Afonso et al., 2011).

Z předchozích studií by vyplývalo, že dlouhé usínání je následkem zpožděného cirkadiálního rytmu melatoninu. Rao et al. (Rao et al., 1994) ale zaznamenali předbíhání cirkadiálních fází melatoninového profilu, kdy byl u 89 účastníků se schizofrenií zjištěn významný náskok cirkadiální fáze o 1,2 hodiny ve srovnání se zdravými kontrolami. Případová studie za kontrolovaných podmínek a „stálého klidu na lůžku“ po dobu více než 30 hodin rovněž prokázala fázový předstih sekrece melatoninu (Wirz-Justice et al., 1997). Kromě

rozdílných cirkadiánních fází melatoninu byla v jedné případové studii zdokumentována u jedince se schizofrenií abnormální perioda melatoninového rytmu delší než 24 hodin, která tak nebyla přizpůsobena přirozenému cyklu světla a tmy (Wulff et al., 2006). Naopak v izolovaných experimentech byla dokonce odhalena pozoruhodně kratší cirkadiánní perioda (23,7 h) u dvou pacientů trpících schizofrenií (Mills et al., 1977). Limitací těchto posledních dvou studií je velmi malý počet vzorků a tyto výsledky mohly být vlivem individuálních faktorů.

4.2.3 Hodinové geny a SCN

Důkazy o souvislosti polymorfismů cirkadiánních hodinových genů se schizofrenií jsou omezené. V jedné studii analýza hodinového genu ukázala, že přítomnost jednonukleotidového T3111C polymorfismu genu *Clock* podporuje vyšší riziko schizofrenie. Gen *Clock* má kromě toho také velký vliv na dopaminergní systém, tudíž autoři předpokládají, že tento polymorfismus může být spojen s aberantním dopaminergním přenosem v SCN a pravděpodobně stojí v pozadí patofyziologie schizofrenie (Takao et al., 2007).

Další cirkadiánní gen, *Cry1*, byl hypoteticky považován za kandidáta na pro schizofrenii na základě jeho umístění v blízkosti vazebného bodu pro schizofrenii na chromozomu 12q24 (Peng et al., 2007). Skutečnost, že *Cry1* je exprimován v dopaminergních buňkách sítnice a že jeho exprese ovlivňuje účinky psychoaktivních léků, dává za pravdu této hypotéze.

Abnormality byly také zjištěny u genu *Per3* (Mansour et al., 2006) a *Per1* (Aston et al., 2004). Souvislost mezi hodinovými geny a schizofrenií však stále není jasná. Během genetických studií bylo zapojeno menší množství respondentů (Mansour et al., 2006; Takao et al., 2007) a studie s vyššími počty pacientů nepotvrdily výše zmíněná zjištění, jako například Kishi et al. (Kishi et al., 2009).

4.3 Léčba

Pacienti s pozitivními příznaky se uzdravují lépe než pacienti s negativními příznaky. Nástup negativních symptomů nemusí být na první pohled tak závažný, právě proto může být složitější ho odhalit. Mezi nejčastější a nejběžnější léčbu schizofrenie patří užívání antipsychotik, která fungují na principu blokování nadměrných dopaminových receptorů (Lieberman et al., 2005), v kombinaci s docházením na psychoterapie. V posledních letech

mnoho studií navrhuje místo farmakoterapie využít i chronobiologickou léčbu, jejichž hlavním cílem by byla stabilizace cirkadiálních rytmů u pacientů se schizofrenií.

4.3.1 Světelná terapie

Protože světelná terapie u několika případů dokázala zlepšit stav psychických nemocí, Aichhorn et al. (Aichhorn et al., 2007) jako první provedl studii zaměřující se na efekt terapie jasným světlem a jeho účinek na pacienty se schizofrenií. 10 pacientů dlouhodobě užívajících antipsychotika bylo vystaveno ranní světelné terapii po dobu 4 týdnů. Před, během a po léčbě byla pacientům několikrát změřena míra příznaků schizofrenie pomocí dotazníku PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) (Kay et al., 1987). Celková psychopatologie a pozitivní příznaky u pacientů zůstaly nezměněné, ale došlo ke zlepšení negativních příznaků. Tento objev vyvolal naději budoucího rozvoje světelné terapie u schizofrenních pacientů.

Na základě tohoto zjištění byla provedena studie nová, s cílem podpořit světelnou léčbu negativních příznaků schizofrenie. 20 pacientů bylo po dobu stálé medikace a socioterapie vystaveno světelné terapii v ranních hodinách po dobu 5 dnů. Poté byli 14 dnů pravidelně probouzeni ve stejný čas a na konci léčby bylo zhodnoceno PANSS. Hodnota PANSS byla srovnána se skupinou užívající běžnou medikaci a socioterapii, ale bez léčby světlem. Nebylo zaznamenáno žádné zlepšení u pozitivních, negativních a ani celkové psychopatologie, která byla naopak zhoršená v době kontroly, několik týdnů po ukončení léčby. U jednoho z pacientů byla léčba ukončena z důvodu rozvoje manické epizody. Výsledky této studie nepodporují možnou léčbu světelnou terapií (Roopram et al., 2016).

Limitací těchto dvou studií je hlavně nízký počet pacientů a absence kontrolní skupiny u první studie, proto účinnost světelné terapie není na základě těchto studií objasněna.

5 Závěr

Jednou z příčin vzniku epizody u bipolární poruchy může být disharmonie cirkadiánních rytmů způsobená změnou ročního období, kdy se dny zkracují nebo naopak prodlužují, a tělo pacienta se těmito změnám nedokáže přizpůsobit. Mezi nejčastější projevy bipolární poruchy patří změny nálad a spánkové poruchy, které mohou být následkem omezení SCN produkovat hormony v pravidelných hladinách nebo zpožděním či předběhnutím rytmu spánku a bdění. K nejúčinnějším léčbám patří podávání lithia, jež stabilizuje náladu a je schopné napravovat cirkadiánní rytmy do správného chodu. Některé výzkumy v posledních letech využívaly kombinované léčby s chronobiologickou léčbou ke zlepšení příznaků pomocí spánkové deprivace anebo fototerapie, jež přinesly pozitivní výsledky.

Existuje řada hypotéz vysvětlujících vznik schizofrenie, ta nejvíce související s cirkadiánními rytmy je dopaminová hypotéza. Ta se přiklání ke zvýšené citlivosti dopaminergních receptorů, které vyvolávají příznaky schizofrenie. Dopaminergní receptory se nachází nejvíce v SCN, je tedy možné, že určité poškození SCN je spojeno s nesprávným fungováním rytmu spánku, který v některých případech ani neodpovídá čtyřicetihodinovému cyklu, což platí i pro hladiny melatoninu. Přestože je nesprávná funkce cirkadiánních rytmů zcela jistě spojená se schizofrenií, chronobiologická léčba není natolik prozkoumána a neměla tak signifikantní odezvu jako u bipolární poruchy.

Etiologie těchto poruch není jednoznačná, nejpravděpodobněji se jedná o kombinaci genetických vlivů a faktorů prostředí. Narušení cirkadiánních rytmů vyvolává příznaky psychických poruch, ale komplexní ucelení toho vztahu stále není možné definovat. Největším problémem těchto studií zaměřených na cirkadiánní rytmy a psychické poruchy je obtížná diagnostika pacientů z důvodu variabilních příznaků. Každá skupina ve studii tak může prezentovat jinou škálu příznaků, a proto mohou být výsledky nejednotné. Budoucí studie by se měly více zaměřit na nápravu cirkadiánních rytmů chronobiologickou léčbou, která by mohla zabránit opakujícím se návratům epizod, udržet pacienty déle ve stabilizovaném stavu a stát se prioritní léčbou. Dále by bylo vhodné uvažovat nad tím, do jaké míry může náš životní styl poškodit cirkadiánní rytmy a jak moc se tyto mechanismy podílejí na celkovém spouštění psychických poruch.

6 Literatura

- Afonso, P., Figueira, M. L., & Paiva, T. (2011). Sleep-promoting action of the endogenous melatonin in schizophrenia compared to healthy controls. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *15*(4), 311–315.
- Aichhorn, W., Stelzig-Schoeler, R., Geretsegger, C., Stuppaeck, C., & Kemmler, G. (2007). Bright light therapy for negative symptoms in schizophrenia: A pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(7), 1146.
- Akashi, M., Tsuchiya, Y., Yoshino, T., & Nishida, E. (2002). Control of Intracellular Dynamics of Mammalian Period Proteins by Casein Kinase I ϵ (CKI ϵ) and CKI δ in Cultured Cells. *Molecular and Cellular Biology*, *22*(6), 1693–1703.
- Alda, M. (1997). Bipolar disorder: From families to genes. *Canadian Journal of Psychiatry*, *42*(4), 378–387.
- Annayev, Y., Adar, S., Chiou, Y. Y., Lieb, J. D., Sancar, A., & Ye, R. (2014). Gene model 129 (Gm129) encodes a novel transcriptional repressor that modulates circadian gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, *289*(8), 5013–5024.
- Aston, C., Jiang, L., & Sokolov, B. P. (2004). Microarray analysis of postmortem temporal cortex from patients with schizophrenia. *Journal of Neuroscience Research*, *77*(6), 858–866.
- Auslander, L. A., & Jeste, D. V. (2002). Perceptions of problems and needs for service among middle-aged and elderly outpatients with schizophrenia and related psychotic disorders. *Community Mental Health Journal*, *38*(5), 391–402.
- Bae, K., Jin, X., Maywood, E. S., Hastings, M. H., Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2001). Differential functions of mPer1, mPer2, and mPer3 in the SCN circadian clock. *Neuron*, *30*(2), 525–536.

- BALANCE investigators and collaborators 1; Geddes, R., Goodwin, G. M., Rendell, J., Azorin, J. M., Cipriani, A., Ostacher, M. J., Morriss, R., Alder, N., & Juszczak, E. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)*, *375*(9712), 385–395.
- Bassett, A. S., & Chow, E. W. C. (2008). Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Current Psychiatry Reports*, *10*(2), 148–157.
- Bauer, M., Grof, P., Rasgon, N., Bschor, T., Glenn, T., & Whybrow, P. C. (2006). Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *8*(2), 160–167.
- Baum, A. E., Akula, N., Cabanero, M., Cardona, I., Corona, W., Klemens, B., Schulze, T. G., Cichon, S., Rietschel, M., Nöthen, M. M., Georgi, A., Schumacher, J., Schwarz, M., Abou Jamra, R., Höfels, S., Propping, P., Satagopan, J., Detera-Wadleigh, S. D., Hardy, J., & McMahon, F. J. (2008). A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, *13*(2), 197–207.
- Bebbington, P., & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *30*(6), 279–292.
- Belmaker, R. H. (2004). Bipolar Disorder. *New England Journal of Medicine*, *351*(5), 476–486.
- Benedetti, F., Riccaboni, R., Locatelli, C., Poletti, S., Dallaspezia, S., & Colombo, C. (2014). Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(2), 133–140.
- Berson, D. M., Dunn, F. A., & Takao, M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, *295*(5557), 1070–1073.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Deuticke.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, *1*(3), 195–204.

- Bozek, K., Relógio, A., Kielbasa, S. M., Heine, M., Dame, C., Kramer, A., & Herzog, H. (2009). Regulation of clock-controlled genes in mammals. *PLoS ONE*, 4(3).
- Bradley, A. J., Webb-Mitchell, R., Hazu, A., Slater, N., Middleton, B., Gallagher, P., McAllister-Williams, H., & Anderson, K. N. (2017). Sleep and circadian rhythm disturbance in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 47(9), 1678–1689.
- Bromundt, V., Köster, M., Georgiev-Kill, A., Opwis, K., Wirz-Justice, A., Stoppe, G., & Cajochen, C. (2011). Sleep - Wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 198(4), 269–276.
- Bunger, M. K., Wilsbacher, L. D., Moran, S. M., Clendenin, C., Radcliffe, L. A., Hogenesch, J. B., Simon, M. C., Takahashi, J. S., & Bradfield, C. A. (2000). Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell*, 103(7), 1009–1017.
- Busino, L., Bassermann, F., Maiolica, A., Lee, C., Nolan, P. M., Godinho, S. I. H., Draetta, G. F., & Pagano, M. (2007). SCFFbx13 controls the oscillation of the circadian clock by directing the degradation of cryptochrome proteins. *Science*, 316(5826), 900–904.
- Cadore, R. J. (1978). Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *American Journal of Psychiatry*, 135(4), 463–466.
- Chen, D., Buchanan, G. F., Ding, J. M., Hannibal, J., & Gillette, M. U. (1999). Pituitary adenylyl cyclase-activating peptide: A pivotal modulator of glutamatergic regulation of the suprachiasmatic circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(23), 13468–13473.
- Dunner, D. L., Fleiss, J. L., & Fieve, R. R. (1976). The course of development of mania in patients with recurrent depression. *American Journal of Psychiatry*, 133(8), 905–908.
- Ehlers, C. L., Frank, E., & Kupfer, D. J. (1988). Social Zeitgebers and Biological Rhythms: A Unified Approach to Understanding the Etiology of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 45(10), 948–952.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U. H., & Gottesman, I. I. (2000). Attention, memory, and motor skills as

- childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: The New York high-risk project. *American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1416–1422.
- Federoff, M., & McCarthy, M. J. (2021). Sleep and circadian rhythm disruption is corrected by lithium in a case of bipolar disorder with familial BRCA1 mutation. *Bipolar Disorders*, 23(1), 101–103.
- Federoff, M., McCarthy, M. J., Anand, A., Berrettini, W. H., Bertram, H., Bhattacharjee, A., Calkin, C., Conroy, C., Coryell, W. H., D’Arcangelo, N., DeModena, A., Fisher, C., Feeder, S., Frazier, N., Frye, M. A., Gao, K., Garnham, J., Gershon, E. S., Alliey-Rodriguez, N., ... Kelsoe, J. (2021). Correction of depression-associated circadian rhythm abnormalities is associated with lithium response in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 375(9712), 385–395.
- Fišar, Z. (2009). *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. 2., přepracované a doplněné vydání*. Psyché (Garda).
- Fuller Torrey, E., Rawlings, R., & Yolken, R. H. (2000). The antecedents of psychoses: A case-control study of selected risk factors. *Schizophrenia Research*, 46(1), 17–23.
- Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H. B., Davis, F. C., Wilsbacher, L. D., King, D. P., Takahashi, J. S., & Weitz, C. J. (1998). Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science*, 280(5369), 1564–1569.
- Geoffroy, P. A., Bellivier, F., Scott, J., & Etain, B. (2014). Seasonality and bipolar disorder: A systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 168, 210–223.
- Goldberg, J. F., Harrow, M., & Grossman, L. S. (1995). Course and outcome in bipolar affective disorder: A longitudinal follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 152(3), 379–384.
- Guillaumond, F., Dardente, H., Giguère, V., & Cermakian, N. (2005). Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. *Journal of Biological Rhythms*, 20(5), 391–403.

- Hamada, T., Yamanouchi, S., Watanabe, A., Shibata, S., & Watanabe, S. (1999). Involvement of glutamate release in substance P-induced phase delays of suprachiasmatic neuron activity rhythm in vitro. *Brain Research*, 836(1–2), 190–193.
- Herzog, E. D., Aton, S. J., Numano, R., Sakaki, Y., & Tei, H. (2004). Temporal Precision in the Mammalian Circadian System: A Reliable Clock from Less Reliable Neurons. *Journal of Biological Rhythms*, 19(1), 35–46.
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 295–301.
- Hofmann, K., Martina, G. P., Wiedenmann, G., & Engelmann, W. (1978). Further Evidence for Period Lengthening Effect of Li⁺ on Circadian Rhythms. *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*, 33(3–4), 231–234.
- Hogenesch, J. B., Gu, Y. Z., Jain, S., & Bradfield, C. A. (1998). The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(10), 5474–5479.
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562.
- Hudson, J. I., Lipinski, J. F., Keck, P. E., Aizley, H. G., Lukas, S. E., Rothschild, A. J., Wateraux, C. M., & Kupfer, D. J. (1992). Polysomnographic Characteristics of Young Manic Patients: Comparison with Unipolar Depressed Patients and Normal Control Subjects. *Archives of General Psychiatry*, 49(5), 378–383.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276.
- Kishi, T., Kitajima, T., Ikeda, M., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Okochi, T., Okumura, T., Tsunoka, T., Inada, T., Ozaki, N., & Iwata, N. (2009). Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259(5), 293–297.

- Konopka, R. J., & Benzer, S. (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(9), 2112–2116.
- Kume, K., Zylka, M. J., Sriram, S., Shearman, L. P., Weaver, D. R., Jin, X., Maywood, E. S., Hastings, M. H., & Reppert, S. M. (1999). mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. *Cell*, 98(2), 193–205.
- Látalová, K. (2010). *Bipolární afektivní porucha*. Psyché (Garda).
- Leak, R. K., Card, J. P., & Moore, R. Y. (1999). Suprachiasmatic pacemaker organization analyzed by viral transynaptic transport. *Brain Research*, 819(1–2), 23–32.
- Leak, R. K., & Moore, R. Y. (2001). Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *Journal of Comparative Neurology*, 433(3), 312–334.
- Li, J., Lu, W. Q., Beesley, S., Loudon, A. S. I., & Meng, Q. J. (2012). Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PLoS ONE*, 7(3).
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S. E., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., & Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 353(12), 1209–1223.
- Loudon, J. B., Blackburn, I. M., & Ashworth, C. M. (1977). A study of the symptomatology and course of manic illness using a new scale. *Psychological Medicine*, 7(4), 723–729.

- Malkoff-Schwartz, S., Frank, E., Anderson, B., Sherrill, J. T., Siegel, L., Patterson, D., & Kupfer, D. J. (1998). Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes. A preliminary investigation. *Archives of General Psychiatry*, 55(8), 702–707.
- Mansour, H. A., Wood, J., Logue, T., Chowdari, K. v., Dayal, M., Kupfer, D. J., Monk, T. H., Devlin, B., & Nimgaonkar, V. L. (2006). Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes, Brain and Behavior*, 5(2), 150–157.
- Marangell, L. B., Bauer, M. S., Dennehy, E. B., Wisniewski, S. R., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., Oquendo, M. A., Frank, E., Perlis, R. H., Martinez, J. M., Fagiolini, A., Otto, M. W., Chessick, C. A., Zboyan, H. A., Miyahara, S., Sachs, G., & Thase, M. E. (2006). Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disorders*, 8(5), 566–575.
- Martin, J. L., Jeste, D. v., & Ancoli-Israel, S. (2005). Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects. *Journal of Psychiatric Research*, 39(3), 251–259.
- Michael, A. K., Harvey, S. L., Sammons, P. J., Anderson, A. P., Kopalle, H. M., Banham, A. H., & Partch, C. L. (2014). Cancer/Testis Antigen PASD1 Silences the Circadian Clock. *Molecular Cell*, 58(5), 743–754.
- Mills, J. N., Morgan, R., Minors, D. S., & Waterhouse, J. M. (1977). The free-running circadian rhythms of two schizophrenics. *Chronobiologia*, 4(4), 353–360.
- Moga, M. M., & Moore, R. Y. (1997). Organization of Neural Inputs to the Suprachiasmatic Nucleus in the Rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 389(3), 508–534.
- Moon, J. H., Cho, C. H., Son, G. H., Geum, D., Chung, S., Kim, H., Kang, S. G., Park, Y. M., Yoon, H. K., Kim, L., Jee, H. J., An, H., Kripke, D. F., & Lee, H. J. (2016). Advanced Circadian Phase in Mania and Delayed Circadian Phase in Mixed Mania and Depression Returned to Normal after Treatment of Bipolar Disorder. *EBioMedicine*, 11, 285–295.

- Moore, R. Y., & Lenn, N. J. (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *146*(1), 1–14.
- Morin, L. P., & Blanchard, J. (1995). Organization of the hamster intergeniculate leaflet: Npy and enk projections to the suprachiasmatic nucleus, intergeniculate leaflet and posterior limitans nucleus. *Visual Neuroscience*, *12*(1), 57–67.
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1997). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, *296*, 63.
- Nováková, M., Praško, J., Látalová, K., Sládek, M., & Sumová, A. (2015). The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar Disorders*, *17*(3), 303–314.
- Peng, Z. wen, Chen, X. gang, & Wei, Z. (2007). Cryptochrome1 maybe a candidate gene of schizophrenia. *Medical Hypotheses*, *69*(4), 849–851.
- Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Patel, J. K., Marangell, L. B., Zhang, H., Wisniewski, S. R., Ketter, T. A., Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Gyulai, L., Reilly-Harrington, N. A., Nierenberg, A. A., Sachs, G. S., & Thase, M. E. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: Primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, *163*(2), 217–224.
- Pinho, M., Sehmbi, M., Cudney, L. E., Kauer-Sant’anna, M., Magalhães, P. v., Reinares, M., Bonnín, C. M., Sassi, R. B., Kapczinski, F., Colom, F., Vieta, E., Frey, B. N., & Rosa, A. R. (2016). The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: A large multi-center study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *133*(2), 102–108.
- Preitner, N., Damiola, F., Luis-Lopez-Molina, Zakany, J., Duboule, D., Albrecht, U., & Schibler, U. (2002). The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*, *110*(2), 251–260.
- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, *247*(4945), 975–978.

- Rao, M. L., Gross, G., Strebel, B., Halaris, A., Huber, G., Bräunig, P., & Marler, M. (1994). Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *35*(3), 151–163.
- Reischl, S., Vanselow, K., Westermark, P. O., Thierfelder, N., Maier, B., Herzel, H., & Kramer, A. (2007). β -TrCP1-mediated degradation of PERIOD2 is essential for circadian dynamics. *Journal of Biological Rhythms*, *22*(5), 375–386.
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421–427.
- Ritsner, M., Kurs, R., Ponizovsky, A., & Hadjez, J. (2004). Perceived quality of life in schizophrenia: Relationships to sleep quality. *Quality of Life Research*, *13*(4), 783–791.
- Robillard, R., Naismith, S. L., Rogers, N. L., Scott, E. M., Ip, T. K. C., Hermens, D. F., & Hickie, I. B. (2013). Sleep-Wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: Comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *European Psychiatry*, *28*(7), 412–416.
- Roopram, S. M., Burger, A. M., van Dijk, D. A., Enterman, J., & Haffmans, J. (2016). A pilot study of bright light therapy in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *245*, 317–320.
- Sato, T. K., Panda, S., Miraglia, L. J., Reyes, T. M., Rudic, R. D., McNamara, P., Naik, K. A., Fitzgerald, G. A., Kay, S. A., & Hogenesch, J. B. (2004). A functional genomics strategy reveals rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*, *43*(4), 527–537.
- Schaffer, A., Levitt, A. J., & Boyle, M. (2003). Influence of season and latitude in a community sample of subjects with bipolar disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, *48*(4), 277–280.
- Serretti, A., & Olgiati, P. (2005). Profiles of “manic” symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, *84*(2–3), 159–166.

- Shearman, L. P., Sriram, S., Weaver, D. R., Maywood, E. S., Chaves, I., Zheng, B., Kume, K., Lee, C. C., van der Horst, G. T. J., Hastings, M. H., & Reppert, S. M. (2000). Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*, *288*(5468), 1013–1019.
- Sit, D. K., McGowan, J., Wiltrout, C., Diler, R. S., Dills, J., Luther, J., Yang, A., Ciolino, J. D., Seltman, H., Wisniewski, S. R., Terman, M., & Wisner, K. L. (2018). Adjunctive bright light therapy for bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, *175*(2), 131–139.
- Smolensky, M. H., Hermida, R. C., Reinberg, A., Sackett-Lundeen, L., & Portaluppi, F. (2016). Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiology International*, *33*(8), 1101–1119.
- Takao, T., Tachikawa, H., Kawanishi, Y., Mizukami, K., & Asada, T. (2007). CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: A preliminary study. *European Neuropsychopharmacology*, *17*(4), 273–276.
- Terman, M., & Terman, J. S. (2005). Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: Efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectrums*, *10*(8), 647–663.
- Thresher, R. J., Vitaterna, M. H., Miyamoto, Y., Kazantsev, A., Hsu, D. S., Petit, C., Selby, C. P., Dawut, L., Smithies, O., Takahashi, J. S., & Sancar, A. (1998). Role of mouse cryptochrome blue-light photoreceptor in circadian photoresponses. *Science*, *282*(5393), 1490–1494.
- Ursini, G., Punzi, G., Chen, Q., Marenco, S., Robinson, J. F., Porcelli, A., Hamilton, E. G., Mitjans, M., Maddalena, G., Begemann, M., Seidel, J., Yanamori, H., Jaffe, A. E., Berman, K. F., Egan, M. F., Straub, R. E., Colantuoni, C., Blasi, G., Hashimoto, R., ... Weinberger, D. R. (2018). Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia article. *Nature Medicine*, *24*(6), 792–801.
- Van der Horst, G. T., & Chaves, I. (2006). Circadian Rhythm Genetics. *Encyclopedia of Life Science*.

- Van der Horst, G. T., Muijtjens, M., Kobayashi, K., Takano, R., Kanno, S. I., Takao, M., de Wit, J., Verkerk, A., Eker, A. P. M., van Leenen, D., Buijs, R., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H. J., & Yasui, A. (1999). Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature*, *398*(6728), 627–630.
- Vitaterna, M. H., Selby, C. P., Todo, T., Niwa, H., Thompson, C., Fruechte, E. M., Hitomi, K., Thresher, R. J., Ishikawa, T., Miyazaki, J., Takahashi, J. S., & Sancar, A. (1999). Differential regulation of mammalian period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(21), 12114–12119.
- Welsh, D. K., Imaizumi, T., & Kay, S. A. (2005). Real-time reporting of circadian-regulated gene expression by luciferase imaging in plants and mammalian cells. *Methods in Enzymology*, *393*, 269–288.
- Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M., & Reppert, S. M. (1995). Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, *14*(4), 697–706.
- Wirz-Justice, A., Cajochen, C., & Nussbaum, P. (1997). A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Research*, *73*(1–2), 83–90.
- Wulff, K., Dijk, D. J., Middleton, B., Foster, R. G., & Joyce, E. M. (2012). Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *200*(4), 308–316.
- Wulff, K., Joyce, E., Middleton, B., Dijk, D. J., & Foster, R. G. (2006). The suitability of actigraphy, diary data, and urinary melatonin profiles for quantitative assessment of sleep disturbances in schizophrenia: A case report. *Chronobiology International*, *23*(1–2), 485–495.
- Xu, M. Q., Sun, W. S., Liu, B. X., Feng, G. Y., Yu, L., Yang, L., He, G., Sham, P., Susser, E., St. Clair, D., & He, L. (2009). Prenatal malnutrition and adult Schizophrenia: Further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 568–576.

Yoo, S. H., Yamazaki, S., Lowrey, P. L., Shimomura, K., Ko, C. H., Buhr, E. D., Siepk, S. M., Hong, H. K., Oh, W. J., Yoo, O. J., Menaker, M., & Takahashi, J. S. (2004). PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(15), 5339–5346.

Zisapel, N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British Journal of Pharmacology*, *175*(16), 3190–3199.