

Lithium influence on circadian rhythm assessed by the Composite Scale of Morningness in remitted bipolar patients

Wpływ litu na rytm okołodobowy oceniany za pomocą Skali Ranności u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w okresie remisji

Ewa Dopierała¹, Adrian Chrobak², Anna Tereszko², Janusz Rybakowski^{1,3}

ABSTRACT

Objectives. Biological rhythm disturbances make an etiological factor and a feature of bipolar disorder (BD). Bipolar patients are more likely to represent an evening chronotype. Lithium, which is used in the treatment and prophylaxis of BD, favorably influences biological

rhythms. In this study, we evaluated the lithium therapy effects on circadian rhythm in remitted bipolar patients compared to healthy controls.

Material and methods. Fifty-four remitted BD patients (37 female and 17 male), aged 52 ± 13 years and 54 healthy control subjects (29 female and 25 male) aged 42 ± 14 years were studied. Half of the patients were treated with lithium. We assessed each of the subjects using the Composite Scale of Morningness (CSM).

Results. Bipolar patients taking mood-stabilizing drugs other than lithium – BP Li (–) achieved 29.78 ± 9.81 points in the Composite Scale of Morningness, patients treated with lithium carbonate – BP Li (+) gained 35.67 ± 7.67 and average score of the control group was 35.04 ± 8.40 . The greatest difference was obtained for “the time of best performance” (8th item of CSM), where BP Li (–) indicated significantly later hours during the day compared to BP Li (+) and healthy controls.

Conclusions. The conducted study has many limitations, however, allowed to observe a significant effect of lithium on the circadian rhythm in euthymic bipolar patients. Lithium-treated patients showed more tendency to morningness compared from BP Li (–). Biological rhythm disturbances and worse quality of life are more common in people with an evening chronotype. The effect of lithium on biological rhythms can make a significant element of its mood-stabilizing action in BD.



Received 28.05.2017
Accepted 20.06.2017

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- 2 Zakład Zaburzeń Afektywnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
- 3 Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

KEYWORDS

- bipolar disorder
- circadian rhythm
- Lithium
- Composite Scale of Morningness

SŁOWA KLUCZOWE

- choroba afektywna dwubiegunowa
- rytm okołodobowy
- lit
- Skala Ranności

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Ewa Dopierała
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
email: dopierala.ewa@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel pracy. Zaburzenia rytmów biologicznych stanowią czynnik etiologiczny oraz cechę choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Osoby z ChAD częściej

reprezentują chronotyp wieczorny. Lit, który jest stosowany w leczeniu i profilaktyce ChAD, wpływa korzystnie na regulację rytmów biologicznych. W prezentowanym badaniu oceniono wpływ terapii litem na rytm okołodobowy u pacjentów w remisji ChAD w porównaniu z grupą kontrolną.

Materiał i metody. Badaną grupę stanowiło 54 pacjentów (37 kobiet, 17 mężczyzn) w wieku 52 ± 13 lat z chorobą afektywną dwubiegunową w remisji oraz 54 osoby z grupy kontrolnej (29 kobiet, 25 mężczyzn) w wieku 42 ± 14 lat. Połowa chorych przyjmowała węglan litu. Każda z badanych osób została oceniona za pomocą Skali Ranności (*Composite Scale of Morningness*, CSM).

Wyniki. Pacjenci stosujący leki normotymiczne inne niż lit – ChAD Li (-) uzyskali $29,78 \pm 9,81$ punktów w Skali Ranności, a przyjmujący profilaktycznie węglan litu

– ChAD Li (+) $35,67 \pm 7,67$, podobnie do wyniku uzyskanego w grupie kontrolnej ($35,04 \pm 8,40$ punktów). Największą różnicę uzyskano dla „pory najlepszego samopoczucia” (podpunkt 8. CSM), gdzie ChAD Li (-) wskazywali na znacząco późniejsze godziny w ciągu dnia w porównaniu z ChAD Li (+) oraz osobami zdrowymi.

Wnioski. Przeprowadzone badanie posiada liczne ograniczenia, jednak pozwoliło zaobserwować istotny wpływ stosowania litu na rytm okołodobowy pacjentów z ChAD w eutymii. Osoby leczone litem przejawiały bardziej poranny chronotyp od ChAD Li (-). Zaburzenia rytmów dobowych i gorsza jakość życia występują częściej u osób z chronotypem wieczornym, co może mieć znaczący wpływ na przebieg ChAD. Wpływ litu na rytmy biologiczne może stanowić istotny element jego działania normotymicznego u pacjentów z ChAD.

Introduction

Bipolar disorder (BD) is characterized by pathological changes within mood, activity and circadian rhythm including sleep and wakefulness. Genetic background of the disease predisposes to these changes and it affects the functioning of the internal biological clock (Allison and Harvey 2008).

A depressive episode is manifested by the depressed mood and energy to act, insomnia or hypersomnia as well as early waking up. Sleep disturbances may constitute an etiological or prodromal factor in depression (Perlis *et al.* 1997). In depression no typical circadian temperature fluctuation is observed, it is advanced in time and its amplitude is lower (Avery *et al.* 1982). Cortisol secretion is increased during the day (Watson *et al.* 2004), and melatonin secretion is delayed and weakened (Robillard *et al.* 2013).

Mania is characterized by a significantly increased energy and a decreased need for sleep. Sleep deprivation may induce a manic episode, while mania leads to the reduction of sleep time during the day (Wehr *et al.* 1987; Barbibi *et al.* 1996). Body temperature in the course of a manic episode fluctuates in shorter circadian cycles with a higher amplitude (Avery *et al.* 1982). Cortisol level is increased (Watson *et al.* 2004), melatonin secretion is accelerated and its concentration is considerably increased in the afternoon and in the evening hours (Novakova *et al.* 2014).

Circadian rhythms disturbances can be also observed in the remitted BD patients. Approximately 70% of patients experience sleep disturbances in this period (Harvey 2008). As compared with healthy persons, BD patients sleep longer between the episodes of the disease, their sleep is more often intermittent and less effective, and

the diurnal activity is reduced (Geoffroy *et al.* 2014). Instead of going up, body temperature often falls during the night (Avery *et al.* 1982) and melatonin secretion may be retarded in time and more sensitive to bright light suppression, regardless of the condition of a patient (Nurnberger *et al.* 2000). Cortisol level during the day is higher in the BD population also in euthymia as compared with healthy individuals (Deshauer *et al.* 2003).

BD patients present the so-called evening chronotype more often, which means that they prefer to wake up and eat meals later, they activate gradually, postpone work until later, obtain better results while working in the evening, they go to bed later and this is connected with the rhythms of physiological functions (Fronczyk 2012). It is also being considered whether eveningness may be assumed as a bipolar disease marker (Melo *et al.* 2016). Recently, Jeong *et al.* (2015) observed that the evening chronotype also predisposes to mood fluctuations (the so-called soft bipolarity) in healthy population.

The numerous studies confirm the link between bipolar disorder and circadian rhythms. It is necessary to get a better understanding of these dependences and determine new treatment protocols which combine psychotherapy, chronotherapy and pharmacotherapy (Abreu and Bragança 2015).

Lithium is a mood-stabilizing drug of first choice in the prevention of bipolar disorder relapses. It was observed that apart from mood and drive stabilization, it has also a chronotherapeutic effect on the activity of the suprachiasmatic nuclei — the main internal oscillator (Mason and Bielo 1992). Lithium prolongs the circadian cycle, stabilizes the free-running rhythms, delays the phases of behavioral and physiological rhythms such as sleep-wake rhythm and fluctuation of body temperature (Johnsson *et al.* 1983; Klemfuss and Kripke 1995; Abe *et al.* 2000).

It delays the rhythm of circadian hormone fluctuations, e.g. prolactin, parathyroid hormones, corticosterone, aldosterone (McEachron *et al.* 1987) and modifies the circadian rhythm of melatonin secretion (Kemali *et al.* 1987). Modulation of circadian rhythms by lithium is connected with the inhibition of glycogen synthase kinase 3- β (GSK-3 β) (Iitaka *et al.* 2005) and modification of calcium channels functioning (McCarthy *et al.* 2016). The efficacy of the preventive lithium treatment is connected with polymorphism of biological clock genes (Rybakowski *et al.* 2014).

While presenting the systemic review of literature regarding the chronotype and circadian rhythms in the bipolar disease, Melo *et al.* (2016) observed that so far there has been only one study which analyzed the clinical effect of mood-stabilizers on the circadian rhythms in BD patients. It was the paper published by Benedetti *et al.* (2007), in which they described a greater activity in evening hours and a later morning wake time in BD patients treated with lithium in the course of depressive episode.

The aim of this study was to compare the circadian rhythms (a chronotype) between healthy individuals and remitted BD patients depending on the lithium therapy assessed with the Composite Scale of Morningness, (CSM).

Method

Studied group

The characteristics of the studied group is presented in Table 1.

Patients

The study included 54 patients suffering from bipolar disorder. A half of them were treated with lithium (BD Li (+)) combined with other mood-stabilizers in majority of cases. The remaining patients (BD Li (-)) received 1st generation mood-stabilizers (carbamazepine, valproic

acid) or/and 2nd generation medications (aripiprazole, quetiapine, lamotrigine, olanzapine) (Rybakowski 2007; 2008). Thirty four patients were administered with anti-depressants (escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mianserin, paroxetine, sertraline, trazodone, venlafaxine). Serum lithium concentration in patients ranged between 0.5 and 0.8 mmol/l. The length of the disease period in BD Li (+) an BD Li (-) was not statistically significantly different. Twenty four patients were diagnosed with the bipolar affective disorder type 1 (mean age 45 \pm 12 years) and thirty patients — with type 2 (mean age 58 \pm 11 years). Nine patients in the first group and 18 in the second received lithium.

The patients were recruited at the Clinic of Adult Psychiatry of the University of Medical Sciences in Poznań, Poland and at the Section of Affective Disorders of the Department of Psychiatry of the Jagiellonian University in Kraków, Poland. All the patients were assessed by at least two psychiatrists who applied the criteria of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10 as well as the classification of mental disorders of the American Psychiatric Association DSM-IV with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCIND-I) (First *et al.* 1996). The evaluation of biological rhythms with the Composite Scale of Morningness was carried out in the period of remission. The remission criterion was assumed to be \leq 7 points on the Hamilton Depression Rating Scale and the Young Mania Rating Scale.

Control group

The control group consisted of 54 persons presenting no mental or neurological disorders who did not have 1st -degree relatives diagnosed with mental disorders.

(Composite Scale of Morningness, CSM)

The *Composite Scale of Morningness* is a self-descriptive method to assess the chronotype and it is used for a quick, synthetic evaluation of circadian rhythms. It was described by Smith *et al.* (1989). It included 9 questions

Table 1 Characteristics of the studied group

	BD (total)	BD Li (+)	BD Li (-)	Control group
N valid	54	27	27	54
Women	37 (69%)	17 (63%)	20 (74%)	29 (54%)
Men	17 (31%)	10 (37%)	7 (26%)	25 (46%)
Age (years)	52 \pm 13	55 \pm 13	49 \pm 12	42 \pm 14
BD I	24 (44%)	9 (33%)	15 (56%)	0
BD II	30 (56%)	18 (67%)	12 (44%)	0
Disease duration (years)	17 \pm 10	16 \pm 10	18 \pm 9	0

BD Li (+) – bipolar patients treated with lithium carbonate preventively

BD Li (-) – bipolar patients receiving mood-stabilizers other than lithium

taken from the Morningness – Eveningness Questionnaire (MEQ) as well as 4 questions from the Diurnal Type Scale (DTS) which require single-choice answers. A general score result ranges between 13 (extreme eveningness) and 55 (extreme morningness). The cut-off scores were assumed at the level of 10th and 90th percentile; the chronotype is assessed as: evening type (the score of ≤ 22), intermediary (the score between 23 and 43) and morning type (the score of ≥ 44.19).

The assessment takes the following into consideration: 1 – time of waking up; 2 – time of falling asleep; 3 – easiness to wake up in normal circumstances; 4 – “consciousness” after waking up in the morning; 5 – tiredness after waking up in the morning; 6 – physical exercise in the morning; 7 – times of evening fatigue; 8 – the time of best performance; 9 – “morningness” versus “eveningness”; 10 – preferred waking time; 11 – the obligation to wake up at 6.00 a.m.; 12 – the time needed to “pull oneself together”; 13 – morning and evening activity. The results can be assessed in sub-scales of the Morning Affect (questions 3–6, 11, 12) and Circadian Preferences (1, 2, 7–10, 13).

The Polish version of the CSM was developed and prepared for validation by Konrad Jankowski of the Warsaw University who compared the results obtained in the Composite Scale of Morningness with the time of mid-sleep on free days (MSF) in 952 citizens of the area of Warsaw and Mielec (Jankowski 2015).

Statistical evaluation

The calculations were carried out with the Statistica 10 software (StatSoft Poland). Statistical significance was

assumed at $p < 0.05$. The results of the Composite Scale of Morningness obtained from BD patients depending on the lithium therapy, other mood-stabilizers and antidepressants therapies or control group were compared with the Mann-Whitney test.

The study was approved by the Bioethical Committee of the University of Medical Sciences in Poznań, approval No. 778/15. Each tested person expressed a written consent to participate.

Results

The values obtained in the CSM questionnaires in remitted BD patients who received and who did not receive lithium and in healthy individuals are presented in Table 2.

While comparing the whole BD group with the control group, there was a statistically significant difference for items 6 and 8. The patients found it more difficult to perform physical exercise in the morning hours and experienced the time of best performance later than healthy individuals.

While comparing the BD patients treated and not treated with lithium it was observed that the BD Li (–) group obtained a significantly lower total score in the Composite Scale of Morningness as compared with the BD Li (+) group and the control group: the BD Li (–) patients score was 29.78 ± 9.81 and the BD Li (+) was 35.67 ± 7.67 , similarly to the result obtained by the healthy persons (the score of 35.04 ± 8.40). The greatest difference was obtained for the item No. 8 of the CSM (re. the time of

Table 2 Comparison of the results obtained in the Composite Scale of Morningness (CSM) by remitted bipolar patients – BD (total), divided into the patients treated with lithium – BD Li (+) and patients not treated with lithium – BD Li (–) and by the control group. The Mann-Whitney test was performed. Mean standard deviations are presented

CSM – items	BD (total)	BD Li (+)	BD Li (–)	Control group
1. The time of waking up	2.57 ± 1.09	2.96 ± 0.98 *	2.19 ± 1.08 * ^^	3.00 ± 0.99 ^^
2. The time of falling asleep	3.06 ± 0.92	3.30 ± 0.67 * x	2.81 ± 1.08 *	2.81 ± 0.89 x
3. Easiness to wake up	2.44 ± 1.02	2.67 ± 0.92	2.22 ± 1.09	2.57 ± 0.92
4. “Consciousness” after waking up in the morning	2.63 ± 0.94	2.81 ± 0.83	2.44 ± 1.01	2.63 ± 0.85
5. Tiredness after waking up in the morning	2.46 ± 0.84	2.56 ± 0.58	2.37 ± 1.04	2.67 ± 0.70
6. Physical exercise in the morning	2.26 ± 0.91 •	2.19 ± 0.68 x	2.33 ± 1.11	2.70 ± 1.09 x •
7. The time of evening fatigue	3.04 ± 0.99	3.26 ± 0.86	2.81 ± 1.08	2.98 ± 0.81
8. The time of best performance during the day	2.39 ± 1.02 •	2.81 ± 0.92 **	1.96 ± 0.94 ** ^^ ^	2.80 ± 1.00 ^^ ^ •
9. “Morningness” versus “eveningness”	2.39 ± 1.04	2.67 ± 0.96	2.11 ± 1.05	2.43 ± 0.92
10. Preferred waking time	2.22 ± 1.04	2.37 ± 0.88	2.07 ± 1.17	2.50 ± 0.77
11. The obligation to wake up at: 6:00 a.m.	2.20 ± 1.09	2.44 ± 1.01	1.96 ± 1.13 ^	2.52 ± 0.95 ^
12. The time needed to “pull oneself together”	2.67 ± 1.05	3.11 ± 0.80 **	2.22 ± 1.09 ** ^	2.78 ± 1.08 ^
13. Morning and evening activity	2.31 ± 1.10	2.52 ± 1.05	2.11 ± 1.12 ^	2.65 ± 0.97 ^
TOTAL	32.72 ± 9.22	35.67 ± 7.67 *	29.78 ± 9.81 * ^	35.04 ± 8.40 ^

Difference between BD (total) and the control group: • $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Difference between the BD Li (+) and BD Li (–): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Difference between the BD Li (+) and the control group: x $p < 0.05$, xx $p < 0.01$, xxx $p < 0.001$.

Difference between the BD Li (–) and the control group: ^ $p < 0.05$, ^^ $p < 0.01$, ^^ $p < 0.001$.

the best performance). The BD Li (-) patients revealed significantly later hours in the day as compared with BD Li (+) and healthy individuals.

There were statistically significant differences between the BD Li (+) and the BD Li (-) for items Nos 1, 2, 8, 12 and the total score of all items. The patients who received lithium preferred earlier hours of waking up and falling asleep in the evening, a shorter time of "pulling themselves together after waking", and a better performance in earlier hours than the BD Li (-).

While comparing the results of the BD Li (+) group with the controls, there were statistically significant differences for items Nos 2 and 6. The patients in the BD Li (+) group revealed greater problems with morning exercises with a simultaneous preferred earlier time of falling asleep in the evening.

While comparing the results of the BD Li (-) group with the healthy individuals, there were statistically significant differences for items Nos 1, 8, 11, 12, 13 and the total score. The patients preferred later waking hours with a simultaneous longer time needed to "pull oneself together" after waking, they reported poorer performance when needed to get up at 6 a.m., better performance and higher activity in later hours than the controls.

The BD type I patients obtained 30.12 ± 9.30 score in the Composite Scale of Morningness, while for the BD type II, the mean score was 34.80 ± 8.75 , which was statistically different ($p = 0.04$). Within each of these sub-groups, the persons who received lithium obtained a higher CSM score as compared with the persons who received other mood-stabilizers, for BD I 32.44 ± 9.98 vs 28.73 ± 8.93 , respectively, and for BD II 37.28 ± 5.91 vs 31.08 ± 11.08 .

Furthermore, the effect of mood-stabilizers other than lithium and antidepressants on the scores in CSM underwent statistical analysis in the studied group of patients. A few statistically significant differences were obtained which are presented in Table 3.

The patients treated with lamotrigine defined themselves more as "morning" persons (item No. 9). Patients receiving olanzapine observed significantly greater difficulties while waking up in the morning, they preferred later time to get up and felt worse when required to get up at 6 a.m. (statistically significantly lower values were obtained for items Nos 3, 10 and 11.). For patients treated with aripiprazole, a lower mean total score was obtained as well as lower values for items Nos 1, 8 and 9, which suggests a more evening chronotype, preference of later hours to get up, the best performance in the afternoon or evening and a greater tendency to classify themselves as "evening" persons. The patients treated with paroxetine revealed greater difficulties while getting up in the morning (item No. 3).

The results obtained by women and men in individual groups did not differ statistically.

Discussion

Our study is the first to present, in clinical conditions, the "regulating" effect of the lithium therapy on the circadian rhythm in patients suffering from bipolar disorder, which was measured by means of the CSM. Circadian preferences differed significantly between the BD patients treated with lithium and patients receiving other mood-stabilizers. Healthy individuals together with those who received lithium obtained almost the same mean CSM score, and for patients who did not receive lithium it was significantly lower, which revealed a more evening chronotype. The greatest statistical significance was observed in the assessment of the time of best performance during the day, where the BD Li (-) group indicated considerably later hours of the day than those in the BD (+) and control groups. The mean age of the patients treated and not treated with lithium did not show any statistically significant difference, therefore this factor cannot substantiate the difference in circadian preferences.

The remitted BD patients experience biological rhythms disturbances more frequently as compared with healthy individuals, which was observed on the same group of patients with the use of the *Biological Rhythms Interview of*

Table 3 The results obtained in the Composite Scale of Morningness (CSM) which reveal statistically significant differences depending on the therapies with mood-stabilizers other than lithium and antidepressant drugs

CSM	Pharmacotherapy		p
	lamotrigine (+) n = 10	lamotrigine (-) n = 44	
9.	3.00 ± 1.25	2.25 ± 0.94	0.05
	olanzapine (+) n = 7	olanzapine (-) n = 47	
3.	1.71 ± 0.76	2.55 ± 1.02	0.04
10.	1.43 ± 0.79	2.34 ± 1.03	0.03
11.	1.43 ± 0.79	2.32 ± 1.09	0.05
	aripiprazole (+) n = 5	aripiprazole (-) n = 49	
1.	1.6 ± 0.89	2.67 ± 1.07	0.05
8.	1.4 ± 0.55	2.49 ± 1	0.02
9.	1.4 ± 0.89	2.49 ± 1	0.03
Total	24.4 ± 8.96	33.57 ± 8.9	0.04
	paroxetine (+) n = 5	paroxetine (-) n = 49	
3.	1.4 ± 0.55	2.55 ± 1.00	0.02

The Mann-Whitney test was used. The mean standard variations and p values were given.

(+) – refers the group of patients who receive the particular medication

(-) – refers the group of patients who are not treated with the particular medication

n – number of patients

the Assessment in Neuropsychiatric (BRIAN) and the multi-dimensional *Sleep-Wake Pattern Assessment Questionnaire (SWPAQ)* (Dopierala *et al.* 2016).

Brambilla *et al.* (2012) assessed the effect of chronotype and the lithium therapy on sleep in remitted BD patients. The patients with a morning chronotype revealed a less disturbed sleep rhythm and more adequate sleep quality. The persons treated with lithium presented fewer sleep disturbances, better adequacy of sleep quality as well as a general improvement of sleep quality. These results may suggest that lithium — apart from its mood stabilizing properties — also regulates the chronobiological parameters which are directly linked with the pathogenesis of mood disorders.

A few studies observed a connection between chronotype, functioning and sleep of euthymic BD patients. Ng *et al.* (2015) described the association between eveningness and sleep disturbances, unhealthy eating habits, a poorer life quality, disturbed interpersonal relations and a more disturbed cognitive and behavioral functioning.

There are studies which compare the circadian preferences of patients suffering from BD I and BD II. Beak *et al.* (2016) described a greater prevalence of evening chronotype among BD II patients as compared with euthymic BD I; while Chung *et al.* (2012) also proved that there is a greater tendency to eveningness in patients with the second type of this disorder. In our study, the results proved the opposite. The BD II patients presented a more morning chronotype. It is probably connected with the fact that the majority of BD II patients in the studied group received lithium and the age in this sub-group was significantly higher — older persons have the tendency to wake in the morning and fall asleep in the evening earlier (Carrier *et al.* 1997).

Exposure to bright light is frequently conditioned by social factors, e.g. working hours, which renders it impossible to choose the preferred time of sleep. Persons with the evening chronotype experience a chronic sleep deprivation more often, they are drowsy during the day and their weekly sleep schedule is irregular (Taillard *et al.* 1999). The incommensurability between the functioning of the endogenous circadian system and the sleep-wake cycle plays a key role in functioning of patients presenting mental disorders, can be one of the factors which release

an episode of a disease and is linked with polymorphism of the biological clock genes (Lamont *et al.* 2007).

A regular lithium therapy affect the functioning of the molecular biological clock, delays the wake-sleep rhythm phase and the peak of the circadian cycle of body temperature, prolongs and stabilizes the free-running rhythms (Moreira and Goeffroy 2016). So far, probably only one study has been described which assessed the clinical effect of lithium on circadian rhythms of BD patients (Melo *et al.* 2016). At present, a randomized double-blind *Oxford Lithium Trial (OxLith)* it taking place which studies the early clinical, neurocognitive and biological effects of the lithium therapy. The assessed factors include the following: sleep and activity by means of actigraphy, clock genes expression, cortisol and melatonin concentrations (Saunders *et al.* 2016).

The study carried out at our center is not free of various limitations. Alongside with lithium, the patients received also other mood-stabilizers or antidepressants. The patients treated with lamotrigine defined themselves as more “morning” types, while those who used olanzapine, aripiprazole and/or paroxetine reported a worse functioning in earlier hours of the day. The patients suffering from bipolar disorder were on average 10 years older than controls. Activity and sleep of the studies individuals were not verified by means of actigraphy, however, it should be taken into consideration that a recent study revealed a high correlation between the results of actigraphic tests and the results obtained with the Composite Scale of Morningness (Boudebesse *et al.* 2014).

To conclude and allow for all the limitations, the present paper shows that the lithium therapy has a significant effect on circadian preferences of the remitted BD patients tested in our study. The persons treated with lithium revealed a more morning chronotype and their results obtained in the Composite Scale of Morningness differed from those obtained in the BD Li (–) more than in the control group. Circadian rhythms disturbances, including sleep disturbances and the evening chronotype are linked with a poorer life quality and constitute significant factors which detriment the course of BD. The effect of lithium on the biological rhythms may constitute a considerable element of its mood-stabilizing activity in BD patients. ■

Wstęp

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) charakteryzuje się patologicznymi zmianami w zakresie nastroju, aktywności oraz rytmów dobowych, w tym snu i czuwania. Predysponuje do tego podłoże genetyczne choroby,

które wpływa na funkcjonowanie wewnętrznego zegara biologicznego (Allison i Harvey 2008).

W epizodzie depresji występuje obniżenie nastroju i energii do działania, bezsenność lub nadmierna senność oraz wczesne budzenie. Zaburzenia snu mogą stanowić czynnik etiologiczny lub prodromalny depresji (Perlis

i wsp. 1997). W depresji nie obserwuje się typowej dobowej fluktuacji temperatury ciała, jest ona przesunięta do przodu w czasie i posiada mniejszą amplitudę (Avery i wsp. 1982). Wydzielanie kortyzolu jest zwiększone w ciągu doby (Watson i wsp. 2004), a wydzielanie melatoniny opóźnione i osłabione (Robillard i wsp. 2013). Mania charakteryzuje się znaczną wyższą energią i obniżeniem zapotrzebowania na sen. Deprywacja snu może wywołać epizod maniackalny, natomiast mania prowadzi do redukcji czasu snu w ciągu doby (Wehr i wsp. 1987; Barbibi i wsp. 1996). Temperatura ciała w trakcie epizodu manii fluktuuje w krótszych cyklach dobowych i z większą amplitudą (Avery i wsp. 1982). Poziom kortyzolu jest podwyższony (Watson i wsp. 2004), wydzielanie melatoniny przyspieszone w czasie, a jej stężenie jest znacznie podwyższone po południu i w godzinach wieczornych (Novakova i wsp. 2014).

Zaburzenia rytmów dobowych obserwowane są również u pacjentów z ChAD w okresie remisji. Około 70% pacjentów doświadcza wówczas zaburzeń snu (Harvey 2008). W porównaniu z osobami zdrowymi, pacjenci z ChAD pomiędzy epizodami choroby śpią dłużej, ich sen jest częściej przerywany i mniej efektywny, a dzienna aktywność obniżona (Geoffroy i wsp. 2014). Temperatura ciała w nocy często zamiast spadać, wzrasta (Avery i wsp. 1982), a wydzielanie melatoniny może być opóźnione w czasie i bardziej wrażliwe na supresję jasnym światłem niezależnie od stanu chorego (Nurnberger i wsp. 2000). Poziom kortyzolu w ciągu doby jest wyższy w populacji z ChAD, również w eutyimii, w porównaniu z osobami zdrowymi (Deshauer i wsp. 2003).

Pacjenci z ChAD częściej prezentują tak zwany chronotyp wieczorny, co oznacza preferowanie późniejszych godzin wstawania, spożywania posiłków, stopniową aktywizację, odkładanie pracy na godziny późniejsze, osiąganie lepszych wyników w pracy wieczorem, późniejsze pory kładzenia się spać i jest to związane z rytмами funkcji fizjologicznych (Fronczyk 2012). Rozważa się nawet, czy wieczorność (*eveningness*) może być uznana za marker choroby afektywnej dwubiegunowej (Melo i wsp. 2016). Ostatnio Jeong i wsp. (2015) wykazali, że chronotyp wieczorny predysponuje również do wahań nastroju (tzw. *soft bipolarity*) wśród osób zdrowych.

Istnieje wiele badań potwierdzających związek pomiędzy chorobą afektywną dwubiegunową i rytмами dobowymi. W przyszłości konieczne jest lepsze zrozumienie tych zależności i ustalenie nowych protokołów leczenia, łączących psychoterapię, chronoterapię i farmakoterapię (Abreu i Bragança 2015).

Lit jest lekiem normotymicznym pierwszego wyboru w profilaktyce nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej. Wykazano, że poza stabilizacją nastroju i napędu wywiera efekt chronoterapeutyczny wpływając na aktywność podwzgórzowych jąder nadskrzyżowaniowych – głównego oscylatora wewnętrznego (Mason i Bielo 1992). Lit wydłuża cykl dobowy, stabilizuje rytmy

wolno biegnące, opóźnia fazy rytmów behawioralnych i fizjologicznych, takich jak sen-czuwanie i fluktuacja temperatury ciała (Johnsson i wsp. 1983; Klemfuss i Kripke 1995; Abe i wsp. 2000). Opóźnia rytm dobowych wahań hormonów, między innymi prolaktyny, hormonów przytarczyc, kortykosteronu, aldosteronu (McEachron i wsp. 1982) oraz modyfikuje rytm okołodobowy wydzielania melatoniny (Kemali i wsp. 1987). Modulacja rytmów dobowych przez lit ma związek z inhibicją kinazy syntazy glikogenu-3 β (GSK-3 β) (Iitaka i wsp. 2005) oraz modyfikacją funkcjonowania kanałów wapniowych (McCarthy i wsp. 2016). Skuteczność profilaktycznego leczenia litem jest związana z polimorfizmem genów zegara biologicznego (Rybakowski i wsp. 2014).

Melo i wsp. (2016), dokonując systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego chronotypu i rytmów okołodobowych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, stwierdzili, że do tej pory przeprowadzono tylko jedno badanie analizujące kliniczny wpływ leków normotymicznych na rytmy dobowe u pacjentów z ChAD. Była to praca Benedettiego i wsp. (2007), w której opisano większą aktywność w godzinach wieczornych i późniejsze poranne budzenie się pacjentów z ChAD leczonych litem w czasie epizodu depresji.

Celem niniejszego badania było porównanie rytmów okołodobowych (chronotypu) pomiędzy osobami zdrowymi oraz pacjentami z ChAD w remisji w zależności od terapii litem, mierzonych za pomocą Skali Ranności (*Composite Scale of Morningness*, CSM).

Metodyka badań

Osoby badane

Charakterystykę grupy badanych osób przedstawiono w Tabeli 1.

Pacjenci

W badaniu wzięło udział 54 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Połowa z nich otrzymywała węglan litu (ChAD Li (+)), w większości przypadków w połączeniu z innymi lekami normotymicznymi. Pozostali chorzy (ChAD Li (-)) przyjmowali leki normotymiczne i generacji (karbamazepina, kwas walproinowy) lub/i II generacji (aripiprazol, kwetiapina, lamotrygina, olanzapina) (Rybakowski 2007; 2008). Trzydziestu czterech chorych otrzymywało leki przeciwdepresyjne (escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, mianseryna, paroksetyna, sertralina, trazodon, wenlafaksyn). Stężenie litu w surowicy krwi pacjentów i zawierało się w przedziale pomiędzy 0,5 a 0,8 mmol/l. Długość trwania choroby ChAD Li (+) i ChAD Li (-) nie różniła się istotnie statystycznie. U dwudziestu czterech pacjentów rozpoznano zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I (średnia

Tabela 1 Charakterystyka badanej grupy

	ChAD (całość)	ChAD Li (+)	ChAD Li (-)	Grupa kontrolna
N ważnych	54	27	27	54
Kobiety	37 (69%)	17 (63%)	20 (74%)	29 (54%)
Mężczyźni	17 (31%)	10 (37%)	7 (26%)	25 (46%)
Wiek (lata)	52 ± 13	55 ± 13	49 ± 12	42 ± 14
ChAD I	24 (44%)	9 (33%)	15 (56%)	0
ChAD II	30 (56%)	18 (67%)	12 (44%)	0
Czas trwania choroby (lata)	17 ± 10	16 ± 10	18 ± 9	0

ChAD Li (+) – pacjenci z ChAD leczeni profilaktycznie węglanem litu

ChAD Li (-) – pacjenci z ChAD przyjmujący leki normotymiczne inne niż lit

wieku 45 ± 12 lat), a u 30 typu II (średnia wieku 58 ± 11 lat). W pierwszej grupie lit otrzymywało 9 osób, a w drugiej 18 osób.

Pacjenci zostali włączeni do badania w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Zakładzie Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Wszystkich pacjentów oceniało co najmniej 2 psychiatrów za pomocą kryteriów Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów zdrowotnych ICD-10 oraz klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-IV za pomocą Ustrukturalizowanego Wywiadu Klinicznego do Badania Zaburzeń z Osi I DSM-IV (SCID-I) (First i wsp. 1996). Ocena rytmów biologicznych przy użyciu Skali Ranności była przeprowadzana w czasie remisji choroby. Za kryterium remisji przyjęto ≤ 7 punktów w Skali Depresji Hamiltona i Skali Manii Younga.

Grupa kontrolna

Do grupy kontrolnej włączono 54 osoby, które nie chorowały ani psychicznie, ani neurologicznie oraz nie posiadały krewnych pierwszego stopnia z zaburzeniami psychicznymi.

Skala Ranności (Composite Scale of Morningness, CSM)

Skala Ranności jest samoopisową metodą oceny chronotypu, która może służyć do szybkiej, syntetycznej ewaluacji rytmiki okołodobowej. Została opisana przez Smitha i wsp. (1989). Zawiera dziewięć pytań zaczerpniętych z Kwestionariusza Ranności-Wieczorności (*Morningness – Eveningness Questionnaire*, MEQ) oraz cztery pytania ze Skali Typu Dobowego (*Diurnal Type Scale*, DTS), na które udzielane są odpowiedzi jednokrotnego wyboru. Wynik ogólny mieści się w przedziale od 13 (skrajna wieczorność) do 55 punktów (skrajna poranność). Punkty odcięcia przyjęto na poziomach 10. i 90. percentyla – chronotyp można ocenić jako: wieczorny (≤ 22 punktów), pośredni (wynik pomiędzy 23 a 43 punktami) i poranny ($\geq 44,19$ punktów). Ocena dotyczy: 1 – pory budzenia się, 2 – pory zasypiania, 3 – łatwości budzenia się w normalnych okolicznościach, 4 – „przytomności” po porannym przebudzeniu,

5 – zmęczenia po porannym przebudzeniu, 6 – porannego wysiłku fizycznego, 7 – pory wieczornego zmęczenia, 8 – pory najlepszego samopoczucia w ciągu dnia, 9 – „poranności” kontra „wieczorności”, 10 – preferowanego czasu wstawania, 11 – konieczności wstawania o godzinie 6. rano, 12 – czasu potrzebnego do „dojścia do siebie” po przebudzeniu, 13 – aktywności porannej i wieczornej. Wyniki można oceniać w podskalach Porannego Afektu (pytania 3–6, 11, 12) oraz Preferencji okołodobowych (1, 2, 7–10, 13).

Polska wersja CSM została opracowana i poddana walidacji przez Konrada Jankowskiego z Uniwersytetu Warszawskiego, który porównał wyniki uzyskane w Skali Ranności z czasem punktu środka snu w dni wolne (*mid-sleep on free days*, MSF) u 952 mieszkańców okolic Warszawy i Mielca (Jankowski 2015).

Ocena statystyczna

Obliczenia przeprowadzono za pomocą programu Statistica 10 (StatSoft Poland). Istotność statystyczną ustalono dla $p < 0,05$. Za pomocą testu Manna-Whitneya porównano wyniki Skali Ranności uzyskane u pacjentów z ChAD, w zależności od terapii litem, innymi lekami normotymicznymi i przeciwdepresyjnymi, oraz w grupie kontrolnej.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu nr 778/15. Każda z badanych osób wyraziła pisemną zgodę na udział w badaniu.

Wyniki

Wartości uzyskane w kwestionariuszach CSM u pacjentów w remisji ChAD, otrzymujących lit i nieotrzymujących litu oraz osób zdrowych przedstawiono w Tabeli 2. Porównując całą grupę osób z ChAD z grupą kontrolną uzyskano różnicę statystyczną dla podpunktów 6. i 8. Pacjenci mieli więcej trudności w wykonaniu wysiłku fizycznego w godzinach porannych i lepsze samopoczucie w późniejszych godzinach niż osoby zdrowe.

Porównując osoby z ChAD z podziałem na leczone i nieleczone litem, wykazano, że grupa ChAD Li (-) uzyskała

Tabela 2 Porównanie wyników uzyskanych w Skali Ranności (CSM) przez pacjentów w remisji choroby afektywnej dwubiegunowej – ChAD (całość), z podziałem na pacjentów przyjmujących – ChAD Li (+) i nieprzyjmujących litu – ChAD Li (-), oraz w grupie kontrolnej

CSM – podpunkty	ChAD (całość)	ChAD Li (+)	ChAD Li (-)	Grupa kontrolna
1. Pora budzenia się	2.57 ± 1.09	2.96 ± 0.98 *	2.19 ± 1.08 * ^^	3.00 ± 0.99 ^^
2. Pora chodzenia spać	3.06 ± 0.92	3.30 ± 0.67 * ×	2.81 ± 1.08 *	2.81 ± 0.89 ×
3. Łatwość porannego budzenia się	2.44 ± 1.02	2.67 ± 0.92	2.22 ± 1.09	2.57 ± 0.92
4. „Przytomność” po porannym przebudzeniu	2.63 ± 0.94	2.81 ± 0.83	2.44 ± 1.01	2.63 ± 0.85
5. Zmęczenie po porannym przebudzeniu	2.46 ± 0.84	2.56 ± 0.58	2.37 ± 1.04	2.67 ± 0.70
6. Poranny wysiłek fizyczny	2.26 ± 0.91 •	2.19 ± 0.68 ×	2.33 ± 1.11	2.70 ± 1.09 × •
7. Pora wieczornego zmęczenia	3.04 ± 0.99	3.26 ± 0.86	2.81 ± 1.08	2.98 ± 0.81
8. Pora najlepszego samopoczucia w ciągu dnia	2.39 ± 1.02 •	2.81 ± 0.92 **	1.96 ± 0.94 ** ^^^	2.80 ± 1.00 ^^^ •
9. „Poranność” kontra „wieczorność”	2.39 ± 1.04	2.67 ± 0.96	2.11 ± 1.05	2.43 ± 0.92
10. Preferowany czas wstawania	2.22 ± 1.04	2.37 ± 0.88	2.07 ± 1.17	2.50 ± 0.77
11. Konieczność wstawania o godz. 6:00	2.20 ± 1.09	2.44 ± 1.01	1.96 ± 1.13 ^	2.52 ± 0.95 ^
12. Czas potrzebny do „dojścia do siebie” po przebudzeniu	2.67 ± 1.05	3.11 ± 0.80 **	2.22 ± 1.09 ** ^	2.78 ± 1.08 ^
13. Aktywność poranna i wieczorna	2.31 ± 1.10	2.52 ± 1.05	2.11 ± 1.12 ^	2.65 ± 0.97 ^
SUMA	32.72 ± 9.22	35.67 ± 7.67 *	29.78 ± 9.81 * ^	35.04 ± 8.40 ^

Przeprowadzono test Manna-Whitneya. Podano średnie i odchylenia standardowe.

Różnica pomiędzy ChAD (całość) i grupą kontrolną: • $p < 0,05$, •• $p < 0,01$, ••• $p < 0,001$.

Różnica pomiędzy ChAD Li (+) i ChAD Li (-): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Różnica pomiędzy ChAD Li (+) i grupą kontrolną: × $p < 0,05$, ×× $p < 0,01$, ××× $p < 0,001$.

Różnica pomiędzy ChAD Li (-) i grupą kontrolną: ^ $p < 0,05$, ^^ $p < 0,01$, ^^^ $p < 0,001$.

istotnie niższą sumę punktów w Skali Ranności w stosunku do ChAD Li (+) i grupy kontrolnej – pacjenci ChAD Li (-) uzyskali 29,78 ± 9,81 punktów, a ChAD Li (+) 35,67 ± 7,67, podobnie do wyniku uzyskanego wśród osób zdrowych (35,04 ± 8,40 punktów). Największą różnicę uzyskano dla podpunktu 8. CSM (dotyczy pory najlepszego samopoczucia) – ChAD Li (-) wskazywali na znacząco późniejsze godziny w ciągu dnia w porównaniu z ChAD Li (+) oraz osobami zdrowymi.

Pomiędzy ChAD Li (+) i ChAD Li (-) wykazano różnice istotne statystycznie dla podpunktów: 1., 2., 8., 12. i sumy punktów. Chorzy przyjmujący lit preferowali wcześniejsze godziny budzenia się i wieczornego zasypiania, krótszy czas potrzebny do „dojścia do siebie po przebudzeniu”, lepsze samopoczucie w godzinach wcześniejszych niż ChAD Li (-).

Zestawiając wyniki grupy ChAD Li (+) z uzyskanymi w grupie kontrolnej obserwowano istotne różnice dla pytań: 2. i 6. Pacjenci z grupy ChAD Li (+) wykazywali większe problemy z wysiłkiem porannym, przy jednocześnie preferowanym wcześniejszym czasie wieczornego zasypiania.

Porównując ChAD Li (-) z osobami zdrowymi, wykazano różnice statystyczne dla podpunktów: 1., 8., 11., 12., 13. oraz sumy. Chorzy preferowali późniejsze godziny budzenia się, przy jednocześnie dłuższym czasie potrzebnym do „dojścia do siebie” po przebudzeniu, zgłaszali gorsze samopoczucie w przypadku konieczności wstawania o godzinie 6 rano, lepsze samopoczucie i większą aktywność w godzinach późniejszych niż grupa kontrolna.

Pacjenci z ChAD typu I uzyskali 30,13 ± 9,30 punktów w Skali Ranności, a z ChAD typu II osiągnęli średni wynik 34,80 ± 8,75, co różniło się statystycznie ($p = 0,04$). W obrębie każdej z tych podgrup osoby otrzymujące lit miały wyższą sumę CSM w porównaniu z osobami otrzymującymi inne leki normotymiczne, dla CHAD I odpowiednio 32,44 ± 9,98 vs 28,73 ± 8,93, a dla CHAD II 37,28 ± 5,91 vs 31,08 ± 11,08.

Poddano również analizie statystycznej wpływ stosowania leków normotymicznych innych niż lit oraz przeciwdepresyjnych na wyniki uzyskane w CSM w badanej grupie pacjentów. Uzyskano kilka istotnych statystycznie różnic, które przedstawiono w Tabeli 3.

Pacjenci leczeni lamotryginą oceniali siebie bardziej jako osoby „poranne” (podpunkt 9.). Chorzy przyjmujący olanzapinę wskazywali istotnie większe trudności podczas porannego budzenia się, preferowanie późniejszego czasu wstawania oraz gorsze samopoczucie w przypadku konieczności wstawania o godzinie 6 (uzyskano statystycznie niższe wartości dla podpunktów: 3., 10. i 11.). W przypadku pacjentów przyjmujących aripiprazol, otrzymano niższą średnią sumy punktów oraz niższe wartości dla podpunktów: 1., 8., 9., co oznacza bardziej wieczorny chronotyp, preferowanie późniejszej godziny wstawania, najlepsze samopoczucie w godzinach popołudniowych lub wieczornych oraz większą tendencję do klasyfikowania siebie jako osoby „wieczornej”. Chorzy leczeni paroksetyną wskazywali większe trudności podczas porannego wstawania (podpunkt 3.).

Wyniki uzyskane przez kobiety i mężczyzn w poszczególnych grupach nie różniły się statystycznie.

Tabela 3 Wyniki uzyskane w Skali Ranności (CSM) różniące się istotnie statystycznie w zależności od terapii lekami normotymicznymi innymi niż lit oraz lekami przeciwdepresyjnymi

CSM	Leczenie farmakologiczne		P
	lamotrygina (+) n = 10	lamotrygina (-) n = 44	
9.	3,00 ± 1,25	2,25 ± 0,94	0,05
	olanzapina (+) n = 7	olanzapina (-) n = 47	
3.	1,71 ± 0,76	2,55 ± 1,02	0,04
10.	1,43 ± 0,79	2,34 ± 1,03	0,03
11.	1,43 ± 0,79	2,32 ± 1,09	0,05
	aripiprazol (+) n = 5	aripiprazol (-) n = 49	
1.	1,6 ± 0,89	2,67 ± 1,07	0,05
8.	1,4 ± 0,55	2,49 ± 1	0,02
9.	1,4 ± 0,89	2,49 ± 1	0,03
Suma	24,4 ± 8,96	33,57 ± 8,9	0,04
	paroksetyna (+) n = 5	paroksetyna (-) n = 49	
3.	1,4 ± 0,55	2,55 ± 1,00	0,02

Zastosowano test Manna-Whitneya. Podano średnie, odchylenia standardowe oraz wartości p.

(+) – dotyczy grupy pacjentów przyjmujących podany lek

(-) – dotyczy grupy pacjentów nieleczonych podanym lekiem

n – liczba osób

Omówienie

Obecne badanie jest pierwszym, w którym w warunkach klinicznych wykazano „regulujący” wpływ terapii litem na rytm okołodobowy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, mierzony za pomocą skali CSM. Preferencje dobowe różniły się znacznie pomiędzy chorymi z ChAD leczonymi litem i pacjentami stosującymi inne leki normotymiczne. Osoby zdrowe oraz przyjmujące lit uzyskały niemal taką samą średnią sumę punktów CSM, a chorzy nieprzyjmujący litu istotnie niższą, ujawniając bardziej wieczorny chronotyp. Najbardziej statystycznie znacząca okazała się różnica w ocenie najlepszego samopoczucia w ciągu dnia, gdzie osoby z grupy ChAD Li (-) wskazywały godziny zdecydowanie późniejsze niż z ChAD Li (+) oraz z grupy kontrolnej. Średni wiek chorych leczonych i nieleczonych litem nie różnił się istotnie statystycznie, więc nie można tym uzasadnić różnicy w preferencjach dobowych.

Pacjenci z ChAD w remisji częściej doświadczają zaburzeń rytmów biologicznych w porównaniu z osobami zdrowymi, co wykazano na tej samej grupie pacjentów z zastosowaniem Wywiadu Dotyczącego Rytmów Biologicznych w Ocenie Neuropsychiatrycznej (Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry, BRIAN) oraz wielowymiarowego Kwestionariusza Rytmu

Dobowego (Sleep-Wake Pattern Assessment Questionnaire, SWPAQ) (Dopierała i wsp. 2016).

Brambilla i wsp. (2012) ocenili wpływ chronotypu oraz terapii litem na sen u pacjentów w remisji ChAD. Chorzy z chronotypem porannym wykazywali mniej zaburzony rytm snu i bardziej adekwatną jakość snu. Osoby leczone litem prezentowały mniej zaburzeń snu, lepszą adekwatność jakości snu oraz ogólną poprawę jakości snu. Wyniki te mogą sugerować, iż lit poza normalizacją nastroju, reguluje parametry chronobiologiczne, które są bezpośrednio związane z patogenezą zaburzeń nastroju. W kilku badaniach stwierdzono związek pomiędzy chronotypem, funkcjonowaniem i snem u pacjentów z ChAD w eutymii. Ng i wsp. (2015) opisali asocjację pomiędzy wieczornością i zaburzeniami snu, niezdrowymi nawykami żywieniowymi, gorszą jakością życia, nieprawidłowymi relacjami interpersonalnymi oraz bardziej zaburzonym funkcjonowaniem poznawczym i zachowaniem. Istnieją badania porównujące preferencje dobowe pacjentów z ChAD i oraz ChAD II. Beak i wsp. (2016) opisali większe rozpowszechnienie chronotypu wieczornego wśród pacjentów z ChAD II w porównaniu z pacjentami z ChAD i w eutymii, Chung i wsp. (2012) udowodnili również większą tendencję do wieczorności u pacjentów z drugim typem zaburzenia. W niniejszym badaniu wyniki były odmienne. Pacjenci z ChAD II wykazali bardziej poranny chronotyp. Prawdopodobnie jest to związane z tym, iż większość pacjentów z ChAD II w badanej grupie przyjmowała lit oraz istotnie wyższym wiekiem tej podgrupy – osoby starsze mają tendencję do wcześniejszego porannego wstawania i wieczornego zasypiania (Carrier i wsp. 1997).

Ekspozycja na jasne światło jest często uwarunkowana czynnikami społecznymi, m.in. czasem pracy, co uniemożliwia wybór preferowanej pory snu. Osoby z chronotypem wieczornym częściej doświadczają chronicznej deprywacji snu, są senne w ciągu dnia, a ich tygodniowy harmonogram snu jest nieregularny (Taillard i wsp. 1999). Niewspółmierność pomiędzy funkcjonowaniem endogenego systemu okołodobowego a cyklem snu i czuwania odgrywa znaczącą rolę w funkcjonowaniu pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, może być jednym z czynników wyzwalających epizod choroby, związana jest z polimorfizmem genów zegara biologicznego (Lamont i wsp. 2007).

Regularna terapia litem wpływa na funkcjonowanie molekularnego zegara biologicznego, opóźnia fazę rytmu sen-czuwanie oraz piku dobowego cyklu temperatury ciała, wydłuża i stabilizuje rytmy wolno bieżące (Moreira i Goeffroy 2016). Do tej pory opisano prawdopodobnie tylko jedno badanie sprawdzające kliniczny wpływ litu na rytmy dobowe pacjentów z ChAD (Melo i wsp. 2016). Obecnie trwa randomizowane badanie z podwójnie ślepa próbą Oxford Lithium Trial (OxLith), które sprawdzi wczesne kliniczne, neurokognitywne i biologiczne efekty terapii litem. Ocenie będą podlegać m.in.: sen

i aktywność za pomocą aktygrafii, ekspresja genów zegarowych, stężenie kortyzolu i melatoniny (Saunders i wsp. 2016).

Przeprowadzone przez nas badanie posiada wiele ograniczeń. Pacjenci oprócz litu przyjmowali inne leki normotymiczne oraz przeciwdepresyjne. Chorzy leczeni lamotryginą oceniali siebie jako osoby bardziej „poranne”, a przyjmujący olanzapinę, aripiprazol i/lub paroksetynę zgłaszali gorsze funkcjonowanie we wcześniejszych porach dnia. Osoby z chorobą dwubiegunową były średnio o 10 lat starsze od tych z grupy kontrolnej. Aktywność i sen badanych osób nie były weryfikowane za pomocą aktygrafii, jednak należy uwzględnić, iż ostatnio przeprowadzone badanie wskazuje na wysoką korelację pomiędzy wynikami badań aktygraficznych

i uzyskiwanych za pomocą Skali Ranności (Boudebesse i wsp. 2014).

Podsumowując i biorąc pod uwagę wszystkie ograniczenia, w niniejszej pracy wykazano, że terapia litem istotnie wpływa na dobowe preferencje badanych przez nas pacjentów w remisji ChAD. Osoby leczone litem wykazały bardziej poranny chronotyp, a ich wyniki uzyskane w Skali Ranności różniły się od uzyskanych w grupie ChAD Li (-) bardziej niż w grupie kontrolnej. Zaburzenia rytmów dobowych, w tym zaburzenia snu, oraz chronotyp wieczorny, wiążą się z gorszą jakością życia i są istotnymi czynnikami pogarszającymi przebieg ChAD. Wpływ litu na rytmy biologiczne może stanowić istotny element jego działania normotymicznego u pacjentów z ChAD. ■

Conflict of interest and financial support not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this paper has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: ED – collection of data, preparation of results for the analyses, statistical analysis, collection of literature, interpretation of data / zebranie danych, przygotowanie wyników do analizy, analiza statystyczna, zebranie piśmiennictwa, interpretacja danych, JR – interpretation of data, collection of literature, statistical analysis, critical review in terms of subject intellectual content / interpretacja danych, zebranie piśmiennictwa, analiza statystyczna, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, AT – collection of data/zebranie danych, ACh – collection of data / zebranie danych.

References / Piśmiennictwo

1. Abe M, Herzog ED, Block GD. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport*. 2000; 11(14): 3261–3264.
2. Abreu T, Bragança M. The bipolarity of light and dark: A review on Bipolar Disorder and circadian cycles. *J Affect Disord*. 2015; 185: 219–229.
3. Avery D, Wildschiodtz G, Rafaelsen O. REM latency and temperature in affective disorder before and after treatment. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 463–470.
4. Barbini B, Bertelli S, Colombo C, Smeraldi E. Sleep loss, a possible factor in augmentic manic episode. *Psychiatry Res*. 1996; 65: 121–125.
5. Baek JH, Kim JS, Kim MJ, Ryu S, Lee K, Ha K *et al*. Lifetime Characteristics of Evening-Preference and Irregular Bed-Rise Time Are Associated With Lifetime Seasonal Variation of Mood and Behavior: Comparison Between Individuals With Bipolar Disorder and Healthy Controls. *Behav Sleep Med*. 2016; 14(2): 155–168.
6. Benedetti F, Dallaspesza S, Fulgosi MC, Lorenzi C, Serretti A, Barbini B *et al*. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007; 144B (5): 631–635.
7. Boudebesse C, Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C, Folkard S, Leboyer M *et al*. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol Int* 2014; 31: 698–704.
8. Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C *et al*. Seasonality and sleep: a clinical study on euthymic mood disorder patients. *Depress Res Treat*. 2012; 2012: 978962.
9. Carrier J, Monk TH, Buysse DJ, Kupfer DJ. Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20–59 y). *J Sleep Res*. 1997; 6(4): 230–237.
10. Chung JK, Lee KY, Kim SH, Kim EJ, Jeong SH, Jung HY *et al*. Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders: Comparison among Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder and Recurrent Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012; 10(2): 110–116.
11. Deshauer D, Duffy A, Alda M, Grof E, Albuquerque J, Grof P. The cortisol awakening response in bipolar illness: a pilot study. *Can J Psychiatry*. 2003; 48: 462–466.
12. Dopierala E, Chrobak A, Kapczinski F, Michalak M, Tereszko A, Ferencztajn-Rochowiak E *et al*. A Study of Biological Rhythm Disturbances in Polish Remitted Bipolar Patients using the BRIAN, CSM, and SWPAQ Scales. *Neuropsychobiology*. 2016; 74(2): 125–130.
13. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCIDCV). Washington DC, American Psychiatric Press Inc, 1996.

14. Fronczyk K. Rola dojrzewania biologicznego oraz czynników psychospołecznych w kształtowaniu się chronotypu. *Libri Libri*, Warszawa 2012, 22–24.
15. Geoffroy PA, Boudebessé C, Bellivier F, Lajnef M, Henry C, Leboyer M *et al.* Sleep in remitted bipolar disorder: a naturalistic case-control study using actigraphy. *J Affect Disord.* 2014; 158: 1–7.
16. Hallam KT, Olver JS, Horgan JE, McGrath C, Norman TR. Low doses of lithium carbonate reduce melatonin light sensitivity in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005; 8(2): 255–259.
17. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry.* 2008; 165(7): 820–829
18. Iitaka C, Miyazaki K, Akaike T, Ishida N. A role for glycogen synthase kinase-3beta in the mammalian circadian clock. *J Biol Chem.* 2005; 280(33):29397–29402.
19. Jankowski KS. Composite Scale of Morningness: psychometric properties, validity with Munich ChronoType Questionnaire and age/sex differences in Poland. *Eur Psychiatry.* 2015; 30(1): 166–171.
20. Johnsson A, Engelmann W, Pflug B, Klemke W. Period lengthening of human circadian rhythms by lithium carbonate, a prophylactic for depressive disorders. *Int J Chronobiol.* 1983; 8(3): 129–147.
21. Kafka MS, Wirz-Justice A, Naber D, Marangos PJ, O'Donohue TL, Wehr TA. Effect of lithium on circadian neurotransmitter receptor rhythms. *Neuropsychobiology.* 1982; 8(1): 41–50.
22. Kemali M, Kemali D, Lovero N, Maj M, Milici N. Lithium and melatonin: morphological modifications induced in frog retina pigment screening. *Pharmacopsychiatry.* 1987; 20(5): 224–226.
23. Klemfuss H, Kripke DF. Antimanic drugs stabilize hamster circadian rhythms. *Psychiatry Res.* 1995; 57(3): 215–222.
24. Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007; 9(3): 333–342.
25. McCarthy MJ, Le Roux MJ, Wei H, Beesley S, Kelsoe JR, Welsh DK. Calcium channel genes associated with bipolar disorder modulate lithium's amplification of circadian rhythms. *Neuropharmacology* 2016; 101: 439–448.
26. Melo MC, Abreu RL, Linhares Neto VB, de Bruin PF, de Bruin VM. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2016. pii: S1087-0792(16)30059-4.
27. Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiol Int.* 2016; 33(4): 351–373.
28. Ng TH, Chung KF, Lee CT, Yeung WF, Ho FY. Eveningness and Its Associated Impairments in Remitted Bipolar Disorder. *Behav Sleep Med.* 2016; 14(6): 650–664.
29. Novakova M, Prasko J, Latalova K, Sladek M, Sumova A. The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar Disord.* 2015; 17 (3): 303–314.
30. Nurnberger Jr JI, Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A *et al.* Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 572–579.
31. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Tu X, Kupfer DJ. Self-reported sleep disturbances as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord.* 1997; 42: 209–212.
32. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Scott E M, Ip TK, Hermens DF, Hickie IB. Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *Eur.Psychiatry* 2013; 28(7): 412–416.
33. Rybakowski JK. Aripiprazole joins the family of second-generation mood stabilizers. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(5): 862–863.
34. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007; 10(5): 709–711.
35. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglar M, Kliwicki S, Hauser J. Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. *Bipolar Disord.* 2014; 16(2): 151–158.
36. Saunders KE, Cipriani A, Rendell J, Attenburrow MJ, Nelissen N, Bilderbeck AC *et al.* Oxford Lithium Trial (OxLith) of the early affective, cognitive, neural and biochemical effects of lithium carbonate in bipolar disorder: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016; 17(1): 116.
37. Smith CS, Reilly C, Midkiff K: Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *J Appl Psychol* 1989; 75: 728–738.
38. Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Goodpaster BH, Kupfer DJ. Chronotype and body composition in bipolar disorder. *Chronobiol Int.* 2009; 26(4): 780–788.
39. Taillard J, Philip P, Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep. *J Sleep Res.* 1999; 8(4): 291–295.
40. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2004; 184: 496–502.
41. Wehr TA, Sack DA, Norman E. Sleep reduction as a final common pathway in the Genesis of mania. *Am J Psychiatry.* 1987; 144: 201–204.