

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2016;55(3):209-214
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

양극성장애 취약성 동물 모형으로서의 수면-각성 주기 교란 후 정상화의 지연(양극성장애 취약성 동물 모형)

부산대학교병원 정신건강의학과,¹ 부산대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실²

김수연¹ · 문은수¹ · 정희정¹ · 이영민^{1,2} · 이병대^{1,2} · 박제민^{1,2}

Delay in Normalization of Disrupted Sleep-Wake Cycle in Mice as a Bipolar Disorder-Prone Animal Model (Bipolar Disorder-Prone Animal Model)

Soo Yeon Kim, MD¹, Eunsoo Moon, MD¹, Hee Jeong Jeong, MD¹,
Young Min Lee, MD^{1,2}, Byung Dae Lee, MD, PhD^{1,2}, and Je-Min Park, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

²Department of Psychiatry, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Objectives This study was designed to test the hypothesis that delayed recovery from disrupted circadian rhythm is associated with both manic and depressive episodes in bipolar disorder.

Methods Twenty-two male mice (age of five weeks, weight 28–30 gm) underwent three days of light-dark cycle disruption and 10 days of recovery phase. Sleep and wake state were checked every five minutes during the entire experimental period. After recovery phase, quinpirole (0.5 mg/kg, s.c.) was injected into the mice and open field locomotor activities were checked. Five days after the open field test, immobility time during the last 4 min in 6 min of forced swimming test was measured. Animals which recovered sleep-wake cycle within six days after light-dark cycle disruption were assigned to the early recovery group (n=14), and those that failed to recover in six days were assigned to the delayed recovery group (n=8). The locomotor activities and the immobility times of the two groups were compared by Mann-Whitney U test at two-tailed significance level of 0.05.

Results The locomotor activities of the delayed recovery group were higher (mean rank=16.19) than those of the early recovery group (mean rank=8.82, U=18.5, p=0.008). The immobility times did not differ by recovery time (U=32.0 p=0.110).

Conclusion The results suggest that delayed recovery from circadian rhythm disruption raises the risk of manic symptoms rather than depressive symptoms.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2016;55(3):209-214

KEY WORDS Bipolar disorder · Circadian rhythm · Quinpirole · Open field test · Forced swimming test.

Received December 17, 2015

Revised July 14, 2016

Accepted July 19, 2016

Address for correspondence

Je-Min Park, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Pusan National University Hospital,
Pusan National University
School of Medicine, 179 Gudeok-ro,
Seo-gu, Busan 19241, Korea
Tel +82-51-240-7309
Fax +82-51-248-3648
E-mail jmback@pusan.ac.kr

서 론

양극성장애는 주기성과 재발성을 가지는 만성적인 질환으로 유전적, 생물학적, 정신사회적인 요인 등 복합적인 측면이 질병의 발병에 관여하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 양극성장애의 생물학적 특징을 알아내기 위한 많은 연구들이 시행되었고 여러 연구에서 일주기 리듬의 이상을 보고하고 있다. 양극성장애 환자를 대상으로 일주기 리듬을 조사한 연구에서 일주기 리듬이 24시간보다 빨라져 있음을 발견하였고, 리듬을 사용하였을 때 일주기 리듬이 정상화되었다.²⁻⁴⁾ 또 다른 연

구에서는 일주기 리듬이 전진되어 있거나 후진되어 있는 것으로 보고하였고^{5,6)} 이러한 특성은 기분삽화 기간 중 뿐 아니라 기분삽화가 관해된 이후에도 관찰된다.^{7,8)}

일주기 리듬은 신체 내부 시계 시스템과 외부 환경 자극에 의해 조절되는 행동적 그리고 생리학적 현상이다. 생체리듬의 주기성을 만들어내는 역할을 하는 여러 유전자 중 하나인 Circadian Locomotor Output Cycles Kaput(CLOCK) 유전자가 손상된 쥐는 과활동성, 수면 감소, 우울과 불안 행동 감소 등의 조증삽화와 유사한 증상을 보이는 것으로 나타났다.⁹⁾ 또한 관해기 양극성장애 환자군과 일반인의 생체리듬을 비

교한 연구에서는 양극성장애 환자군에서 훨씬 더 많은 생체 리듬의 불안정성이 관찰되었다고 보고하였다.¹⁰⁾

시차증과 같이 일주기 리듬이 교란된 이후의 회복력은 사람마다 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 일반인을 대상으로 한 연구에서도 낮과 밤의 근무시간이 바뀌었을 때 이에 적응하는 개체 간 인지기능과 수행 능력 등의 차이가 확인함이 밝혀졌다.¹¹⁾ 동물실험에서도 실험실의 조명주기에 변화를 주어 일주기 리듬 교란 후 회복능력에 있어 개체 간의 차이가 관찰되었다.¹²⁾ 이러한 개체 간의 회복능력의 차이에 일주기 리듬이 주 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.¹³⁾

이러한 연구결과들을 종합해 볼 때, 개체에 따른 일주기 리듬의 취약성이 양극성장애와 관련되어 있을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 생쥐를 이용한 한 동물실험에서는 일주기 리듬을 교란 이후 본래의 수면-각성 주기로의 회복이 느린 군에서 약물(quinpirole) 유발 조증 성향이 더 큰 것으로 나타났다.¹⁴⁾ 이 연구의 결과는 일주기 리듬의 회복능력의 저하와 조증 성향과의 관련 가능성을 시사하며 양극성장애의 동물모델로서 활용될 가능성을 지닌다고 볼 수 있겠다.

하지만 양극성장애의 동물모델로서 가치를 지니기 위해서는 일주기 리듬의 취약성이 조증 성향뿐만 아니라 우울 성향의 차이와도 관련성이 있어야 한다. 그러나 일주기 리듬의 취약성과 우울 증상 발병 성향과의 관련성에 대한 연구는 아직 없다. 우울증 환자군과 일반인의 일주기 리듬을 비교한 연구에서는 우울 삽화 환자군에서 일반인에 비해 멜라토닌, 콜티졸, 노르에피네프린 등 일주기 리듬을 만들어 내는 여러 호르몬들의 주기성이 약화되어 있었고 이는 외부 자극과 내부 일주기 리듬의 연결 과정에 취약성이 있을 가능성을 제시하였다.¹⁵⁾ 또한 일조량과 우울 성향과의 관련성은 강제 수영 모델로 조사된 바가 있다. 쥐(rat)를 이용한 동물실험에서 낮은 lux의 빛을 비춘 실험군과 광주기를 짧게 한 실험군에서 강제 수영 실험 시 부동자세 시간(immobility time)이 유의하게 길었고 우울 성향이 높은 것으로 보았다.^{16,17)} Quinpirole에 의해 유발된 조증 성향을 확인한 이전 연구¹⁴⁾에서도 우울 성향의 차이를 측정하지는 않았다. 따라서 이번 연구에서는 일주기 리듬의 회복이 느린 개체가 회복이 빠른 개체에 비해 조증 성향뿐만 아니라 우울 성향에 차이를 보이는지 확인해 보고자 하였다.

방 법

실험동물

본 연구는 부산대학교병원 동물실험윤리위원회의 승인 후에 이루어졌다. 생후 5주의 건강한 수컷 생쥐[Institute of

Cancer Research(ICR) mouse, 28~29 gm] 22마리를 사용하였으며 실험기간 동안 사육장의 실내온도는 $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$, 습도는 40~60%를 유지하였다. 일주일 동안 일주기 리듬을 유지시켰고 실험동물은 식수와 사료가 자유롭게 공급되는 사육상자에 한 마리씩 넣어 생활하도록 하였다.¹⁴⁾

일주기 리듬의 교란과 수면-각성 주기의 측정

일주기 리듬은 사육사 조명시간의 조절을 통해 교란되었고 이전의 연구에서 사용되었던 방법을 사용하였다.^{14,18)} 실험 전 1주일 동안 8:00 AM에 점등하여 12시간 동안 광주기(light cycle)를 유지하였고 8:00 PM에 소등하여 12시간 동안 암주기(dark cycle)를 유지하였다. 실험 1일과 2일째는 실험동물의 기저 수면-각성 주기를 평가하기 위해 동일한 조명시간을 유지하였다. 실험 3일째부터 3일 동안은 일주기 리듬을 교란시키기 위해 사육실의 조명시간을 8:00 AM에 소등하고 8:00 PM에 점등하는 것으로 전환하였다. 실험 6일째부터 10일간의 회복기 동안 원래의 수면-각성 주기로 회복되도록 하기 위해 조명시간을 다시 원래대로 하여 8:00 AM에 점등하고 8:00 PM에 소등하였다.

실험 1일째부터 15일간 실험의 총 기간 동안 수면-각성 주기의 변화 과정을 매일 비디오 녹화하였다. 비디오 분석을 통해 5분 간격으로 영상을 돌려보면서 실험동물의 수면-각성(sleep-wake) 상태를 평가하여 점수화하였다(수면 시 1점, 각성 시 0점). 실험동물의 수면주기가 5분 미만으로 짧은 것을 보완하기 위해 이 점수의 합으로 매 시각마다의 수면상태를 계산하였다. 수면상태는 실험동물이 눈을 감고 수면자세를 취하고 있는 것을 관찰함으로써 평가하였다.¹⁸⁾ 12시간의 광주기 동안 수면상태의 점수를 합하고, 12시간의 암주기 동안 수면상태의 점수를 합하여 15일간의 수면-각성 주기를 조사하였다.¹⁴⁾

Quinpirole에 의해 유발된 보행성 활동량 측정 : 개방공간 실험(Open field test)

쥐를 이용한 동물실험에서 약물을 이용한 조증 행동의 유발은 양극성장애 동물모델로서 널리 이용되고 있으며, 다양한 약물들이 조증 증상을 유발하기 위해 사용되고 있다.¹⁹⁾ 본 연구에서는 실험동물에서 조증 증상을 유발하기 위하여 도파민 D2/D3 효현제(dopamine D2/D3 agonist)인 quinpirole을 사용하였다.²⁰⁾ Quinpirole 주사 후 보행성 활동량의 측정은 실험 16일째에 시행하였고, 야행성인 실험동물이 활발하게 움직이는 암주기(dark cycle) 동안 이루어졌다. 실험에 사용된 quinpirole의 용량은 0.5 mg/kg이었고 생리식염수에 희석하여 실험동물의 목덜미 부위에 피하주사하였다. 주사한

직후부터 open field test를 이용하여 실험동물의 보행성 활동량을 비디오 촬영을 통해 녹화하였다. 실험에 사용된 개방 공간은 30 cm의 높이의 벽으로 둘러 싸인 50×50 cm의 공간이며, 개방공간의 바닥은 10 cm 간격으로 가로, 세로로 선을 그어 같은 크기의 25개의 정사각형 구획으로 나누어지도록 하였다. 보행성 활동량은 120분 동안 실험동물의 앞다리가 바닥에 그어진 선을 지나가는 횟수의 총합으로 측정하였다.¹⁴⁾

사회적 격리(Social isolation)에 의해 유발된 우울행동 측정 : 강제 수영 실험(forced swim test)

사회적 관계로부터의 격리는 쥐에서 우울 증상을 유발하는 환경으로 알려져 있다.²¹⁾ 본 실험에서는 실험 시작 전부터 강제 수영 실험이 진행되기까지 약 28일 동안 실험동물이 개별로 사육 상자에서 지내게 함으로써 사회적 격리를 시행하였다. 이러한 환경은 실험동물에게 우울 증상을 유발하였을 것이라고 추정하였고 강제 수영 실험을 통해 그 정도를 측정하고자 하였다. 강제 수영 실험은 우울증의 동물 모형으로 널리 사용되는 방법이다.²²⁾ 탈출할 수 없는 수조에서 실험동물이 초기에는 탈출하기 위해 기어오르거나 수영을 하지만, 시간이 지나면서 활동이 점점 줄어 코를 수면 위로 유지하기 위

한 최소한의 움직임만 보이게 된다. 이를 실험동물이 탈출을 포기한 절망행동으로 보고 부동자세 시간이 길수록 우울 성향이 강한 것으로 판단한다.²³⁾ 강제 수영 모델을 이용하여 약물의 항우울 효과를 실험한 다양한 연구들이 있다.^{24,25)}

각각의 mice들은 quinpirole에 의해 유발된 보행성 활동량 측정 실험 이후 약물에 의한 영향을 배제하기 위하여 5일간의 간격을 둔 이후 강제 수영 실험을 하였다.²⁶⁾ 본 연구에서는 원통형 수조(직경 10 cm, 높이 25 cm, 물높이 19 cm, 물 온도 $25 \pm 1^\circ\text{C}$)에 실험동물을 넣고 6분 동안 비디오 촬영을 통해 실험동물의 행동을 관찰하였다.²⁷⁾ 총 6분 중 후반 4분 동안의 행동을 분석하였고, 실험동물이 움직이지 않거나 코를 수면 위로 유지하기 위한 최소한의 움직임만 보이는 시간을 초 단위로 측정하였다. 이 부동자세 시간(초)을 우울 정도의 지표로 삼았다.²⁸⁾

통계 분석

12시간의 광주기와 12시간의 암주기 동안의 측정된 수면 상태를 조사하여 일주기 교란 이후 회복에 걸리는 시간을 측정하였다. 이전 연구에서 실험동물의 50%가 평소의 수면-각성 주기를 회복하였던 실험 11일째(일주기 리듬 교란 후 6일

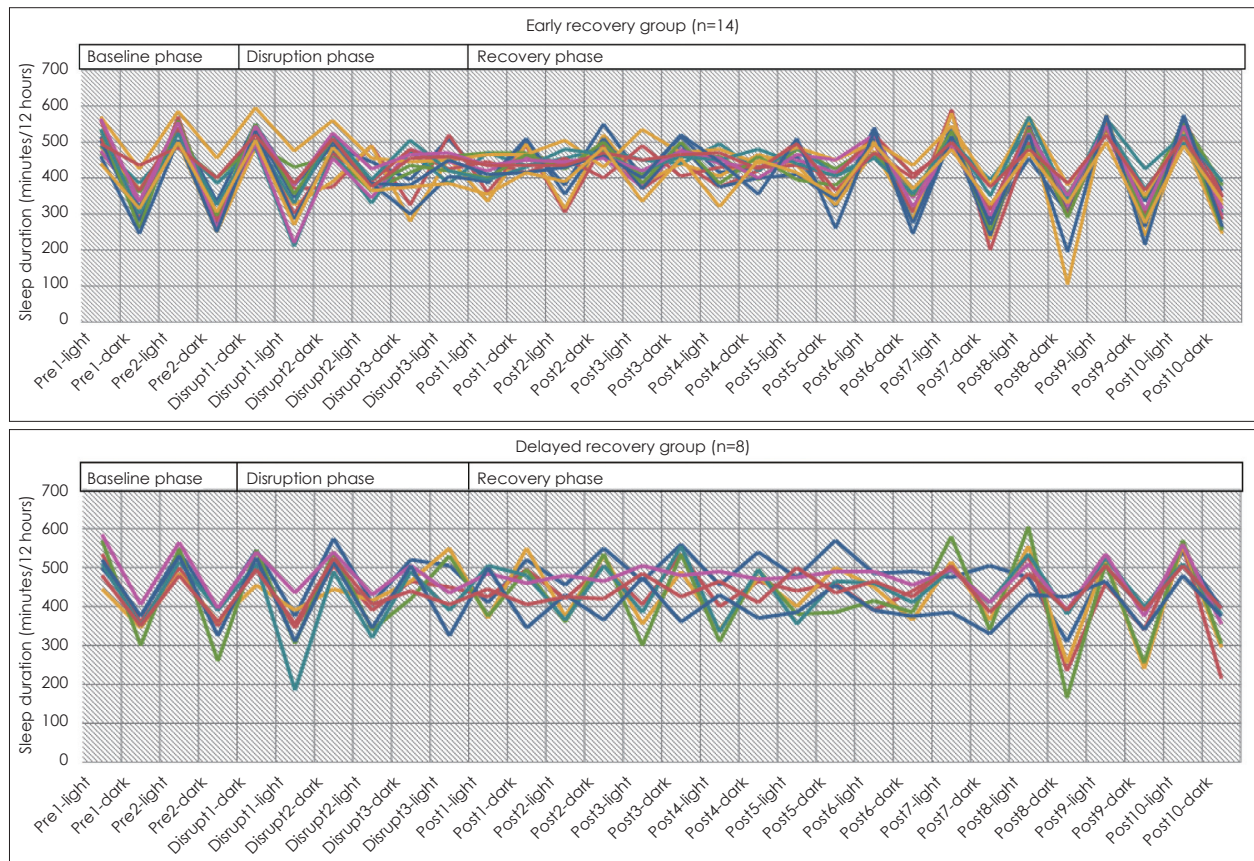


Fig. 1. Sleep-wake patterns observed by circadian rhythm disruption protocol.

제)를 기준으로 하여¹⁴⁾ 회복이 빠른 군(early recovery group)과 회복이 느린 군(delayed recovery group)으로 나누었다. 회복이 빠른 군과 느린 군, 두 군 사이에 quinpirole 주입 이후 유발된 보행성 활동량과 강제 수영 중 부동자세 시간을 비교하였다. 표본 수가 적어 정규성을 만족하지 못하므로 비모수 검정인 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 유의수준 0.05로 양측 검증하였고, 윈도우용 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) 18.0 버전(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

실험동물의 수면-각성 주기 회복 양상은 그림 1에 제시하였다. 일주기 리듬 교란 이후 수면-각성 주기가 회복되는 양상은 개체에 따라 달랐으며, 회복이 가장 빠른 개체는 회복기 4일째, 회복이 가장 느린 개체는 회복기 9일째에 수면-각성 주기가 정상화되었다. 회복기 6일 이내에 수면-각성 주기가 빠르게 회복된 군은 14마리(65%)였고, 6일 이후로 느리게 회복된 군은 8마리(35%)였다.

Quinpirole 주사 이후 보행성 활동량을 조사하였을 때, 회복이 빠른 군의 보행성 활동량은 평균 218.2 ± 144.8 이었고, 회복이 느린 군의 보행성 활동량은 평균 419.0 ± 162.7 이었다. 회복이 느린 군이 회복이 빠른 군에 비해 quinpirole 주사 이후 보행성 활동량이 유의하게 많았다($U=18.5$, $p=0.008$)(그림 2). 한편, 강제 수영 실험에서 총 6분의 수영시간 중 후반 4분간 부동자세 시간은 회복이 빠른 군에서는 187.3 ± 36.3 초(평균 \pm 표준편차)였고, 회복이 느린 군에서는 157.5 ± 41.0 초로서 유의한 차이가 없었다($U=32.0$, $p=0.110$)(그림 3).

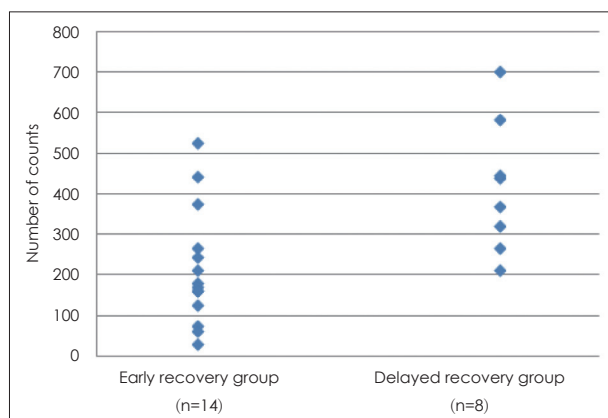


Fig. 2. Locomotor activities in open field test after quinpirole injection.

고 찰

본 연구에서는 일주기 리듬의 교란 이후 수면-각성 주기의 회복 속도를 조사하여 회복이 빠른 군과 느린 군에서 quinpirole에 의해 유발된 개방공간 보행성 활동량과 사회적 격리 후 강제 수영 시 수영을 포기하는 우울행동을 비교해 보았다. 수면-각성주기의 회복능력에는 개체 간의 차이가 관찰되었고 일주기 리듬 교란 이후 수면-각성 주기의 회복이 느린 군이 빠른 군에 비하여 quinpirole 투약 이후 보행성 활동량이 더욱 증가한 결과를 얻었다. 이러한 결과는 이전 결과와 일치하였고,¹⁴⁾ 일주기 리듬 교란 이후 수면-각성 주기의 회복에 취약한 군이 quinpirole과 같은 약물에 의해 조증 증상이 쉽게 유발됨을 뜻한다. 이러한 결과는 일주기 리듬 교란 이후 회복이 느린 쥐가 양극성장애의 동물모델일 가능성을 지지한다고 볼 수 있다.

많은 연구들에서 일주기 리듬의 취약성은 양극성장애와 관련성이 높은 것으로 보고되고 있다. 일주기 리듬과 관련된 유전자의 이상이 양극성장애 환자들에서 보고되고 있다.²⁹⁾ 또한 계절에 따라 수면시간에 변화가 있을 수 있고, 일주기 리듬을 조절하는 멜라토닌의 분비가 다를 수 있다는 보고들도 이를 뒷받침한다.^{30,31)} 본 연구자들은 일주기 리듬 교란 이후 정상적인 수면-각성 주기로의 회복 정도가 개체마다 차이가 날 수 있음에 착안하여 수면-각성 주기의 회복력의 차이를 일주기 리듬의 조절과 관련된 취약성으로 보았다. 이전 연구와 유사하게 본 연구에서도 동일한 결과를 얻었다는 점은 일주기 리듬의 취약성이 조증 경향성과 관련성이 높으므로 향후 양극성장애의 동물 연구 시에 유용할 수 있음을 시사

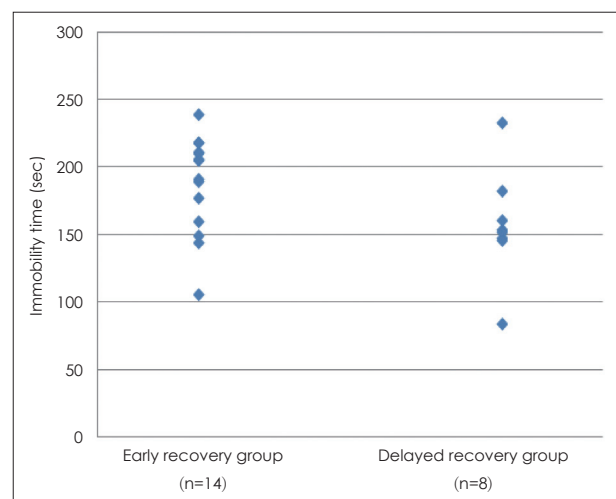


Fig. 3. Immobility times of forced swim test. Immobility times of forced swim test between the early recovery group (mean rank=13.21) and the delayed recovery group (mean rank=8.50) were not different significantly (Mann-Whitney U test, $U=32.0$, $p=0.110$).

사한다.

한편, 사회적 격리 후 강제 수영 실험으로 본 우울 증상은 수면-각성 주기의 회복이 빠른 군과 느린 군 간 유의한 차이가 없었다. 일주기 리듬의 취약성이 양극성장애와 관련성이 높다고 가정할 때, 수면-각성 주기의 회복이 느린 군이 강제 수영 실험에서 우울 성향을 더 많이 보일 것으로 예상한 것과는 다른 결과였다. 일주기 리듬이 취약한 실험동물을 대상으로 강제 수영 실험을 시행한 연구는 아직까지 없었다. 스트레스에 취약한 Wistar Kyoto 쥐를 일반 쥐와 비교하였을 때 강제 수영 실험에서 부동자세 시간이 증가되어 있었으며, 24시간 어두운 환경에서 free run 일주기 리듬이 짧으며 강한 빛을 비추었을 때 일주기의 후진되는 정도가 더 적어지는 등 외부 환경의 변화에 대한 적응이 어렵고 일주기 리듬이 취약함을 알 수 있었다.³²⁾ 또한 불안 우울 수준이 높은 쥐와 일반 쥐를 비교한 실험에서도 불안 우울 수준이 높은 쥐 군에서 free run 일주기 리듬이 더 짧으며 강한 빛을 비추었을 때 일주기가 후진되는 정도가 적었다.³³⁾

본 연구에서 일주기 리듬의 회복이 느린 군과 빠른 군 간에 우울 성향의 차이를 보이지 못한 것에 대해서는 여러 가지 가능성을 생각해 볼 수 있다. 첫째로 강제 수영 실험의 시기가 다소 빨랐을 가능성이 있다. 강제 수영 실험이 quinpirole을 준 이후 5일째 시행을 하였는데 이는 quinpirole의 반감기가 경구 투여 시 1.8시간(투약 후 1~4시간)²⁶⁾인 것을 고려해서 간격을 5일로 정하였다. 하지만, 개체마다 약력학적인(pharmacokinetic) 측면들이 다를 수 있는 점을 고려할 때 일부 개체에서는 quinpirole의 효과가 잔존하였을 가능성이 있다. Quinpirole은 저용량과 고용량 모두에서 부동자세 시간을 감소시키는 것으로 알려져 있다.³⁴⁾ 따라서 5일보다 더 간격을 두어 quinpirole의 효과가 완전히 제거된 시점에서 재시행하거나, quinpirole 유발 보행성 활동량 검사 이전에 시행해 볼 필요가 있겠다. 둘째로는 강제 수영 모델을 이용한 우울 성향 측정 방법이 실험동물의 수면-각성 주기 회복 정도 이외의 다른 특성에 따라 영향을 많이 받기 때문이었을 수 있다. Lucki 등²⁸⁾은 생쥐의 종에 따라 부동자세 시간의 개체 차이가 많음을 보고한 바 있다. 따라서 이를 단일 측정함으로써 우울 증상 정도를 평가하여 우울 증상과의 연관성을 판단하는 것은 한계가 있으며, 강제 수영 실험을 반복해서 시행하거나 수정된 강제 수영 모델(modified forced swim test)을 이용해서 실험을 해볼 수 있겠다. 또는 우울행동을 측정하기 위해 꼬리 매달기 시험, 만성 스트레스를 추가로 가한 이후 우울행동 측정 등 다른 실험 방법을 적용해 볼 수도 있겠다. 셋째로는 일주기 리듬의 교란 이후 회복 정도에 따라 일주기 리듬의 취약성이 양극성장애의 조증 증상과 제한적인 관련

성을 가질 가능성도 배제할 수는 없다. 하지만, 현재의 연구 결과로는 일주기 리듬의 취약성과 양극성 우울 성향의 관련성이 낮다고 결론짓기에는 어려움이 있다. 이러한 측면은 보다 많은 연구에서 우울 성향과의 관련성이 검토될 필요가 있겠다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 이 연구에 포함된 동물의 수가 적어 이 결과를 일반화시키기에는 한계가 있다. 그러나 이전 연구결과를 재현하였다는 점에서 의미가 있다. 둘째, 조증 성향과 우울 성향을 평가하기 위해 각각 단일 검사를 시행하였다. 조증 성향과 우울 성향을 보다 정확하게 측정하기 위해 수면 박탈 조증 모델이나 꼬리 매달기 시험 등 여러 가지 검사들을 추가로 시행할 필요가 있겠다.

결론

본 연구는 이전 연구와 유사하게 일주기 리듬 교란 이후 수면-각성 주기의 회복이 느린 군에서 약물유발 조증 성향에 더 취약하다는 것을 재입증하였다. 하지만 강제 수영 모델을 사용한 우울행동 측정에서는 취약성을 보이지 않았다. 본 연구는 적은 개체수와 제한된 검증법을 사용한 예비 연구적 성격을 지니며 향후 보다 많은 개체수를 이용하여 우울 성향을 정확하게 측정할 수 있는 방법으로 연구를 재시행할 필요가 있겠다.

중심단어 : 양극성장애 · 일주기 리듬 · 퀴피롤 · 개방공간 실험 · 강제 수영 실험.

Acknowledgments

This study was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital (2013). The funding source had no further role in the study design, in the collection, analysis and interpretation of the data, in the writing of the report or in the decision to submit the paper for publication.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30:279-292.
- 2) Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *Biol Psychiatry* 1978;13:335-351.
- 3) Winkler D, Pjrek E, Praschak-Rieder N, Willeit M, Pezawas L, Konstantinidis A, et al. Actigraphy in patients with seasonal affective disorder and healthy control subjects treated with light therapy. *Biol Psychiatry* 2005;58:331-336.
- 4) Giglio LM, Magalhães PV, Andersen ML, Walz JC, Jakobson L, Kapczinski F. Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath* 2010;14:153-155.
- 5) Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, et al. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar

- disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res* 2009;166:201-209.
- 6) Salvatore P, Ghidini S, Zita G, De Panfilis C, Lambertino S, Maggini C, et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2008;10:256-265.
- 7) Millar A, Espie CA, Scott J. The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy. *J Affect Disord* 2004;80:145-153.
- 8) Jones SH, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:176-186.
- 9) Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:6406-6411.
- 10) Rosa AR, Comes M, Torrent C, Solé B, Reinares M, Pachiarotti I, et al. Biological rhythm disturbance in remitted bipolar patients. *Int J Bipolar Disord* 2013;1:6.
- 11) Van Dongen HP, Belenky G. Individual differences in vulnerability to sleep loss in the work environment. *Ind Health* 2009;47:518-526.
- 12) Jud C, Schmutz I, Hampp G, Oster H, Albrecht U. A guideline for analyzing circadian wheel-running behavior in rodents under different lighting conditions. *Biol Proced Online* 2005;7:101-116.
- 13) Van Dongen HP. Shift work and inter-individual differences in sleep and sleepiness. *Chronobiol Int* 2006;23:1139-1147.
- 14) Jung SH, Park JM, Moon E, Chung YI, Lee BD, Lee YM, et al. Delay in the recovery of normal sleep-wake cycle after disruption of the light-dark cycle in mice: a bipolar disorder-prone animal model? *Psychiatry Investig* 2014;11:487-491.
- 15) Souétre E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, Krebs B, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 1989;28:263-278.
- 16) Einat H, Kronfeld-Schor N, Eilam D. Sand rats see the light: short photoperiod induces a depression-like response in a diurnal rodent. *Behav Brain Res* 2006;173:153-157.
- 17) Leach G, Adidharma W, Yan L. Depression-like responses induced by daytime light deficiency in the diurnal grass rat (*Arvicanthis niloticus*). *PLoS One* 2013;8:e57115.
- 18) Campbell SS, Tobler I. Animal sleep: a review of sleep duration across phylogeny. *Neurosci Biobehav Rev* 1984;8:269-300.
- 19) Kato T, Kubota M, Kasahara T. Animal models of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:832-842.
- 20) Shalubina A, Einat H, Szechtman H, Shimon H, Belmaker RH. Preliminary evaluation of oral anticonvulsant treatment in the quinpirole model of bipolar disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 2002;109:433-440.
- 21) Ieraci A, Mallei A, Popoli M. Social isolation stress induces anxious-depressive-like behavior and alterations of neuroplasticity-related genes in adult male mice. *Neural Plast* 2016;2016:6212983.
- 22) Viana A, do Rego JC, von Poser G, Ferraz A, Heckler AP, Costentin J, et al. The antidepressant-like effect of *Hypericum caprifoliatum* Cham & Schlecht (Guttiferae) on forced swimming test results from an inhibition of neuronal monoamine uptake. *Neuropharmacology* 2005;49:1042-1052.
- 23) Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977;266:730-732.
- 24) Eckeli AL, Dach F, Rodrigues AL. Acute treatments with GMP produce antidepressant-like effects in mice. *Neuroreport* 2000;11:1839-1843.
- 25) Kaster MP, Rosa AO, Rosso MM, Goulart EC, Santos AR, Rodrigues AL. Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A1 and A2A receptors. *Neurosci Lett* 2004;355:21-24.
- 26) Whitaker NG, Lindstrom TD. Disposition and biotransformation of quinpirole, a new D-2 dopamine agonist antihypertensive agent, in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos* 1987;15:107-113.
- 27) Zomkowski AD, Engel D, Gabilan NH, Rodrigues AL. Involvement of NMDA receptors and L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effects of escitalopram in the forced swimming test. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:793-801.
- 28) Lucki I, Dalvi A, Mayorga AJ. Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155:315-322.
- 29) Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:333-342.
- 30) Paul MA, Love RJ, Hawton A, Arendt J. Sleep and the endogenous melatonin rhythm of high arctic residents during the summer and winter. *Physiol Behav* 2015;141:199-206.
- 31) Coomans CP, Ramkisoensing A, Meijer JH. The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock. *Front Neuroendocrinol* 2015;37:29-42.
- 32) Solberg LC, Olson SL, Turek FW, Redei E. Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R786-R794.
- 33) Griesauer I, Diao W, Ronovsky M, Elbau I, Sartori S, Singewald N, et al. Circadian abnormalities in a mouse model of high trait anxiety and depression. *Ann Med* 2014;46:148-154.
- 34) Brocco M, Dekeyne A, Papp M, Millan MJ. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, piribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol* 2006;17:559-572.