

Związek między anhedonią, rytмами biologicznymi, funkcjonowaniem i nasileniem depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową

Relationship between anhedonia, biological rhythms, functioning and depression severity in patients with bipolar disorder

Aleksandra Gorostowicz¹, Adrian Andrzej Chrobak¹,
Dominika Dudek¹, Marcin Siwek²

¹Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii

²Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii,
Zakład Zaburzeń Afektywnych

Summary

Aim. The purpose of this study was to examine relationship between anhedonia, disruption of biological rhythms, functioning and depression severity in patients with bipolar disorder (BD).

Material and methods. The sample included 58 patients with bipolar depression aged 18–65 years. The participants were assessed using the following scales: Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS), Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (QIDS-SR), Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN), Functioning Assessment Short Test (FAST). Correlations between the variables were calculated. We built linear regression models with FAST or QIDS-SR as a dependent variable. Mediation analysis was performed.

Results. Statistically significant correlations were observed between the included variables. Biological rhythms dysregulation and anhedonia were independent predictors of the level of functioning or depression severity. Mediation analysis demonstrated statistically significant mediation of the relationship between anhedonia and depression severity/functioning by the BRIAN score.

Conclusions. We demonstrated for the first time the interactions between anhedonia, dysregulation of biological rhythms and functioning/depression severity in patients with BD. Reward deficits by causing disruption of rhythm of daily activities and social contacts may result in more difficulties in functioning and higher intensity of depressive symptoms.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, anhedonia, rytm biologiczny

Key words: bipolar disorder, anhedonia, biological rhythm

Wstęp

Zaburzenia rytmów biologicznych wydają się odgrywać istotną rolę w etiologii choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) [1]. Dysregulacje w zakresie różnych rytmów okołodobowych opisano nie tylko w stanach maniakalnych czy depresyjnych, ale również w eutymii [2–7] i powiązано z gorszym funkcjonowaniem i niższą jakością życia pacjentów z ChAD [2, 8, 9]. Geny zaangażowane w regulację rytmów dobowych (tzw. geny zegarowe – *clock genes*) łączone są z patofizjologią ChAD [10]. Leki mogą potencjalnie wpływać na rytmy biologiczne, przy czym najwięcej danych dotyczy litu – dowody z badań na zwierzętach i ludziach wskazują, że lit może poprawiać i stabilizować rytmy dobowe, co powinno się przyczyniać do jego działania terapeutycznego [11–13].

Jądro nadskrzyżowaniowe (SCN) zlokalizowane w przednim podwzgórzu jest głównym generatorem rytmów dobowych, które przekazywane są do pozostałych narządów w organizmie [13, 14]. Aktywność SCN jest synchronizowana i modulowana przez tzw. zeitgebery („dawcy czasu”) – bodźce zewnętrzne, środowiskowe, takie jak światło, temperatura oraz pory posiłków, pracy, interakcji społecznych, ćwiczeń [2, 14–16]. Zgodnie z „teorią społecznych zeitgeberów” czynniki zakłócające harmonogram kontaktów lub aktywności społecznych mogą powodować zaburzenia rytmu dobowego i tym samym prowadzić do wystąpienia objawów zaburzeń nastroju u osób podatnych [17, 18].

Inna hipoteza łączy rytmy biologiczne z układem nagrody – czynniki stresowe mogą osłabiać aktywność układu nagrody, powodować zaniedbywanie aktywności towarzyskich i ostatecznie prowadzić do epizodów depresyjnych. Odwrotna sytuacja może wystąpić w epizodach maniakalnych, gdy to nadmierna aktywacja układu nagrody powoduje zakłócenia rytmów społecznych i okołodobowych [17]. Zależność ta może być dwukierunkowa – rozregulowanie rytmów dobowych potencjalnie wpływa na układ nagrody [19]. Ponadto z SCN wysyłane są projekcje do mezolimbicznych szlaków dopaminergicznych, a geny zegarowe ulegają ekspresji w ośrodkach należących do układu nagrody (np. brzuszny rejon nakrywki, brzuszne prążkowie, kora przedczołowa) [20–23].

Związki między układem nagrody, rytmami biologicznymi i funkcjonowaniem w zaburzeniach nastroju są zatem złożone i wydają się mieć podłoże neurobiologiczne. Anhedonia jest jednym z osiowych objawów depresji, definiowanym jako zmniejszenie zainteresowania lub przyjemności z aktywności [24], i odzwierciedla dysfunkcje w układzie nagrody [25]. Według naszej wiedzy w żadnym wcześniejszym badaniu nie oceniano związku między anhedonią, zaburzeniami rytmów biologicznych a funkcjonowaniem w ChAD. Dlatego celem naszego projektu była kompleksowa analiza tych cech klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD, w tym przeprowadzenie analizy mediacji w celu zbadania potencjalnego wpływu anhedonii na funkcjonowanie lub nasilenie objawów przez rozregulowanie rytmów biologicznych.

Postawiliśmy następujące hipotezy: (1) zarówno anhedonia, jak i zaburzenia rytmów są niezależnymi predyktorami gorszego funkcjonowania i większego nasilenia depresji u pacjentów z depresją dwubiegunową; (2) zaburzenia rytmów biologicznych

mediując wpływ deficytów w układzie nagrody na funkcjonowanie i nasilenie objawów depresyjnych.

1. Materiały i metody

1.1. Uczestnicy

Do badania włączani byli pacjenci Kliniki Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (pacjenci leczeni stacjonarnie i ambulatoryjnie), którzy spełniali następujące kryteria włączenia: wiek 18–65 lat; diagnoza epizodu depresyjnego w przebiegu ChAD zgodnie z kryteriami DSM-5; brak niestabilnej lub ciężkiej choroby ogólnomedycznej; brak zaburzeń związanych z używaniem substancji psychoaktywnych (oprócz nikotyny lub kofeiny) w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Ponieważ współwystępowanie schorzeń psychiatrycznych u pacjentów z ChAD jest częste [26], postanowiliśmy nie wykluczać z badania pacjentów z dodatkowymi rozpoznaniem (takimi jak zaburzenia lękowe, zaburzenia osobowości, zaburzenia odżywiania, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi [ADHD]), pod warunkiem, że ich nasilenie nie było znaczne (tj. nie upośledzały znacząco funkcjonowania i nie były głównym powodem zgłaszania się do lekarza).

Minimalną liczebność badanej próby ustalono na 47 i obliczono z zastosowaniem następujących założeń: $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,20$ (moc = 80%); współczynnik korelacji $r = 0,4$. Przyjęliśmy najmniejszy klinicznie istotny współczynnik korelacji na poziomie 0,4, aby wykryć co najmniej umiarkowane korelacje między zmiennymi [27].

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Rekrutacja trwała od stycznia 2020 do sierpnia 2022 roku. Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu.

1.2. Narzędzia

Skala oceny wymiarów anhedonii DARS (Dimensional Anhedonia Rating Scale) to 17-itemowe narzędzie samooceny obejmujące cztery kategorie: hobby, potrawy/napoje, aktywności towarzyskie i doświadczenia zmysłowe. Dla każdej kategorii respondenci podają kilka przykładów swoich ulubionych aktywności/doświadczeń i oceniają swoje zainteresowanie, motywację, pragnienie i przyjemność „w tej chwili” za pomocą 5-punktowej skali Likerta („Zdecydowanie nie” = 0; „Minimalnie” = 1; „Umiarkowanie” = 2; „Przeważnie” = 3; „Bardzo” = 4). Końcowy wynik jest sumą wszystkich pozycji (zakres punktacji: 0–68), a niższe wyniki wskazują na większe nasilenie anhedonii [28]. DARS ocenia deficyty w różnych etapach przetwarzania nagrody – anhedonię konsumpcyjną i motywacyjną [29]. Polska adaptacja skali została niedawno zwalidowana przez nasz zespół w populacji pacjentów z zaburzeniami nastroju i osób zdrowych z grupy kontrolnej – wykazała bardzo dobre właściwości psychometryczne: wysoką spójność wewnętrzną dla całkowitego wyniku DARS (α Cronbacha = 0,95) i wszystkich podskal (0,86–0,93), dobrą trafność zbieżną i rozbieżną [30].

Skala SHAPS (*Snaith-Hamilton Pleasure Scale*) to narzędzie samooceny składające się z 14 pytań oceniających przyjemność czerpaną z różnych doświadczeń. Każde pytanie zawiera cztery odpowiedzi: „zdecydowanie się zgadzam”, „zgadzam się” (obie odpowiedzi oceniane są na 0 punktów), „nie zgadzam się” i „zdecydowanie się nie zgadzam” (1 punkt za którąś z tych odpowiedzi). Wynik całkowity mieści się w przedziale od 0 do 14 punktów – wyższe wyniki wskazują na cięższą anhedonię [31]. Polskie tłumaczenie skali charakteryzowało się doskonałą rzetelnością (0,913) [32].

Zdecydowaliśmy się uwzględnić dwa narzędzia mierzące anhedonię, ponieważ badają one różne składowe deficytów w przetwarzaniu nagrody – SHAPS sprawdza tylko anhedonię konsumpcyjną, podczas gdy DARS ocenia także pożądanie, motywację i wysiłek [28]. Taką strategię wykorzystywania więcej niż jednego narzędzia pomiarowego potwierdzają badania, które wskazują na niski stopień pokrywania się skal mierzących objawy afektywne [33, 34].

QIDS-SR (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report*) to 16-itemowe narzędzie oparte na kryteriach DSM dla epizodu depresyjnego służące do pomiaru nasilenia objawów depresyjnych. Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 27 punktów, przy czym wyższe wyniki wskazują na cięższą depresję [35].

BRIAN (*Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry*) to kwestionariusz samooceny mierzący zaburzenia rytmu w ciągu „ostatnich 15 dni” w czterech obszarach (łącznie 18 itemów), takich jak: sen, aktywność, aspekt społeczny, schemat odżywiania [36]. Wszystkie pozycje oceniane są w 4-stopniowej skali. Całkowity wynik mieści się w przedziale 18–72 punktów, a wyższe wyniki wskazują na bardziej nasilone zaburzenie rytmów biologicznych. Zarówno oryginalny BRIAN, jak i jego polska adaptacja zostały zwalidowane w populacjach klinicznych wśród pacjentów z ChAD [36, 37].

FAST (*Functioning Assessment Short Test*) to krótkie narzędzie do wykorzystania przez przeszkolonego klinicystę, przeznaczone do ustalenia trudności w funkcjonowaniu pacjentów psychiatrycznych, pierwotnie zwalidowane w grupie osób z ChAD. Skala zawiera 24 pozycje, które badają upośledzenie w sześciu obszarach funkcjonowania (w ciągu ostatnich 15 dni), takich jak: autonomia, funkcjonowanie zawodowe, funkcje poznawcze, finanse, relacje interpersonalne i czas wolny. Wszystkie itemy oceniane są w 4-punktowej skali, gdzie wyższe wyniki całkowite wskazują na większe upośledzenie funkcjonowania [38].

1.3. Przebieg badania

Pacjenci włączeni do projektu byli badani podczas jednej wizyty w Klinice Psychiatrii. Przeszkolony klinicysta przeprowadzał wywiad lekarski w celu weryfikacji rozpoznania depresji dwubiegunowej i ewentualnych współwystępujących schorzeń psychicznych (według kryteriów DSM-5). W celu weryfikacji kryteriów włączenia pacjentów oceniano za pomocą ustrukturyzowanego wywiadu psychiatrycznego (*Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI* [39]). Zebrano dane socjodemograficzne i kliniczne. Uczestnicy zostali poproszeni o wypełnienie następujących kwestionariuszy: DARS, SHAPS, QIDS-SR, BRIAN. FAST został wypełniony przez lekarza klinicystę.

1.4. Analiza statystyczna

Podstawowe dane kliniczne i socjodemograficzne dotyczące badanej grupy przedstawiono w postaci odsetków (dla zmiennych nominalnych), średniej i odchylenia standardowego (SD) (dla danych ilościowych o rozkładzie zgodnym z normalnym) lub mediany z rozstępem międzykwartylowym (IQR) (dla danych ilościowych o rozkładzie niezgodnym z normalnym). Ocenę normalności przeprowadzono przez analizę histogramów i wskaźników z -score dla skośności i kurtozy – wartości $<1,96$ wskazują na normalność rozkładu.

Przeprowadziliśmy analizę rzetelności dla skali FAST (ponieważ polskie tłumaczenie tego narzędzia nie było wcześniej walidowane w grupie pacjentów z zaburzeniami nastroju). Spójność wewnętrzną (miara rzetelności testu) określono za pomocą α Cronbacha (wartości powyżej 0,7 uznawano za akceptowalne).

Obliczono korelacje między miarami anhedonii (DARS [wynik całkowity i podskale] lub SHAPS), skalą BRIAN (wynik całkowity i podskale), FAST i QIDS-SR. W zależności od normalności rozkładu zmiennych wybrano współczynnik korelacji Pearsona lub rang Spearmana.

Zbudowano modele regresji liniowej, w których zmiennymi zależnymi były poziom funkcjonowania (mierzony skalą FAST) lub nasilenie depresji (mierzone QIDS-SR). W wypadku modeli, gdzie QIDS-SR był zmienną zależną, jako predyktory wybrano zaburzenia rytmów biologicznych (BRIAN), anhedonię (ocenianą za pomocą DARS lub SHAPS) i terapię litem (uwzględniono leczenie litem w związku z jego potencjalnym wpływem na rytmy biologiczne). Ponieważ ChAD ma charakter postępujący, a u pacjentów w późniejszych stadiach choroby dochodzi do pogorszenia funkcjonowania, zbadaliśmy korelacje między wynikiem skali FAST a: wiekiem, czasem trwania choroby i liczbą przebytych epizodów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie korelacji dla wieku lub czasu trwania choroby (odpowiednio: $rs = 0,157$; $p = 0,315$ i $rs = 0,234$; $p = 0,130$). Dlatego zmienne te nie zostały uwzględnione w modelach regresji. Zaobserwowano istotne korelacje między wynikiem FAST a liczbą przebytych epizodów afektywnych ($rs = 0,325$; $p = 0,049$). Zbudowano modele z wynikiem FAST jako zmienną zależną, anhedonią (DARS lub SHAPS), zaburzeniami rytmów biologicznych i QIDS-SR, leczeniem litem lub liczbą przebytych epizodów afektywnych jako zmiennymi niezależnymi.

Jeśli chodzi o sposób wprowadzania predyktorów do modelu, wybrano metodę *forced entry*. Sprawdzono następujące podstawowe założenia modelu liniowego: (1) liniowość (oceniana za pomocą wykresów rozrzutu dla zmiennej zależnej i każdego predyktora); (2) homoskedastyczność, normalność i liniowość reszt (oceniane przez analizę histogramów reszt i wykresów reszt standaryzowanych od standaryzowanych wartości przewidywanych). Dane oceniono pod kątem występowania obserwacji odstających i wpływowych (na podstawie analizy odległości Cooka, odległości Mahalanobisa i statystyki „oddziaływania” [*average leverage*]) [40]. Potencjalną współliniowość sprawdzono przez obliczenie współczynnika inflacji wariancji (VIF) – wartości >10 wskazują na kolinearność.

Przeprowadzono analizę mediacji w celu oceny pośredniego wpływu anhedonii na poziom funkcjonowania lub nasilenie depresji przez rozregulowanie rytmów biologicznych (mierzone skalą BRIAN).

Analizy statystyczne przeprowadzono z użyciem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) w wersji 28.0. Do analizy mediacji wykorzystano narzędzie PRO-CESS (rozszerzenie do SPSS). Poziom istotności statystycznej ustalono na $p < 0,05$.

2. Wyniki

2.1. Charakterystyka populacji

Do badania włączono 58 pacjentów z ChAD w epizodzie depresyjnym. Podstawowe dane socjodemograficzne i kliniczne przedstawiono w tabeli 1. Pacjenci stosowali różne schematy farmakoterapii, ale w analizowanych modelach regresji jako zmienną uwzględniono jedynie leczenie litem w związku z dowodami potwierdzającymi wpływ tego leku na rytm dobowe.

Tabela 1. Podstawowe cechy społeczno-demograficzne i kliniczne badanej populacji; rozkłady wyników skal anhedonii (DARS i SHAPS), depresji (QIDS-SR), zaburzeń rytmu (BRIAN) i funkcjonowania (FAST) w badanej grupie

Wiek (lata: mediana; IQR)	35 (20)
Płeć (% kobiet)	62,1%
Wykształcenie (% osób z wyższym wykształceniem)	62,1%
Długość chorowania (lata: mediana; IQR)	7 (12)
Liczba przebytych wcześniej epizodów zaburzeń nastroju (mediana; IQR)	7 (4,8)
Przebyte epizody depresyjne	4 (3)
Przebyte epizody maniakalne/hipomaniakalne	3 (2)
Długość czasu trwania aktualnego epizodu (miesiące; mediana; IQR)	4 (4)
Palenie (% tak)	36,2%
BMI (kg/m ² ; mediana; IQR)	25 (6,7)
Podtyp choroby dwubiegunowej	
Typ I	19,0%
Typ II	74,1%
Spektrum dwubiegunowe	6,9%
Terapia litem (% tak)	24,1%
DARS (średnia; SD)	39,6 (15)
SHAPS (mediana; IQR)	4,5 (7)
QIDS-SR (średnia; SD)	13,8 (5,7)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

BRIAN (n = 54)	
Wynik całkowity (średnia; SD)	51,9 (8,5)
Sen (średnia; SD)	14,4 (2,8)
Aktywność (średnia; SD)	15,6 (3,4)
Aspekt społeczny (średnia; SD)	10,2 (3,2)
Schemat odżywiania (mediana; IQR)	12 (5,8)
FAST (średnia; SD) (n = 47)	35,7 (15,7)

IQR – rozstęp międzykwartyłowy; SD – odchylenie standardowe

W tabeli 1 przedstawiono także wyniki oceny psychometrycznej w badanej grupie osób z ChAD. Średni wynik QIDS-SR w naszej próbie wyniósł 13,8, co wskazuje na umiarkowane nasilenie depresji [41]. Mediana SHAPS wyniosła 4,5 – czyli powyżej punktu odcięcia wynoszącego 2 punkty (w pracy, w której opublikowano tę skalę, taki punkt odcięcia wybrano jako najlepiej odróżniający stan normy od anhedonii) [31]. Również średni wynik w teście FAST był powyżej punktu odcięcia wynoszącego 11 punktów, co wskazuje na upośledzenie funkcjonowania [38]. Rzetelność polskiego FAST była doskonała – wartość α Cronbacha ustalono na 0,927.

Obliczono korelacje między zmiennymi, a wyniki przedstawiono w tabeli 2. Zaobserwowano istotne statystycznie korelacje między skalą BRIAN (wynik całkowity), dwiema jej podskalami („Aktywność” i „Aspekt społeczny”), FAST, QIDS-SR oraz miarami anhedonii (SHAPS, DARS – wynik całkowity i większość podskal).

Tabela 2. Współczynniki korelacji między skalami mierzącymi anhedonię (DARS, SHAPS) a zaburzeniami rytmów biologicznych (BRIAN), problemami w funkcjonowaniu (FAST) i nasileniem depresji (QIDS-SR)

Wyszczególnienie	DARS-wynik całkowity	DARS-hobby	DARS-potrawy/napoje	DARS-aktywności towarzyskie	DARS-doświadczenia zmysłowe	SHAPS
BRIAN-wynik całkowity	-0,392**,p	-0,176	-0,428**	-0,462**,p	-0,335*	0,481**
BRIAN-Sen	-0,075p	0,053	-0,176	-0,130p	0,049	0,107
BRIAN-Aktywność	-0,543**,p	-0,336*	-0,456**	-0,579**,p	-0,439**	0,576**
BRIAN-Aspekt społeczny	-0,453**,p	-0,260	-0,452**	-0,481**,p	-0,470**	0,423**
BRIAN-Schemat odżywiania	-0,153	0,005	-0,124	-0,105p	-0,090	0,270
FAST	-0,406**,p	-0,202	-0,316*	-0,483**,p	-0,421**	0,511**
QIDS-SR	-0,482**,p	-0,305*	-0,310*	-0,503**,p	-0,397**	0,703**

* <0,05; ** <0,01; p – współczynnik korelacji Pearsona (pozostałe współczynniki obliczono jako współczynnik korelacji Spearmana ze względu na brak zgodności z rozkładem normalnym dla minimum jednej zmiennej)

2.2. Modele regresji

Zbudowano modele regresji liniowej, uwzględniając trudności w funkcjonowaniu (FAST) jako zmienną zależną, a jako predyktory: anhedonię (mierzoną za pomocą DARS lub SHAPS), zaburzenia rytmów biologicznych (BRIAN) i nasilenie depresji (QIDS-SR). Dodatkowe modele zbudowano, uwzględniając jako zmienne niezależne terapię litem lub liczbę wcześniejszych epizodów afektywnych (tab. 3).

Tabela 3. Modele regresji liniowej z funkcjonowaniem jako zmienną zależną (FAST) i anhedonią (DARS lub SHAPS), dysregulacją rytmów biologicznych (BRIAN) i nasileniem depresji (QIDS-SR) bądź terapią litem bądź liczbą wcześniejszych epizodów afektywnych jako predyktorami

Wyszczególnienie	b	SE	β	p
DARS	-0,231	0,153	-0,226	0,139
BRIAN	0,757	0,298	0,401	0,015
QIDS-SR	0,169	0,474	0,060	0,724
R2 = 0,32; pmodel < 0,001				
SHAPS	1,897	0,744	0,473	0,015
BRIAN	0,744	0,284	0,394	0,012
QIDS-SR	-0,496	0,557	-0,177	0,378
R2 = 0,38; pmodel < 0,001				
DARS	-0,095	0,160	-0,093	0,557
BRIAN	1,065	0,305	0,535	0,001
Lithium (1 – tak; 2 – nie)	-9,959	5,169	-0,285	0,061
R2 = 0,37; pmodel < 0,001				
SHAPS	0,967	0,650	0,240	0,144
BRIAN	0,870	0,321	0,437	0,010
Lithium (1 – tak; 2 – nie)	-8,272	4,938	-0,237	0,102
R2 = 0,39; pmodel = 0,003				
DARS	-0,196	0,173	-0,186	0,265
BRIAN	0,784	0,288	0,420	0,010
Liczba wcześniejszych epizodów	0,375	0,401	0,144	0,356
R2 = 0,34; pmodel < 0,001				
SHAPS	1,347	0,636	0,335	0,042

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

BRIAN	0,648	0,284	0,347	0,029
Liczba wcześniejszych epizodów	0,310	0,375	0,119	0,413
R ² = 0,39; p _{model} < 0,001				

b – współczynnik niestandardyzowany; SE – błąd standardowy; β – współczynnik standaryzowany; R² – współczynnik determinacji

Wszystkie modele regresji były istotne statystycznie. Po uwzględnieniu w modelu nasilenia depresji dysregulacja rytmów biologicznych i anhedonia mierzone skalą SHAPS były istotnymi predyktorami poziomu funkcjonowania (przy czym większe zaburzenia rytmu i wyższa anhedonia wiązały się z gorszym poziomem funkcjonowania). Kiedy jako miarę anhedonii włączono do modelu DARS, tylko BRIAN był istotną zmienną niezależną.

Gdy jedną ze zmiennych było leczenie litem (zamiast poziomu nasilenia depresji), jedynie rozregulowanie rytmów biologicznych istotnie przewidywało poziom funkcjonowania (anhedonia traciła istotność statystyczną). Z kolei gdy w modelach uwzględniono liczbę wcześniejszych epizodów afektywnych, zaburzenie rytmów biologicznych i anhedonia (mierzone metodą SHAPS) były statystycznie istotnymi predyktorami całkowitego wyniku w skali FAST.

Zbudowano kolejne modele regresji liniowej, w których zmienną zależną było nasilenie depresji (QIDS-SR), a anhedonia (DARS lub SHAPS), zaburzenia rytmów biologicznych i leczenie litem były predyktorami (tab. 4).

Tabela 4. Model regresji liniowej z nasileniem depresji jako zmienną zależną (QIDS-SR) i anhedonią (DARS lub SHAPS), rozregulowaniem rytmu biologicznego (BRIAN) i terapią litem jako predyktorami

Wyszczególnienie	b	SE	β	p
DARS	-0,118	0,048	-0,331	0,017
BRIAN	0,281	0,085	0,428	0,002
Lithium (1 – tak; 2 – nie)	0,237	1,484	0,020	0,874
R ² = 0,41; p _{model} < 0,001				
SHAPS	0,953	0,159	0,637	<0,001
BRIAN	0,171	0,074	0,243	0,026
Lithium (1 – tak; 2 – nie)	0,834	1,205	0,065	0,493
R ² = 0,61; p _{model} < 0,001				

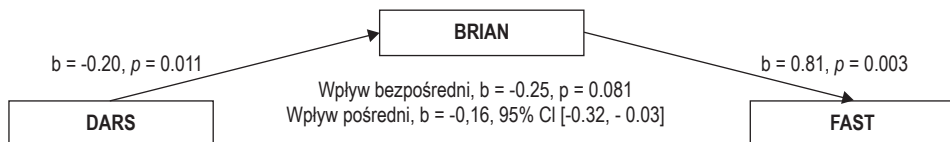
b – współczynnik niestandardyzowany; SE – błąd standardowy; β – współczynnik standaryzowany; R² – współczynnik determinacji

Anhedonia (niezależnie od rodzaju użytego narzędzia psychometrycznego) i rozregulowanie rytmów biologicznych były niezależnymi istotnymi predyktorami nasilenia depresji, a modele wyjaśniały do 61% wariancji zmiennej zależnej. Wyższa anhedonia

(tj. niższe wyniki w skali DARS i wyższe w SHAPS) oraz większe zaburzenie rytmów biologicznych były predyktorami większego nasilenia depresji.

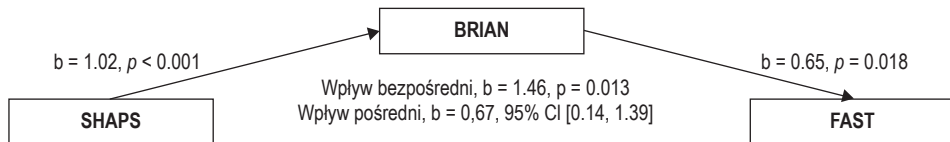
2.3. Analiza mediacji

Do oszacowania pośredniego wpływu anhedonii (mierzonych za pomocą DARS lub SHAPS) na funkcjonowanie (FAST) przez rozregulowanie rytmów biologicznych (BRIAN) wykorzystano analizę mediacji. Diagramy mediacji przedstawiono na rysunkach 1 i 2. W obu modelach zaobserwowano istotną mediację – po uwzględnieniu rozregulowania rytmów biologicznych bezpośredni wpływ anhedonii na funkcjonowanie był: (1) nieistotny w wypadku stosowania DARS jako narzędzia pomiarowego; (2) słabszy w porównaniu z brakiem mediatora w modelu (gdy jako predyktor zastosowano SHAPS).



b – współczynniki regresji; 95% CI – 95% przedział ufności obliczony metodą bootstrap na 5000 próbkach

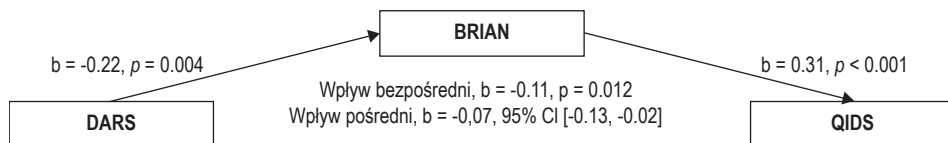
Rysunek 1. Model z anhedonią (DARS) jako predyktorem poziomu funkcjonowania (FAST) i z dysregulacją rytmów biologicznych (BRIAN) jako mediatorem



b – współczynniki regresji; 95% CI – 95% przedział ufności obliczony metodą bootstrap na 5000 próbkach

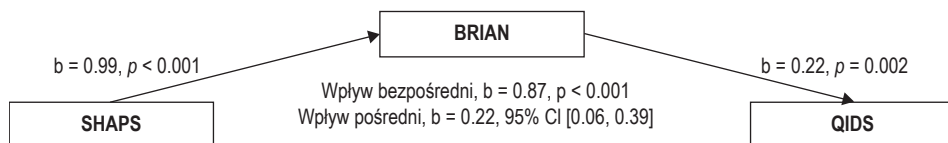
Rysunek 2. Model z anhedonią (SHAPS) jako predyktorem poziomu funkcjonowania (FAST) i z dysregulacją rytmów biologicznych (BRIAN) jako mediatorem

Analizę mediacji wykorzystano także do oszacowania pośredniego wpływu anhedonii (mierzonej za pomocą DARS lub SHAPS) na nasilenie depresji (QIDS-SR) przez rozregulowanie rytmów biologicznych (BRIAN). Schematy mediacji przedstawiono na rysunkach 3 i 4. W obu modelach zaobserwowano istotną statystycznie mediację – po uwzględnieniu rozregulowania rytmów biologicznych wpływ anhedonii na nasilenie depresji był słabszy w porównaniu z efektem całkowitym (bez mediatora).



b – współczynniki regresji; 95% CI – 95% przedział ufności obliczony metodą bootstrap na 5000 próbkach

Rysunek 3. Model z anhedonią (DARS) jako predyktorem nasilenia depresji (QIDS-SR) i z dysregulacją rytmów biologicznych (BRIAN) jako mediatorem



b – współczynniki regresji; 95% CI – 95% przedział ufności obliczony metodą bootstrap na 5000 próbkach

Rysunek 4. Model z anhedonią (SHAPS) jako predyktorem nasilenia depresji (QIDS-SR) i z dysregulacją rytmów biologicznych (BRIAN) jako mediatorem

3. Omówienie wyników

W niniejszej pracy po raz pierwszy wykazano trójstronne interakcje między anhedonią, rozregulowaniem rytmów biologicznych i funkcjonowaniem/nasileniem depresji u pacjentów z ChAD. Wyniki naszych badań wskazują na ważną rolę rytmów biologicznych w opisywanych zjawiskach.

Zaobserwowaliśmy istotne statystycznie, umiarkowane korelacje między zaburzeniem rytmów biologicznych a anhedonią (współczynniki korelacji $-0,392$ i $0,481$ odpowiednio dla DARS i SHAPS). Nie wszystkie podskale z narzędzia BRIAN były jednak istotnie skorelowane z miarami anhedonii – tylko współczynniki dla podskal „Aktywność” oraz „Aspekt społeczny” osiągnęły istotność statystyczną. Najwyższe, silne korelacje zaobserwowano między podskalą „Aktywność” a DARS lub SHAPS (odpowiednio $-0,543$ i $0,576$). Analiza poszczególnych podskal DARS wykazała, że anhedonia w obszarach „potrawy/napoje”, „aktywności towarzyskie” i „doznania zmysłowe” najsilniej koreluje z rozregulowaniem rytmów biologicznych. Podskala „Aktywność” skali BRIAN zawiera pytania o trudności w utrzymaniu rytmu zajęć domowych, obowiązków zawodowych, aktywności fizycznej i seksualnej, natomiast podskala „Aspekt społeczny” dotyczy kontaktów i komunikacji z innymi ludźmi. Można postawić hipotezę, że deficyty w zakresie konsumpcyjnym lub motywacyjnym mogą prowadzić do zaniedbywania różnych czynności i zakłócać regularność m.in. aktywności zawodowych, rozrywek, kontaktów społecznych, uprawiania sportu.

Co ciekawe, anhedonia (mierzona skalą SHAPS) i rozregulowanie rytmów biologicznych były niezależnymi predyktorami poziomu funkcjonowania, nawet kontrolowane przez nasilenie objawów depresyjnych (oceniane QIDS-SR) czy liczbę

przebytych epizodów afektywnych. Inni autorzy zaobserwowali, że zaburzenie rytmów biologicznych może być niezależnym predyktorem obniżonego poziomu funkcjonowania [2, 8, 9], ale według naszej wiedzy dotychczas nie opublikowano żadnych doniesień na temat dodatkowego związku tych zmiennych z anhedonią. Analiza mediacji wykazała pełną mediację dla związku między BRIAN, DARS i FAST – wpływ anhedonii (mierzonej DARS) na poziom funkcjonowania nie był już istotny statystycznie, gdy mediatorem było rozregulowanie rytmów biologicznych. Gdy jako jeden z czynników predykcyjnych funkcjonowania potraktowano leczenie litem, rozregulowanie rytmów pozostało istotne, natomiast anhedonia straciła istotność statystyczną w modelu.

Zarówno anhedonia (niezależnie od użytego narzędzia pomiarowego), jak i zaburzenia rytmów biologicznych były niezależnymi predyktorami nasilenia depresji (standaryzując na terapię litem), przy czym modele wyjaśniały stosunkowo dużą część wariancji zmiennej zależnej (41%, gdy w modelu uwzględniono DARS, i 61% dla SHAPS). Analiza mediacji wykazała istotną statystycznie mediację związku między anhedonią a nasileniem depresji przez wynik skali BRIAN. Opisano dotychczas związki zaburzeń rytmów biologicznych z nasileniem depresji u pacjentów z ChAD [2, 42, 43], ale nie badano go z uwzględnieniem anhedonii.

Spośród wszystkich podskal DARS podskala „Aktywności towarzyskie” najsilniej w naszym badaniu korelowała z rozregulowaniem rytmów biologicznych, wynikami FAST i QIDS-SR. Obserwacja ta jest zgodna z przywołaną już we wstępie teorią „społecznych zeitgeberów”, według której zaniedbanie aktywności towarzyskich może prowadzić do niewystarczającej obecności zewnętrznych „zeitgeberów”, zaburzenia rytmów okołodobowych i ostatecznie do wystąpienia depresji lub zaburzeń funkcjonowania [4, 17, 18]. Na podstawie wyników naszego badania można spekulować, że zaburzenia rytmów w zakresie aktywności społecznych są mediatorem między anhedonią a nasileniem depresji/gorszym funkcjonowaniem. Nasze badania uzupełniają teorię „zintegrowanego modelu nagrody/rytmu dobowego” (*integrated reward/circadian rhythm model*), która postuluje m.in., że dezaktywacja/aktywacja behawioralnego systemu dążeń prowadzi do desensytyzacji/sensytyzacji układu nagrody, zakłócenia społecznych aktywności i rytmów okołodobowych, a w konsekwencji do objawów depresyjnych/hipomaniakalnych [4, 17, 22, 44]. Jedną z interwencji chronoterapeutycznych powiązanych z powyższymi teoriami jest terapia interpersonalna i rytmów społecznych (*Interpersonal and Social Rhythm Therapy – IPSRT*) [45]. Celem tej formy terapii jest monitorowanie i ustabilizowanie regularności codziennych aktywności i kontaktów społecznych. Badania (w tym randomizowane badania kontrolowane) wykazały skuteczność IPSRT w ostrym i podtrzymującym leczeniu depresji dwubiegunowej oraz w poprawie funkcjonowania psychospołecznego i zawodowego pacjentów z ChAD [15, 46].

Nasze badanie ma kilka ograniczeń: (1) jego przekrojowy charakter nie pozwala na wykazanie związku przyczynowo-skutkowego oraz kierunku opisywanych interakcji; (2) do badania włączono pacjentów z innymi schorzeniami psychiatrycznymi (lecz wśród pacjentów z ChAD współchorobowość jest częsta, a brak ograniczenia badanej przez nas populacji do tylko jednej diagnozy sprawia, że próba jest bardziej naturalistyczna) [26]; (3) pacjenci stosowali różne schematy farmakoterapii, co potencjalnie

mogło mieć wpływ na ich wyniki (w modelach regresji uwzględniliśmy jednak leczenie litem w związku z dowodami na jego potencjalną rolę w regulacji rytmów dobowych); 4) nie można wyciągnąć z niego żadnych definitywnych wniosków na temat zaburzeń rytmów okołodobowych, ponieważ nie badaliśmy obiektywnych markerów rytmu dobowego (takich jak poziom melatoniny).

4. Wnioski

Podsumowując, zaobserwowaliśmy istotne interakcje między anhedonią, rozregulowaniem rytmów biologicznych a poziomem funkcjonowania czy nasileniem depresji. Wyniki naszego badania mogą prowadzić do hipotezy, że deficyty w układzie nagrody przez zakłócanie codziennych aktywności i kontaktów społecznych skutkują gorszym funkcjonowaniem i większym nasileniem depresji. Aby lepiej zrozumieć te złożone interakcje, potrzebne są dalsze badania podłużne uwzględniające biomarkery rytmu okołodobowego.

Piśmiennictwo

1. Rybakowski J. *Etiopathogenesis of bipolar affective disorder – The state of the art for 2021*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(3): 481–496.
2. Pinho M, Sehmbi M, Cudney LE, Kauer-Sant’anna M, Magalhães PV, Reinares M i wsp. *The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: A large multi-center study*. Acta Psychiatr. Scand. 2016; 133(2): 102–108.
3. Dopierala E, Chrobak AA, Kapczinski F, Michalak M, Tereszko A, Ferenczajn-Rochowiak E i wsp. *The biological rhythms interview of assessment in neuropsychiatry in patients with bipolar disorder: Correlation with affective temperaments and schizotypy*. Rev. Bras. Psiquiatr. 2016; 38(4): 325–328.
4. Ahmad A, Anderson KN, Watson S. *Sleep and circadian rhythm disorder in bipolar affective disorder*. Curr. Top. Behav. Neurosci. 2021; 48: 133–147.
5. Duarte Faria A, De Azevedo Cardoso T, Campos Mondin T, De Mattos Souza LD, Da Silva Magalhaes PV, Patrick Zeni C i wsp. *Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naïve young adults*. J. Affect. Disord. 2015; 186: 145–148.
6. Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, Bruin de PFC, Bruin de VMS. *Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review*. Sleep Med. Rev. 2017; 34: 46–58.
7. Rosa AR, Comes M, Torrent C, Solè B, Reinares M, Pachiarotti I i wsp. *Biological rhythm disturbance in remitted bipolar patients*. Int. J. Bipolar Disord. 2013; 1(1): 1–6.
8. Slyepchenko A, Allega OR, Leng X, Minuzzi L, Eltayebani MM, Skelly M i wsp. *Association of functioning and quality of life with objective and subjective measures of sleep and biological rhythms in major depressive and bipolar disorder*. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2019; 53(7): 683–696.
9. Giglio LM, Magalhães PVS, Kapczinski NS, Walz JC, Kapczinski F. *Functional impact of biological rhythm disturbance in bipolar disorder*. J. Psychiatr. Res. 2010; 44(4): 220–223.
10. Yan X, Xu P, Sun X. *Circadian rhythm disruptions: A possible link of bipolar disorder and endocrine comorbidities*. Front. Psychiatry 2023; 13: 1065754.

11. Moreira J, Geoffroy PA. *Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms*. *Chronobiology Int.* 2016; 33(4): 351–373.
12. Rohr KE, McCarthy MJ. *The impact of lithium on circadian rhythms and implications for bipolar disorder pharmacotherapy*. *Neurosci. Lett.* 2022; 786: 136772.
13. Gold AK, Kinrys G. *Treating circadian rhythm disruption in bipolar disorder*. *Curr. Psychiatry Rep.* 2019; 21(3): 14.
14. McCarthy MJ, Gottlieb JF, Gonzalez R, McClung CA, Alloy LB, Cain S i wsp. *Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder: A critical multi-disciplinary literature review and agenda for future research from the ISBD task force on chronobiology*. *Bipolar Disord.* 2022; 24(3): 232–263.
15. Gottlieb JF, Benedetti F, Geoffroy PA, Henriksen TEG, Lam RW, Murray G i wsp. *The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology*. *Bipolar Disord.* 2019; 21(8): 741–773.
16. Webb IC, Antle MC, Mistlberger RE. *Regulation of circadian rhythms in mammals by behavioral arousal*. *Behav. Neurosci.* 2014; 128(3): 304–325.
17. Alloy LB, Nusslock R, Boland EM. *The development and course of bipolar spectrum disorders: An integrated reward and circadian rhythm dysregulation model*. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2015; 11: 213–250.
18. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. *The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation*. *Clin. Psychol. Rev.* 2006; 26(6): 679–694.
19. Murray G, Nicholas CL, Kleiman J, Dwyer R, Carrington MJ, Allen NB i wsp. *Nature's clocks and human mood: The circadian system modulates reward motivation*. *Emotion* 2009; 9(5): 705–716.
20. Murray G, Harvey A. *Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder*. *Bipolar Disord.* 2010; 12(5): 459–472.
21. Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. *Circadian rhythm dysregulation in bipolar spectrum disorders*. *Curr. Psychiatry Rep.* 2017; 19(4): 21.
22. Boland EM, Stange JP, LaBelle DR, Shapero BG, Weiss RB, Abramson LY i wsp. *Affective disruption from social rhythm and behavioral approach system (BAS) sensitivities: A test of the integration of the social zeitgeber and BAS theories of bipolar disorder*. *Clin. Psychol. Sci.* 2016; 4(3): 418–432.
23. Albrecht U. *The circadian clock, reward, and memory*. *Front. Mol. Neurosci.* 2011; 4: 41.
24. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition. 2013.
25. Rizvi SJ, Lambert C, Kennedy S. *Presentation and neurobiology of anhedonia in mood disorders: Commonalities and distinctions*. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018; 20(2): 13.
26. Loftus J, Scott J, Vorspan F, Icick R, Henry C, Gard S i wsp. *Psychiatric comorbidities in bipolar disorders: An examination of the prevalence and chronology of onset according to sex and bipolar subtype*. *J. Affect. Disord.* 2020; 267: 258–263.
27. Schober P, Schwarte LA. *Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation*. *Anesth. Analg.* 2018; 126(5): 1763–1768.
28. Rizvi SJ, Quilty LC, Sproule BA, Cyriac A, Michael Bagby R, Kennedy SH. *Development and validation of the Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS) in a community sample and individuals with major depression*. *Psychiatry Res.* 2015; 229(1–2): 109–119.
29. Rizvi SJ, Pizzagalli DA, Sproule BA, Kennedy SH. *Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 65: 21–35.

30. Gorostowicz A, Rizvi SJ, Kennedy SH, Chrobak AA, Dudek D, Cyranka K i wsp. *Polish adaptation of the Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS) – Validation in the clinical sample*. *Front. Psychiatry*. 2023; 14: 1268290.
31. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. *A scale for the assessment of hedonic tone. The Snaith-Hamilton Pleasure Scale*. *Br. J. Psychiatry* 1995; 167(1): 99–103.
32. Siwek M, Gorostowicz A, Chrobak AA, Gerlich A, Krupa AJ, Juryk A i wsp. *TED-Trazodone Efficacy in Depression: A naturalistic study on the efficacy of trazodone in an extended-release formulation compared to SSRIs in patients with a depressive episode-preliminary report*. *Brain Sci*. 2023; 13(1): 86.
33. Fried EI. *The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales*. *J. Affect. Disord*. 2017; 208: 191–197.
34. Chrobak AA, Siwek M, Dudek D, Rybakowski JK. *Content overlap analysis of 64 (hypo) mania symptoms among seven common rating scales*. *Int. J. Methods Psychiatr. Res*. 2018; 27(3): e1737.
35. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN i wsp. *The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): A psychometric evaluation in patients with chronic major depression*. *Biol. Psychiatry* 2003; 54(5): 573–583.
36. Giglio LMF, Magalhães PV da S, Andrezza AC, Walz JC, Jakobson L, Rucci P i wsp. *Development and use of a biological rhythm interview*. *J. Affect. Disord*. 2009; 118(1–3): 161–165.
37. Dopierala E, Chrobak A, Kapczinski F, Michalak M, Tereszko A, Ferensztajn-Rochowiak E i wsp. *A Study of biological rhythm disturbances in Polish remitted bipolar patients using the BRIAN, CSM, and SWPAQ scales*. *Neuropsychobiology* 2017; 74(2): 125–130.
38. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M i wsp. *Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder*. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 2007; 3: 5.
39. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E i wsp. *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10*. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59(Suppl 20): 22–33.
40. Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*, 5th ed. London: SAGE Publications; 2018.
41. Yeung A, Feldman G, Pedrelli P, Hails K, Fava M, Reyes T i wsp. *The quick inventory of depressive symptomatology, clinician rated and self-report: A psychometric assessment in chinese americans with major depressive disorder*. *J. Nerv. Ment. Dis*. 2012; 200(8): 712–715.
42. Palagini L, Miniati M, Marazziti D, Massa L, Grassi L, Geoffroy PA. *Circadian rhythm alterations may be related to impaired resilience, emotional dysregulation and to the severity of mood features in bipolar I and II disorders*. *Clin. Neuropsychiatry* 2022; 19(3): 174–186.
43. Palagini L, Cipollone G, Moretto U, Masci I, Tripodi B, Caruso D i wsp. *Chronobiological dis-rhythmicity is related to emotion dysregulation and suicidality in depressive bipolar II disorder with mixed features*. *Psychiatry Res*. 2019; 271: 272–278.
44. Nusslock R, Young CB, Damme KSF. *Elevated reward-related neural activation as a unique biological marker of bipolar disorder: Assessment and treatment implications*. *Behav. Res. Ther*. 2014; 62: 74–87.

45. Swartz HA, Levenson JC, Frank E. *Psychotherapy for bipolar II disorder: The role of interpersonal and social rhythm therapy*. Prof. Psychol. Res. Pract. 2012; 43(2): 145–153.
46. Frank E, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME i wsp. *The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder*. Am. J. Psychiatry 2008; 165(12): 1559–1565.

Adres: Marcin Siwek
Zakład Zaburzeń Afektywnych
Katedra Psychiatrii UJ CM
e-mail: marcin.siwek@uj.edu.pl

Otrzymano: 20.12.2023
Zrecenzowano: 25.01.2024
Przyjęto do druku: 28.01.2024