

Armando L. Morera-Fumero^{a,b}
Estefanía Díaz-Mesa^{a,c}
Pedro Abreu-González^d
Lourdes Fernandez-Lopez^{a,e}

Pacientes ingresados por recaída aguda de esquizofrenia paranoide: cambios estacionales, pero no circadianos, en los niveles séricos de proteína S100B

^a Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna (ULL), La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^b Consultoria Psiquiátrica SC, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^c Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^d Departamento de Ciencias Médicas Básicas: Unidad de Fisiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna (ULL), La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^e Sociedad para la Investigación y Asistencia en Salud Mental, Santa Cruz de Tenerife, Spain

RESUMEN

Introducción. El objetivo de esta investigación es estudiar si los pacientes esquizofrénicos presentan niveles más altos de proteína S100B en verano que en invierno, como se ha descrito en sujetos sanos.

Método. Se estudiaron 52 pacientes caucásicos que ingresaron por recaída aguda y que cumplían con los criterios DSM-IV de esquizofrenia paranoide. La proteína S100B en suero se midió a las 12:00 y las 00:00 horas el día después del ingreso. Los pacientes fueron reclutados durante nueve meses (julio-marzo) y se agruparon por estación, según la fecha de ingreso, como grupo de verano, otoño o invierno. Los niveles séricos de S100B se midieron con un ELISA.

Resultados. Los pacientes ingresados en invierno presentaron niveles séricos de proteína S100B significativamente más altos a las 12:00 y 00:00 horas que los pacientes ingresados en verano (12:00, invierno: $287,5 \pm 264,9$ vs. verano: $33,7 \pm 22,6$, $p < 0,05$; 00:00, invierno: $171,2 \pm 143,8$ vs. verano: $23,3 \pm 18,6$, $p < 0,05$). Las concentraciones séricas de S100B en otoño no fueron significativamente diferentes de las concentraciones de verano o invierno (12:00: $128,7 \pm 208,8$, 00:00: $102,2 \pm 153,2$). No hubo diferencias significativas por estación entre las concentraciones diurnas y nocturnas de proteína S100B.

Conclusiones. Los pacientes esquizofrénicos hospitalizados por una descompensación aguda presentan concen-

traciones séricas de proteína S100B significativamente más altas en invierno que en verano, al contrario de lo descrito en sujetos sanos, tanto a las 12:00 horas como a las 00:00 horas. Al estudiar este biomarcador en la esquizofrenia es recomendable controlar el cambio de estación como fuente de sesgo en los diseños experimentales.

Palabras clave. S100B; esquizofrenia, cambios estacionales; ritmos circadianos; biomarcadores.

Actas Esp Psiquiatr 2021;49(5):211-16 | ISSN: 1578-2735

ACUTE PARANOID SCHIZOPHRENIA RELAPSED INPATIENTS PRESENT SUMMER/WINTER BUT NOT DAY/NIGHT CHANGES IN SERUM S100B CONCENTRATIONS

ABSTRACT

Introduction. Healthy subjects present higher summer than winter S100B protein concentrations. There is no available information regarding if schizophrenia patients present the same pattern. The aim of this research is to study if patients with schizophrenia present seasonal changes in serum S100B concentrations.

Methods. In fifty-two Caucasian schizophrenia paranoid inpatients meeting DSM-IV criteria, serum S100B protein was measured at 12:00 h and 00:00 h the next day after admission. Patients were recruited for a period of nine months (July-March) and were grouped as summer, autumn or winter group according to the date of admission. Serum S100B levels were measured with an enzyme-linked immunoassay (ELISA) kit.

Results. Patients admitted in winter had significantly higher serum S100B concentrations at 12:00 h and 00:00 h than

Autor para correspondencia:

Armando L. Morera-Fumero. Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna (ULL), 38071, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Islas Canarias, Spain
E-mail address: amorera@ull.es

patients admitted in summer (12:00, winter: 287.5 ± 264.9 vs. summer: 33.7 ± 22.6 , $p < 0.05$; 00:00, winter: 171.2 ± 143.8 vs. summer: 23.3 ± 18.6 , $p < 0.05$). Autumn serum S100B concentrations were not significantly different from the summer or winter concentrations (12:00: 128.7 ± 208.8 , 00:00: 102.2 ± 153.2). There were no significant differences between 12:00 and 00:00 serum S100B concentrations in any season.

Conclusions. Acutely relapsed paranoid schizophrenia inpatients present significantly higher serum S100B concentrations in winter than summer, the opposite pattern described in healthy subjects, both at midday and midnight. Controlling this seasonal change as source of bias in experimental designs is strongly advisable.

Key words. s100b; schizophrenia; seasonal changes; circadian rhythms; biomarkers

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad que se caracteriza por la existencia de delirios, alucinaciones, desorganización del discurso y de la conducta y de otros síntomas que causan disfunción social o laboral. Su diagnóstico está basado aún en la entrevista clínica, por lo que la investigación sobre marcadores biológicos que ayuden al diagnóstico debería ser una preocupación primordial¹. Las determinaciones analíticas se basan en la precisión de las técnicas de laboratorio, incluidos los aspectos de sensibilidad y especificidad entre otros parámetros. A veces, el individuo del que se toma la muestra biológica no es considerado como una fuente de variabilidad en los resultados de los parámetros biológicos obtenidos. La investigación sobre marcadores biológicos es una tarea difícil porque algunas variables biológicas presentan valores que dependen de factores demográficos o individuales tales como género, grupo étnico o cronotipo^{2,3}, entre otros. Se ha informado de una alta variabilidad entre diferentes individuos y una baja variabilidad en el mismo individuo en las medidas biológicas^{2,4}. Por otra parte, variables no relacionadas con el individuo, tales como los cambios circadianos o estacionales^{5,6}, también han mostrado que pueden afectar a algunos marcadores biológicos.

La S100B, una proteína fijadora de calcio que se ha propuesto como marcador de la activación de los astrocitos y de la disfunción cerebral, se ha usado como marcador biológico en la esquizofrenia⁷. La S100B ejerce tanto una función autocrina como paracrina en las neuronas y células de la glía⁸. En estudios *in vitro*, la S100B promueve el crecimiento y supervivencia neuronal a concentraciones nanomolares⁹, pero induce apoptosis a concentraciones micromolares¹⁰.

En general, los pacientes esquizofrénicos presentan altos niveles de S100B comparados con los sujetos sanos¹¹⁻¹⁴. En

personas sanas, la S100B sérica no muestra cambios circadianos, pero sí presenta niveles significativamente más altos en verano que en invierno¹⁵.

En un trabajo anterior publicado por nuestro grupo de investigación hemos informado que pacientes con esquizofrenia paranoide presentan al ingreso unos niveles séricos de S100B más altos durante el día que durante la noche, pero al alta no hay diferencias entre las concentraciones séricas diurnas y nocturnas, coincidiendo con lo que ocurría en el grupo control¹². Se desconoce si la proteína S100B en los pacientes esquizofrénicos presenta cambios estacionales como ocurre en los sujetos sanos.

El objetivo de esta investigación es explorar si los pacientes con esquizofrenia presentan cambios estacionales en las concentraciones séricas de S100B.

METODOLOGÍA

Sujetos

En el estudio participaron cincuenta y dos personas de origen caucásico ingresadas que cumplían criterios DSM-IV de esquizofrenia paranoide. Los pacientes con recaídas agudas fueron reclutados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de Canarias durante un periodo de nueve meses (julio de 2006 a marzo de 2007). Todos los pacientes habían sido diagnosticados de manera independiente por dos psiquiatras clínicos. Fueron agrupados como verano, otoño o invierno de acuerdo a su fecha de ingreso. Los pacientes con abuso de alcohol u otras sustancias, enfermedad física, embarazo, trauma físico o discapacidad intelectual fueron excluidos. El protocolo del estudio se desarrolló siguiendo la Declaración de Helsinki y todos los pacientes o sus familiares dieron el consentimiento informado antes de su inclusión. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario de Canarias.

Valoración Psicopatológica

La psicopatología se valoró utilizando la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)¹⁶. Las puntuaciones en las subescalas positiva, negativa y general se usaron como marcadores de severidad de los síntomas clínicos. La PANSS se administró en las 24 horas siguientes al ingreso.

Determinación en sangre de la proteína S100B

Las tomas de las muestras de sangre fueron realizadas un día posterior al ingreso de los pacientes. Las muestras se tomaron a las 12:00 (fase de luz) y 00:00 (fase de oscuridad) horas. Una vez extraídas las muestras de sangre fueron colocadas en tubos vacutainer sin anticoagulante. Posteriormente

te, se dejaron a temperatura ambiente unos 15 minutos y, luego, centrifugadas a 3000 rpm durante 5-10 minutos. Los sueros obtenidos fueron alicuotados y almacenados a -70 °C hasta su posterior análisis. Para minimizar la variabilidad en los análisis, todas las muestras fueron analizadas el mismo día y con el mismo kit. El analista desconocía, en todo momento, la procedencia y agrupación de las muestras a analizar (doble ciego).

Los niveles séricos de S100B fueron determinados mediante un kit ELISA siguiendo las indicaciones del fabricante (BioVendor, Candler, EEUU). Este ELISA utiliza un anticuerpo vacuno policlonal de la proteína S100B adherido a cada uno de los 96 pocillos de la placa de valoración. El resultado final del análisis es un complejo amarillo en el que se determinó su absorbancia en un espectrofotómetro de microplaca (Benchmark Plus, Bio-Rad, Hercules, CA, EEUU), a una longitud de onda máxima (Imax) de 450 nm. En este ELISA, el límite de detección se estableció en 17,0 pg/ml. Los coeficientes de variación (CV) fueron 3,92 % y 5,03 % para intra e interensayo, respectivamente.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando la versión 21 del paquete estadístico SPSS (SPSS, Chicago, Illinois, EEUU). El análisis de la varianza (ANOVA) se aplicó para examinar las diferencias séricas de S100B en verano-otoño-invierno. Si el ANOVA era significativo, se realizaba la comparación con el test *post hoc* de Bonferroni. Para comparar las concentraciones séricas de S100B al mediodía vs. medianoche se utilizó una t-test para datos apareados. La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante una Chi cuadrado.

Para controlar el posible efecto de los diferentes antipsicóticos sobre la concentración de S100B todos los tratamientos antipsicóticos fueron transformados en las dosis equivalentes del antipsicótico clorpromazina (CAED)¹⁷.

Todas las pruebas estadísticas eran de dos colas. El nivel de significatividad estadística se estableció en 0,05.

RESULTADOS

Comparación de variables demográficas y clínicas según la estación del año en el momento del ingreso

La comparación de las variables demográficas y clínicas en relación a la estación del año en el momento del ingreso se muestra en la Tabla 1 y Tabla 2. Las tres muestras de pacientes tenían una distribución similar por edad y género. Los pacientes ingresados en verano, otoño o invierno no diferían significativamente en las variables clínicas.

Tabla 1	Comparación de variables demográficas según la estación de ingreso del paciente				
Variables	Verano	Otoño	Invierno	F o X ²	P
Edad	39,4 ± 9,8	35,2 ± 10,3	36,4 ± 9,1	0,89	0,42
Genero					
Masculino/	12/8	10/4	14/4	4,0	0,13
Femenino					

Tabla 2	Comparación de variables clínicas según la estación de ingreso del paciente				
Variables	Verano	Otoño	Invierno	F	P
CAED	673,5 ± 408,9	795,2 ± 407,8	797,1 ± 407,5	0,31	0,74
Escala positiva	19,6 ± 4,1	19,2 ± 5,3	21,3 ± 5,4	0,52	0,59
Escala negativa	14,9 ± 6,2	13,3 ± 5,3	15,4 ± 6,3	0,22	0,81
Escala general	24,3 ± 4,9	24,1 ± 3,7	23,7 ± 3,9	0,04	0,96
Edad de inicio	21,5 ± 5,5	24,5 ± 9,2	25,9 ± 6,6	0,86	0,43
Duración de la enfermedad	16,6 ± 13,0	9,3 ± 7,2	11,7 ± 8,9	1,58	0,22
NPA	4,0 ± 3,2	4,8 ± 3,9	3,0 ± 2,3	0,82	0,45
Índice de Masa Corporal	28,9 ± 6,4	26,1 ± 3,2	26,4 ± 4,9	1,20	0,32

CAED: Dosis de antipsicóticos transformadas en dosis equivalente de Clorpromazina; NPA: Número de ingresos previos

Tabla 3	Comparación de niveles séricos de S100B según la estación de ingreso del paciente				
Variable	Verano	Otoño	Invierno	F	P
S100B 12:00	33,7 ± 22,6	128,9 ± 208,5	287,5 ± 264,9	4,13	0,02
S100B 00:00	23,3 ± 18,6	102,2 ± 153,2	171,2 ± 143,8	3,35	0,04

Comparación de las concentraciones séricas de S100B según la estación del año en que se produjo el ingreso

La Tabla 3 muestra los resultados de la comparación ANOVA de las concentraciones séricas de la S100B según la

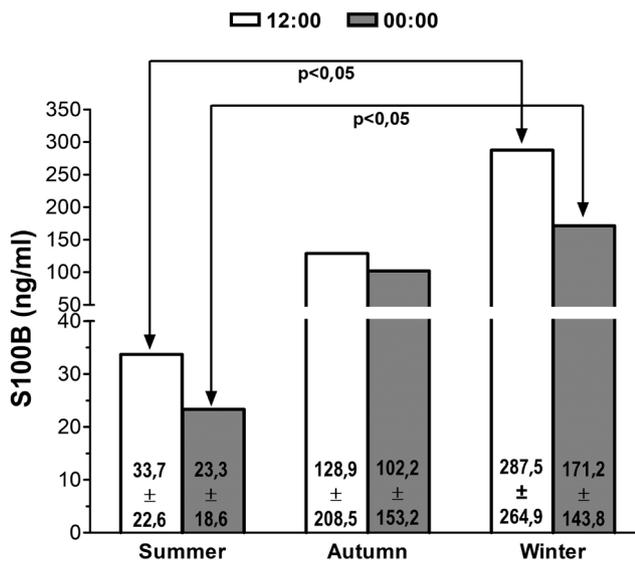


Figura 1 Comparación *post hoc* de Bonferroni de las concentraciones séricas de S100B al mediodía y medianoche

estación del año en que se realizó el ingreso. La comparación de los niveles séricos de S100B por estación señalaban un efecto significativo de la estación sobre la S100B en suero a las 12:00 y a las 00:00 h. La Figura 1 muestra la comparación *post hoc* del test de Bonferroni en función de la estación del año. Las concentraciones en suero de S100B eran significativamente más altas en invierno que en verano, tanto a las 12:00 como a las 00:00 h. Las concentraciones en suero de S100B en otoño no eran significativamente diferentes de las concentraciones en verano o en invierno.

Comparación de las concentraciones séricas de S100B según la hora del día y la estación en que se tomó la muestra

La comparación T-test de la S100B de las muestras sanguíneas de las 12:00 vs. 00:00 h por estación no mostraron diferencias significativas (Tabla 4).

Estación	S100B 12:00	S100B 00:00	T	P
Verano	33,7 ± 22,6	23,3 ± 18,6	1,29	0,23
Otoño	128,9 ± 208,5	102,2 ± 153,2	0,77	0,46
Invierno	287,5 ± 264,9	171,2 ± 143,8	1,91	0,93

DISCUSIÓN

Hasta donde nosotros sabemos, esta es la primera vez que los cambios verano-invierno en las concentraciones de proteína S100B se informan en pacientes hospitalizados por una recaída aguda de esquizofrenia paranoide. Los pacientes tenían unas concentraciones séricas de S100B significativamente más altas en invierno que en verano, siendo las concentraciones en otoño más altas que en verano, pero más bajas que en invierno. Este patrón estacional, más alto en invierno que en verano, es contrario al patrón de S100B encontrado en sujetos sanos, donde es más alto en verano que en invierno¹⁵.

Algunas circunstancias médicas, tales como, mortalidad por parada cardíaca¹⁸, presión sanguínea en diabetes¹⁹ o los ingresos psiquiátricos²⁰ tienen una distribución estacional. Algunos parámetros biológicos tales como la melatonina⁵, la capacidad antioxidante total²¹ o vitamina D²², entre otros, presentan cambios estacionales. En un trabajo anterior, nosotros especulábamos si en sujetos sanos la diferencia en la temperatura entre verano e invierno podría explicar estos cambios¹⁵.

Se ha mostrado que los cambios en la temperatura modulan (la hipertermia aumenta y la hipotermia disminuye) la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB)^{23,24}, por lo tanto, el paso de la S100B desde el cerebro a la periferia puede explicar el incremento en la concentración sérica de S100B en verano comparada con el invierno. Esta explicación no sería aplicable a nuestros pacientes con esquizofrenia, ya que los pacientes ingresados en invierno tenían niveles significativamente más altos de S100B que los pacientes ingresados en verano.

La hiperpermeabilidad de la BBB ha sido detectada en psicosis²⁵, pero nuestra pregunta continúa sin resolverse, ya que la permeabilidad aumentada de la BBB explicaría el incremento en los niveles de S100B en sujetos con esquizofrenia comparados con los sujetos sanos, pero no sería una explicación válida para las diferencias verano-invierno en las concentraciones séricas de S100B en pacientes esquizofrénicos porque ellos presentan un patrón opuesto.

Una explicación alternativa y complementaria puede proceder de los estudios de los genes ligados a la estacionalidad²⁶. Algunos genes ligados a la estacionalidad se han detectado, el ARNTL y NPAS2²⁷, el CRY1 y CRY2²⁸ y el PEIOD3²⁹, entre otros. Los genes estacionales pueden modular la expresión de la producción proteica. Sin embargo, no se han descrito asociaciones entre los genes de la S100B y los genes estacionales.

La principal fortaleza de nuestro estudio procede del hecho de que las tres muestras estacionales eran similares con respecto a las variables demográficas y clínicas, haciendo que los resultados no sean atribuibles a esas diferencias.

En nuestra opinión, la principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño de la muestra. Es posible que las diferencias en las concentraciones séricas de S100B entre las 12:00 y las 00:00 h adquiriesen significatividad estadística si nuestras muestras fuesen mayores.

En conclusión, los pacientes con recaída aguda de esquizofrenia paranoide presentan concentraciones séricas de S100B significativamente más altas a las 12:00 y a las 00:00 h en invierno que en verano, exactamente el resultado contrario a lo que se ha encontrado en sujetos sanos. Las concentraciones de S100B en otoño están en medio de los valores del invierno y del verano, no siendo significativamente diferentes de los valores del verano o del invierno. Aunque la razón de esta alteración es desconocida, es altamente aconsejable incluir la estación en que se toman las muestras para la determinación de S100B en el diseño del estudio para controlar este sesgo.

Agradecimientos. Agradecemos al Dr. Aram Morera-Mesa (traductor autónomo) su asistencia en la traducción en la versión inglesa de este artículo.

Conflicto de intereses. Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Morera AL, Henry M, García-Hernández A, Fernandez-López L. Acute phase proteins as biological markers of negative psychopathology in paranoid schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007;35(4):249–52.
- Yue Q, Svensson J, Alm C, Sjoqvist F, Sawe J. Interindividual and interethnic differences in the demethylation and glucuronidation of codeine. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;28(6):629–37.
- Morera-Fumero AL, Abreu-González P, Henry-Benitez M, Diaz-Mesa E, Yelmo-Cruz S, Gracia-Marco R. Chronotype as modulator of morning serum melatonin levels. *Actas Esp Psiquiatr.* 2013;41(3):149–53.
- Cope EL, Shrubsole MJ, Cohen SS, Cai Q, Wu J, Ueland PM, et al. Intraindividual variation in one-carbon metabolism plasma biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(10):1894–9.
- Bergiannaki JD, Paparrigopoulos TJ, Stefanis CN. Seasonal pattern of melatonin excretion in humans: Relationship to daylength variation rate and geomagnetic field fluctuations. *Experientia.* 1996;52(3):253–8.
- Morera ALL, Abreu P. Daytime/night-time and summer/winter melatonin and malondialdehyde rhythms: an inverse relationship. *J Pineal Res.* 2007;43(3):313–4.
- Yelmo-Cruz S, Morera-Fumero AL, Abreu-González P. S100B and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;67(2):67–75.
- Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech.* 2003;60(6):540–51.
- Alexanian AR, Bamburg JR. Neuronal survival activity of S100 β is enhanced by calcineurin inhibitors and requires activation of NF- κ B. *FASEB J.* 1999;13(12):1611–20.
- Mariggió MA, Fulle S, Calissano P, Nicoletti I, Fanó G. The brain protein S-100ab induces apoptosis in PC12 cells. *Neuroscience.* 1994;60(1):29–35.
- Chen S, Tian L, Chen N, Xiu M, Wang Z, Yang G, et al. Cognitive dysfunction correlates with elevated serum S100B concentration in drug-free acutely relapsed patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2017;247:6–11.
- Morera-Fumero AL, Díaz-Mesa E, Abreu-Gonzalez P, Fernandez-Lopez L, Cejas-Mendez M del R. Day/night changes in serum S100B protein concentrations in acute paranoid schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2017;75:207–12.
- Deng H, Kahlon RS, Mohite S, Amin PA, Zunta-Soares G, Colpo GD, et al. Elevated Plasma S100B, Psychotic Symptoms, and Cognition in Schizophrenia. *Psychiatr Q.* 2018;89(1):53–60.
- Schmitt A, Bertsch T, Henning U, Tost H, Klimke A, Henn FA, et al. Increased serum S100B in elderly, chronic schizophrenic patients: Negative correlation with deficit symptoms. *Schizophr Res.* 2005;80(2–3):305–13.
- Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P, Henry-Benitez M, Yelmo-Cruz S, Diaz-Mesa E. Summer/winter changes in serum S100B protein concentration as a source of research variance. *J Psychiatr Res.* 2013;47(6):791–5.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–76.
- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(6):663–7.
- Kriszbacher I, Bódis J, Boncz I, Koppan Á, Koppan M. The time of sunrise and the number of hours with daylight may influence the diurnal rhythm of acute heart attack mortality. *Int J Cardiol [Internet].* 2010;140(1):118–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.019>
- Hermann JM, Rosenbauer J, Dost A, Steigleder-Schweiger C, Kiess W, Schöfl C, et al. Seasonal Variation in Blood Pressure in 162,135 Patients With Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Hypertens.* 2016;18(4):270–8.
- Aguglia A, Borsotti A, Cuniberti F, Serafini G, Amore M, Maina G. The influence of sunlight exposure on hospitalization in emergency psychiatry. *Chronobiol Int.* 2017;34(10):1413–22.
- Morera-Fumero ALAL, Abreu-Gonzalez P, Henry-Benitez M, Fernandez-Lopez L, Diaz-Mesa E, del Rosario

- Cejas-Mendez M, et al. Day/night and summer/winter changes in serum total antioxidant capacity. *Med Chem (Los Angeles)*. 2018;14(3):225–9.
22. Kasahara AK, Singh RJ, Noymer A. Vitamin D (25OHD) Serum Seasonality in the United States. *PLoS One*. 2013;8(6):e65785.
23. Kiyatkin EA, Sharma HS. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature. *Neuroscience*. 2009;161(3):926–39.
24. Liu YC, Lee Y Da, Wang HL, Liao KH, Chen KB, Poon KS, et al. Anesthesia-induced hypothermia attenuates early-phase blood-brain barrier disruption but not infarct volume following cerebral ischemia. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170682.
25. Pollak TA, Drndarski S, Stone JM, David AS, McGuire P, Abbott NJ. The blood–brain barrier in psychosis. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(1):79–92.
26. Dopico XC, Evangelou M, Ferreira RC, Guo H, Pekalski ML, Smyth DJ, et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nat Commun*. 2015;6:7000.
27. Kovanen L, Saarikoski ST, Aromaa A, Lönnqvist J, Partonen T. ARNTL (BMAL1) and NPAS2 gene variants contribute to fertility and seasonality. *PLoS One*. 2010;5(4):e10007.
28. Kovanen L, Donner K, Kaunisto M, Partonen T. CRY1 and CRY2 genetic variants in seasonality: A longitudinal and cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2016;242:101–10.
29. Zhang L, Hirano A, Hsu P-K, Jones CR, Sakai N, Okuro M, et al. A PERIOD3 variant causes a circadian phenotype and is associated with a seasonal mood trait. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(11):E1536–44.