

9. Ljusbehandling och andra behandlingar av vinterdepressioner

Slutsatser

Effekten av ljusbehandling är inte säkert skild från placeboeffekten.

Det saknas entydiga belägg för vid vilken tidpunkt, med vilken ljusstyrka, under vilken behandlingstid, och med vilken behandlingslängd som en ljusbehandling har effekt.

Det finns mycket begränsade data om långtidseffekter av ljusbehandling.

Det finns otillräckligt stöd för diagnosen som välavgränsad undergrupp av depressiva tillstånd.

Det finns inga rapporter om allvarliga biverkningar med behandlingen.

I förhållande till den tillgängliga dokumentationen är det anmärkningsvärt att ljusbehandling blivit en del av rutinsjukvården, och inte fortsatt företrädesvis betraktas som en experimentell metod.

Det saknas tillräckligt stöd för andra behandlingsalternativ för årstidsrelaterad depression.

Introduktion

Redan de gamla grekerna och romarna diskuterade faktorer som påverkar hälsan och skrev att ljus, frisk luft, (medelhavsklimat) och miljö, samt även det psykosociala klimatet har betydelse för känslan av välbefinnande och det allmänna hälsotillståndet. Att ljus i viss utsträckning kan påverka genetiskt förprogrammerade biologiska rytmer har

varit föremål för omfattande forskning och tycks vara oomstritt. Dessa fenomen/effekter berörs dock inte i detta kapitel som handlar om ljus som terapi vid depression, definierad enligt gängse diagnostiska internationella kriterier (DSM- och ICD-systemen). Huvudfrågan är om ljusterapi har en specifik antidepressiv verkan, dvs mer än så kallade placeboeffekter och effekter på välbefinnandet.

Tillvägagångssättet har varit att granska publicerade arbeten där depression definierats som sjukdom (störning) och där artificiellt ljus systematiskt applicerats. Cirka 200 kliniska arbeten samt två avhandlingar (en svensk och en norsk och flera översiktsartiklar) har identifierats genom Medline, PsycINFO och Cochrane Library. Litteratursökningen omfattar perioden 1989 till juni 2003.

Stränga urvalskriterier som t ex dubbelblind design har frångåtts i detta kapitel, då uppenbara svårigheter föreligger att genomföra denna design vid ljusbehandling.

Totalt ingår 52 randomiserade studier av ljusbehandling vid SAD ("Seasonal Affective Disorder"), 4 studier vid icke-årstidrelaterad depression och ett par av läkemedelsbehandling vid SAD.

Teoretiskt sett är det inte orimligt att störningar i serotoninsystemet har betydelse vid "Seasonal Affective Disorder" (SAD), och att en av ljusets effekter, oberoende av förekomsten av SAD, är att det aktiverar serotoninsystemet [99,106,113,138]. Studier av fysiologiska-, hormonnella- och neurotransmittorförändringar vid SAD och undersökningar av biokemiska- samt fysiologiska effekter vid ljusbehandling har emellertid inte lett till några entydiga och reproducerbara fynd angående uppkomstmekanismer och avvikande fenomen vid SAD och inte heller om ljusbehandlingens verkningsmekanismer. Man har t ex inte funnit några skillnader i monoaminer och deras nedbrytningsprodukter i ryggmärgsvätska eller blodplasma mellan patienter med SAD och kontroller, och inte heller några effekter av ljusbehandling på dessa signalsubstanser [68]. Man har inte funnit några skillnader i plasmakoncentrationer av melatonin som är det hormon som mest är inblandat i dygnsrytmens

reglering och inte heller i nivåerna av tillväxthormon [22,66,108,140]. Inga avvikelser i synfunktionen har identifierats [67,107].

Historik och diagnostik

De första publicerade ljusterapiarbetena tycks vara av Lewy och medarbetare [76] samt Kripke [58] som rapporterade om en patient med återkommande höst/vinterdepressioner. Under 4 dagar exponerades patienten för morgon- och kvällsljus (2 000 lux) och hans kliniska tillstånd förbättrades. Knappt 2 år senare, 1984, introducerade Rosenthal och medarbetare begreppet SAD och beskrev sina resultat rörande nio patienter behandlade i en studie med överkorsningsdesign [111]. Man använde ”bright white light”, 2 500 lux, respektive ”dim yellow light”, 100 lux, under en 2-veckors period. Varför just 2 500 lux valdes är inte riktigt förklarad. Man fick en signifikant sänkning av depressionsnivån mätt med Hamilton Depression Rating Scale (HRSD) efter ”bright white”-ljusbehandling medan ”dim yellow light” inte gav några signifikanta effekter. Ingen uppföljning av patienterna gjordes. Rosenthal och medarbetare definierade SAD som en i grunden bipolär sjukdom eller egentlig depression av recidiverande art som dessutom kännetecknas, dels av årstidsrelaterat mönster (t ex egentlig depressionsepisod som inträffar varje höst), dels av atypiska symtom (t ex aptitökning, viktökning, ökat sömnbehov). En grupp under ledning av Lewy utvecklade beskrivningen av tillståndet ytterligare [77]. Validiteten av de diagnostiska kriterierna har dock diskuterats [25,40,41]. I epidemiologiska studier har prevalensen uppskattats från 0 procent till drygt 12 procent [15,23,26,70,85,93,95]. Endast en svag korrelation mellan breddgrader och SAD-prevalens har visats [45,69,85,94].

Behandlingsteknik och metodik

Den ”normala” inomhusbelysningen vi vistas i är oftast cirka 500 lux eller under (med lux avses den ljusstyrka som vid en given tidpunkt träffar en viss ytenhet). Den nivån, och ofta mycket lägre exempelvis 50 lux, har därför använts i många studier som placebo, medan den avsett terapeutiska belysningen har varit 1 500–2 500 lux eller mer. I vissa, framför allt senare studier, har man använt upp till 10 000 lux

[2,8,12,13,17,24,33,35,42,50,51,52,57,62,63,72,74,75,83,84,86,96,100,116,122,134,141,143,148]. Intensiteten (illuminance) har avsett styrkan på ljuskällan och inte det ljuset som faktiskt når näthinnan. I de flesta studier har man använt ”bright white light”, våglängd 380–760 nanometer. I några försök har dock det ultraviolettera ljuset filtrerats bort utan att några effekter av bortfallet kunnat påvisas [62,63,67]. Fullspektrumljus jämfört med ”cool white light” har inte heller visat några effektskillnader [14]. Lee och medarbetare gjorde en metaanalys av resultat från 37 publicerade arbeten och 3 opublicerade studier i vilka ljus med olika ljusspektra användes och drog slutsatsen att blått, grönt och gult spektrum tycks vara avgörande för ljusets terapeutiska effekter medan rött var ”relativt ineffektivt” och ultraviolett troligtvis inte nödvändigt [67]. Som kontrollbetingelse (placebo) har flertalet studier använt svagt (”dim white light”) medan i några undersökningar har rött/infrarött ljus använts [55,72,140]. I en studie har grönt och rött ljus använts och jämförelsen visade att grönt ljus har bättre effekter [99]. I en annan studie hade ”bright white light” större antidepressiv effekt än rött eller blått ljus, dock ej statistiskt signifikant [17]. I ytterligare ett annat försök var effekterna av vitt och rött ljus likadana [72]. En överkorsningsstudie visade att både vitt och grönt morgonljus hade signifikanta antidepressiva effekter [123]. I motsats till det förväntade resultatet åstadkom det vita ljuset en större reduktion av HRSD-poäng (vanliga depressiva symtom) till skillnad från atypiska symtom.

Majoriteten av studier, särskilt de tidiga, har använt ljusboxar. På senare tid har även visir (”visor”), också benämnda ”head mounted phototherapy devices” börjat användas [12,51,72,74,109,122].

Ljusexponering har i studier vanligtvis skett mellan klockan 06.00 och 08.00 eller mellan 18.00 och 20.00, ibland har både morgon- och kvällsljusbehandling givits. Morgonljusbehandling hade bättre effekter än kvällsljus i vissa studier [2,8,9,75,116] men i andra sågs inga signifikanta skillnader [31,35,49,60,92,143]. Kvällsljusexponeringseffekten var inte i någon studie överlägsen den som uppnåddes efter morgonterapi.

Ljusbehandling av friska kontrollpersoner har inte resulterat i mätbara förändringar av deras psykiska status då specifik intervju (SPAQ) samt

HRSD och ”profile of mood states” (POMS) använts som mätinstrument [52,100].

Eftersom det naturliga ljusets intensitet utomhus, även på vintern, kan vara betydligt högre (upp till cirka 100 000 lux en solig dag med snötäcke, cirka 10 000–50 000 lux en skiftande molndag) än de 2 500 till 10 000 lux, som använts i ljusterapi, har man föreslagit att effekterna av utomhuspromenader borde vara likadana som dem man får med sedvanlig ljusterapi. I den enda publicerade kontrollerade studien hade 1 timmes daglig morgonpromenad under 1 vecka påtagliga positiva effekter på SAD-diagnostiserade patienter med en halvering av depressionssymtomen [144].

I majoriteten av publicerade arbeten har behandlingen givits i 1 eller 2 veckor. En klar förbättring mellan den första och andra veckan har demonstrerats [51]. I några undersökningar har ljusbehandling getts i 4 veckor och en successiv klinisk förbättring har observerats [12,35,133].

I en serie studier från samma forskargrupp har rapporterats god effekt av lågintensivt och gradvis ökande ljus givet under gryningen ”gradual dawn stimulation” (klockan 04.00–06.00) [3–7].

Antidepressiva effekter på patienter med SAD

Korttidseffekter

Efter de första publikationerna av Kripke [55] och Lewy [76], har ett flertal studier rapporterat signifikanta antidepressiva effekter efter 1 veckas ljusbehandling, vanligtvis under 1–2 timmar per dygn. Av intresse är att friska personer som behandlats med 2 500 lux eller 300 lux under 120 minuter varje morgon under 1 vecka inte har uppvisat några ändringar i skattningsskalor som exempelvis SIGH-SAD, eller i observerat beteende [52]. ”Seasonal Affective Disorder Version of the Structured Interview Guide for the Hamilton Rating Scale for Depression” (SIGH-SAD), består av 21-frågors HRSD plus ytterligare 8 frågor angående symptom på atypisk depression. I majoriteten studier har patienter diagnostiserade som SAD behandlats, i några även uni-

polära och bipolära utan årsvariationsmönster [13,24,48,57,71,83,84, 121,146,148]. Stora variationer i behandlingseffekt ses mellan olika studier. En del studier visar en signifikant sänkning av HRSD och SIGH-SAD och en minst 50-procentig eller större poängminskning med "bright white light", medan placebo "dim light" oberoende av våglängd uppvisar endast obetydliga effekter [13,50,62,71,75,86,100, 140,148]. I någon undersökning utan "kontroller" har signifikanta terapeutiska effekter också registrerats [59]. I en retrospektiv studie har Terman och medarbetare granskat sina ljusbehandlade SAD-patienter och funnit att 71 av 103 svarade på ljusterapi [130]. Kriterium för respons var minst 50 procents minskning av poäng på Hamiltonskalan och atypiska symtomskalor samt att man kom under en absolut gräns på 7 depressionspoäng. Vid studiens början var HRSD 15,5 för de som sedan svarade på ljusterapi på båda skalorna och 20,2 för de som inte svarade. Dessutom var poängen för atypiska symtom signifikant högre hos de patienter som sedan svarade på ljusterapi. Slutsatsen drogs att SAD-patienter med lindrigare depression och framför allt atypiska symtom ("hög kvot mellan atypiska och klassiska depressionssymtom") svarar på ljusterapi. En kanadensisk undersökning är av intresse då man utöver effekter på sinnesstämning även studerade neuropsykologiska funktioner [96]. Efter 2 veckors terapi med 2 500 lux "bright white light" eller "dim red light" var bägge grupper förbättrade enligt HRSD; antal "responders" (minst 50 procents minskning av SIGH-SAD och HRSD under 8 poäng) var dock signifikant större i gruppen som fick 2 500 lux, 9 av 15 jämfört med 2 av 14. Däremot visade tester av både verbalt och visuellt minne att förbättringen var identisk för båda typerna av behandlingar. I motsats till dessa studier har i flera andra experiment bägge typer av behandlingar, dvs "bright white light" och placebo "dim light" eller "infrared light" haft signifikant antidepressiv verkan utan signifikanta skillnader [7,24, 42,51,72,74,83,109]. I en jämförande studie på 4 veckor hade D-vitamin antidepressiva effekter, men inte ljus (2 500 lux) [38].

Det ligger i sakens natur att frågan om ljusets specifika terapeutiska påverkan utöver placeboeffekten är svår att studera, eftersom dubbelblinda placebokontrollerade studier är svåra att genomföra. Ytterligare en faktor som försvårar bedömningen av de gjorda studierna är att oftast

beräknas effekten endast på de som fullföljde behandlingen. Inte heller har man kunnat ta hänsyn till potentiella felkällor vid rekryteringsproceduren, t ex tidningsannonser om ljusterapi och patienternas positiva förväntningar, ofta förstärkta av media. Flera studier av placebo-problematiken vid ljusbehandling har visat hur patienternas förväntningar påverkar effekten [28,30]. Således saknas för närvarande acceptabla förklaringar till dessa motstridiga resultat.

Effekter av antidepressiva läkemedel vid SAD är inte klargjorda. I en studie av moklobemid var substansen inte effektivare än placebobehandling [80]. I en studie av fluoxetin, var effekten av denna substans större än placebo, då resultaten räknades som procent "responders" efter 5 veckors behandling, men inte då medelvärden av MADRS, poäng som mätte atypiska symtom på en symtomskala och CGI jämfördes [64]. Dessa resultat vid behandling med läkemedel är av intresse vid bedömningen av frågan vilka specifika effekter ljusbehandlingen har vid SAD (se även placeboavsnittet). Systematiska jämförande undersökningar av ljusterapi och antidepressiva läkemedel saknas i stort sett. I den enda randomiserade placebokontrollerade studien som har identifierats fick 40 patienter med SAD under 5 veckor antingen 20 mg fluoxetin plus placebo "dim light" eller en placebotablett och 3 000 lux "bright white light", i 2 timmar dagligen [115]. Enligt författarna kunde studien betraktas som dubbelblind då ljusbehandling inte var känd av allmänheten i Tyskland vid den tiden. Mätt i symtomreduktion sågs inga skillnader i effekt, men fler patienter svarade fullständigt på ljusbehandlingen.

Gradual dawn stimulation

Ljusbehandling applicerad vid gryningen har endast studerats av forskare vid Washington University. I ett försök med randomiserad överkorsningsmetodik fick sju SAD-patienter under 1 veckas tid, med 1 veckas mellanrum, antingen 1 700 lux mellan klockan 06.00 och 08.00, eller exponerades för samma ljus medan de sov mellan klockan 04.00 och 06.00 [1]. Resultaten visade att morgonljusbehandling, men inte "bright dawn stimulation" hade antidepressiv verkan. I två påföljande studier testades också "dawn stimulation", men denna gång med betydligt lägre

ljusstyrka [3,4]. I den första av dessa båda studier användes en 4 veckors överkorsningsmetod där nio patienter fick 1 veckas behandling med 2,5 timmars gryningsstimulation (gradvis ökning till 275 lux) och 1 vecka med samma ljusintensitet men under enbart 10 minuter [3]. Samma minskning av HRSD-poäng och atypiska symtom sågs i båda grupperna. Slutsatsen drogs att verkan av ”dawn stimulation” skulle kunna förklaras med placeboeffekten. I en påföljande studie användes emellertid en parallelldesign där 12 patienter fick 90 minuters ”white light” 250 lux gryningsstimulation medan 9 patienter fick ”red light”, 2 lux [6]. Behandlingen med vitt ljus hade mycket större effekt på både allmänna depressionssymtom och på specifika SAD-symtom än det svaga röda ljuset. Författarna drog denna gång slutsatsen att gradvis gryningsstimulering var en effektiv metod. I en ytterligare studie ökades sovrumsbelysningen medan patienterna sov från klockan 04.00 till 06.00 från 0 till 250 lux (13 personer), eller från klockan 05.30 till 06.00 från 0 till 0,2 lux (9 personer). Behandlingen gavs i 1 vecka och resulterade i en markant sänkning av både HRSD- och atypiska symtompöäng för den grupp som exponerades för 250 lux [4]. Eftersom 100–400 lux anses vara placebobehandling och ögonlocken släpper igenom cirka 10 procent av belysningen (i detta fall alltså cirka 25 lux) ställde författarna frågan hur man skulle kunna förklara de erhållna resultaten. En förskjutning av den biologiska dygnsrytmen diskuterades och slutsatsen blev att ytterligare undersökningar behövdes [4].

I ett annat arbete från samma forskargrupp behandlades 12 SAD-patienter, som också uppfyllde DSM-III-R-kriterier för alkoholmissbruk eller beroende, men som inte druckit under de senaste 6 månaderna före studiens början [5]. Patienterna exponerades under 90 minuter antingen för 250 lux vitt ljus eller 2 lux rött ljus under 1 vecka. Signifikanta sänkningar av HRSD och SIGH-SAD sågs efter vitt men inte rött ljus och slutsatsen var att gryningsstimulation är ett effektivt sätt att behandla SAD.

Författarna har reproducerat sina resultat i en större patientgrupp [7]. I denna studie randomiserades 95 patienter till gryningsstimulering, ”bright light” på morgonen (10 000 lux i 30 minuter), eller till placebo

(svagt rött ljus). Gryningsstimulering var signifikant bättre än de båda andra alternativen, som anmärkningsvärt nog inte skilde sig åt i effekt.

Långtidseffekter och profylax

Ett par forskargrupper har väckt frågan om ”tidig” ljusbehandling (dvs under hösten) kan förhindra utvecklingen av SAD under vintern. Partonen och Lönnqvist studerade 20 kvinnor med SAD-diagnos [101, 102]. Av 14 kvinnor som avslutade en första 2 veckor lång ljusterapi fick vardera hälften 60 respektive 15 minuters morgonljus 3 300 lux dagligen under november–december. Därefter fortsatte 8 patienter att ljusbehandlas till april, med antingen morgon- eller kvällstidsexponeringar. Alla patienter följdes upp en gång per månad t o m september. I den mån det över huvud taget går att dra några slutsatser från denna studie pga få patienter, designproblem och bristfällig information, förefaller således en ljusexponering som pågår längre än 2 veckor inte ha några ytterligare gynnsamma effekter.

Två studier från en holländsk grupp har funnit något mer positiva effekter [89,90]. I den första studien inleddes behandlingen så fort de första depressionssymtomen inleddes, respektive när patienten var kliniskt deprimerad [90]. Tidigt insatt behandling förhindrade depressionsutvecklingen. Den andra studien använde ljusvisir, med antingen starkt ljus eller infrarött ljus, eller så randomiserades patienterna till en obehandlad kontrollgrupp [89]. Behandlingen skulle pågå dagligen under vintern. Man fann samma förebyggande effekt av både synligt ljus och av det infraröda ljuset. Detta kan tolkas antingen som en biologisk effekt av infrarött ljus, eller som att båda ljusvisirgrupperna fick placebo, dvs att förväntningarna på effekt förklarar effekten.

Effekter av sommarljus i förhållande till vinterljus diskuteras i två artiklar [27,104]. I den ena studien undersöktes 15 SAD-patienter vid tre tillfällen: under en vinter då de var deprimerade, en annan vinter då de var deprimerade och fick 2 veckors ljusbehandling 10 000 lux 2 gånger dagligen och till sist, påföljande sommar [104]. Medan 8 av 15 svarade på ljusbehandling (50 procent eller större minskning av HRSD), var 13 av 15 symptomfria sommaren efter behandlingen. Författarna drog slutsat-

sen att resultatet skulle kunna bero på seneffekter av terapin, men att en mer sannolik förklaring är att naturligt sommarljus är effektivare än den ljusterapi som patienterna fick.

Terman och medarbetare rekryterade 22 medicinfräa SAD-patienter (diagnostiserade enligt DSM-III-R och Rosenthal och medarbetare) vilka under föregående år fått ljusterapi och svarat på den [126]. Patienterna skattade sig med BDI en gång i veckan och ljusterapi påbörjades så snart poängen översteg 12 (10 000 lux i 30 minuter i hemmiljö, morgon eller kväll under 1 vecka). Därefter följdes patienterna upp till 8 veckor. Totalt 17 patienter fullföljde studien och alla svarade med sänkning av BDI till mindre än 13 poäng veckan efter avslutad behandling. Eftersom alla patienter gradvis fick tillbaka symtomen därefter, konstaterade författarna att deras studie inte kunde bekräfta tidigare fynd som talade för profylaktisk effekt.

I en japansk studie granskades journaler från 16 polikliniska SAD-patienter medan 25 SAD-patienter (i resultatdelen anges att 11 av dessa 25 patienter ursprungligen var diagnostiserade som icke säsongbundna) studerades prospektivt under en 5-årsperiod [117]. Alla patienter stod på antidepressiva läkemedel, några även på litium. Av de 25 prospektivt studerade patienterna fick 8 ljusterapi, 2 500 lux under 120 minuter på förmiddagen (inte beskrivet hur länge). Det framgår inte vilken effekt ljusterapin hade. Av de 41 patienterna uppvisade endast 9 en oförändrad klinisk bild över tid. Hos 17 som i början hade en klar vinterdepression ändrades den kliniska bilden till en icke säsongbunden depression och 11 patienter som ursprungligen bedömdes ha en icke säsongbunden depression fick med tiden SAD-diagnos. Bristfälligt beskrivna urvalskriterier, kliniskt förlopp och terapi, samt att alla patienter var farmakologiskt behandlade gör att det är omöjligt att dra några slutsatser om SAD-förloppet eller om långtidseffekter av ljusterapi.

Långtidsprognosen för SAD och ljusterapins effekter har studerats i bl a Norge, Finland, USA och Schweiz [39,79,101,118]. I materialet från National Institute of Mental Health (NIMH) undersöktes 59 av de ursprungliga 183 patienterna efter i genomsnitt 9 år [118]. Åtta patienter hade tillfrisknat, 25 fick åter diagnosen SAD, medan 26 företedde en

blandad bild med inslag av icke säsongsbunden depression. De patienter som återfallit hade behandlats med antidepressiva läkemedel eller ljus eller både och. Författarna ansåg att långtidseffekten av ljusterapi kan ifrågasättas och att underhållsmedicinering kan vara nödvändig efter ljusbehandling. En indelning av patienterna i tre grupper: unipolära, bipolära I och bipolära II resulterade inte i några ytterligare kunskaper avseende sjukdomens förlopp och relationen till de studerade variablerna.

Vid universitetskliniken i Basel, där den samlade kohorten var 70 SAD-patienter som fått ljusterapi, kunde 39 av dem följas upp 2 till 5 år efter behandlingen [39]. Åtta av dessa var helt återställda, 4 fick en annan diagnos och 27 hade haft återfall, varav 17 med lindrigare symtom. Författarnas slutsats var att patienterna klarat sig bättre åren efter att de fått ljusbehandling.

I en rapport från samma grupp, och möjligtvis delvis samma personer som redovisas ovan beskrivs långtidsprognosen för 26 SAD-patienter med uppföljningstid på 2,5 till drygt 8 år [68]. Ett av de viktigaste fynden var att diagnosen ändrades hos en del patienter med tiden.

Thompson och medarbetare intervjuade 93 av en ursprunglig kohort på 124 personer med diagnosen SAD enligt DSM-III 5 till 8 år efter behandlingen och fann att 35 fortfarande uppfyllde SAD-kriterierna [135]. Av dessa hade under tiden 57 procent fått ljusterapi och 40 procent tricykliska antidepressiva. Av de 28 patienter som vid uppföljningen inte längre klassades som SAD hade 68 procent behandlats med ljusterapi och 43 procent med tricykliska. Författarna konkluderade att de flesta faktorer, inklusive behandlingen, inte kunde predicera sjukdomens förlopp.

Sammanfattningsvis ger dessa studier ingen klar bild av ljusterapins långtidseffekter, pga stora bortfall (upp mot 50 procent), låg diagnoskonstans (enbart cirka 40 procent av patienterna klassificerades fortfarande som SAD 2–3 år efter uppföljningens början), och genom att omkring hälften av patienterna, oavsett diagnos, behandlades med antidepressiva läkemedel under uppföljningstiden.

Effekter på icke säsongsbunden depression

I majoriteten av rapporterade studier har enbart patienter med SAD-diagnos ljusbehandlats. I några arbeten har dock ljuseffekter, antingen som monoterapi eller som tillägg till antidepressiva läkemedel, undersökts även på patienter med icke säsongsbunden depression [11,13,24, 57,71,83,84,121,148]. Yamada och medarbetare morgon- respektive kvällsbehandlade 8 och 10 omedicinerade sjukhusintagna patienter (diagnostiserade som ej årstidsbundna enligt DSM-III) under 120 minuter med 2 500 lux samt 4 och 5 omedicinerade patienter med ”dim light” (500 lux) [148]. Efter 1 vecka uppvisade patienterna som fått 2 500 lux i både morgon- och kvällsbehandlingsgrupperna en minskad poäng i HRSD med cirka 30–35 procent, medan ingen effekt av ”dim light” kunde noteras. Ingen uppföljning rapporterades. Denna japanska studie är svår att bedöma eftersom den uppenbarligen inte var blind och placeboeffekter samt undersökarnas förväntningar kan ha varit betydande. Levitt och medarbetare ljusbehandlade (5 000 lux, 60 minuter på morgonen under 2 veckor) 10 unipolära RDC-diagnostiserade patienter som redan stått på antidepressiva, utan att svara adekvat, och en signifikant sänkning på HRSD observerades [71]. Studien var öppen, plasmanivåerna av tricykliska mättes inte och 2 patienter stod på fluoxetin. Detta liksom att patienterna inte följdes upp gör att arbetet är svårt att bedöma. Beauchemin och Hays behandlade 22 patienter med diagnosen ej årstidsrelaterad egentlig depression (både unipolära och bipolära) enligt DSM-IV [13]. Av de 19 patienter som avslutade studien stod 18 på olika psykofarmaka, inklusive litium. Studien genomfördes under vinterhalvåret och 8 patienter som exponerades för 2 500 lux under 6 dagar i 30 minuter visade en genomsnittlig förbättring med 20,1 poäng på POMS (The profile of mood states – bipolar form – en skala där högre poäng innebär förbättring), och de 11 patienter som exponerades för 10 000 lux ökade i POMS-poäng med 54,7. Slutsatsen blev att ljusterapi är effektiv som tillägg vid icke säsongsbunden depression.

I flera publikationer från Free University of Berlin, troligen delvis på samma patienter, har 50 RDC-diagnostiserade patienter med egentlig depression slumpmässigt fått ”bright white light”, 2 500 lux eller ”dim red light”, 50 lux under 120 minuter på förmiddagen under 1 vecka [83,

84,106,145,146,147]. Totalt fullföljde 42 patienter studien. Effekten av behandlingen var begränsad (cirka 15–20 procents förbättring) och ingen skillnad mellan de två grupperna framkom.

I en amerikansk studie erhöles en viss förbättring av depressionssymtom mätta med HRSD och BDI hos patienter med icke säsongsbunden depression efter 1 veckas ljusbehandling med 2 500 lux [57]. Redan 2 dagar efter avslutad behandling hade den positiva effekten delvis upphört. Patienter behandlade med ”dim red light” visade ingen förbättring.

Deltito och medarbetare rapporterade att 1 veckas morgonbehandling med 2 500 lux eller 400 lux under 120 minuter av 6 bipolära och 11 unipolära patienter med icke säsongsbunden depression enligt DSM-III-R, hade samma gynnsamma effekt [24]. Man fann en påtaglig skillnad i effekt mellan bipolära och unipolära patienter; SIGH-SAD minskade från 31 till 7 och från 26 till 20 i respektive diagnostiska kategorier. Resultaten är anmärkningsvärda, dels för att enbart bipolära patienter svarade, dels för att man inte såg någon skillnad mellan 2 500 och 400 lux. I detta sammanhang bör noteras att 500 lux har använts i ett flertal studier som placeboalternativ.

Av intresse är även en studie av 30 sjukhusintagna patienter med icke säsongsbunden depression där 1 veckas terapi med ”bright white light”, 2 500 lux eller ”dim red light”, 50 lux, gav samma resultat, dvs cirka 20–25 procents minskning av poängen på HRSD och andra skattningsinstrument [83,84]. I motsats till dessa resultat har Thalén och medarbetare i en större kohort, 90 patienter, funnit att 10 dagars morgon- eller kvällsljusbehandling under 120 minuter leder till cirka 50 procents reduktion i HRSD-poäng hos drygt hälften av SAD-patienterna men hos endast 14 procent av deprimerade patienter utan SAD [134]. Många patienter var dock samtidigt behandlade med psyko-farmaka och studien var inte blind.

Sammanfattningsvis är det från de hittills rapporterade undersökningarna inte möjligt att säkerställa om ljusbehandlingen har terapeutisk verkan på deprimerade utan årstidsmönster.

Ljusbehandling och placeboeffekter

Av tidigare nämnda skäl har det varit svårt att genomföra dubbelblinda placebokontrollerade studier. I många studier hittar man ingen signifikant terapeutisk skillnad mellan ”bright white light” och ”dim light”, mellan synligt och infrarött ljus, mellan olika behandlingstider och behandlingslängder vilket leder till frågeställningen om ljusterapins effekter vid depression är mer än en placeboeffekt. Problemet har diskuterats av flera forskargrupper [18,28,29,30,36,72,74,120]. Eastman och medarbetare genomförde troligtvis den första välkontrollerade dubbelblinda placebokontrollerade studien där man istället för ”dim light” som placeboalternativ använde en apparat som alstrar negativa joner [33]. I en överkorsningsstudie jämförde man effekten av 2 veckors morgonexponering för cirka 7 000 lux under 60 minuter med en motsvarande exponering för en jongenerator som inte alstrade några negativa joner på 32 SAD-diagnostiserade omedicinerade patienter. Resultaten visade att bägge behandlingarna hade antidepressiva effekter av samma storleksordning. I nästa studie från samma grupp var exponeringstiden ökad till 90 minuter och designen ändrad [35]. Patienterna fick antingen morgonljus, kvällsljus (bägge cirka 6 000 lux) eller morgonplacebo (inaktiverad jonalstrande apparat) under 4 veckor. Resultatanalysen visade att patienterna blev bättre under studiens gång oavsett behandlingen räknat som SIGH-SAD-poängminskning till minst 50 procent av utgångsvärdet. Vid fortsatt dataanalys då man använde minst 50 percents minskning av SIGH-SAD och en absolut sänkning av poängen under 9 som kriterium, fann man att behandling med morgonljus ledde till att fler patienter svarade jämfört med placebo gruppens patienter.

Tyvärr redovisas inte SIGH-SAD-poängen, mer än grafiskt, men däremot anges poängen på den utvidgade Beckskalan i en tabell. Med detta mått mätt var den absoluta poängsänkningen i själva verket större för placebogruppen och för kvällsljusgruppen än för gruppen som fick morgonljus, men färre nådde 8 poäng eller lägre pga högre utgångsvärde. Minskningen var 13,8 för morgonljus, 14,5 för kvällsljus och 14,9 för morgonplacebo. Författarnas slutsats är att ljusbehandling har en specifik terapeutisk effekt, men att den största komponenten i det terapeutiska svaret är placeboeffekten.

I ett arbete av Terman och medarbetare publicerat samtidigt med Eastman och medarbetares, presenteras resultat från ljusbehandling av SAD-patienter diagnostiserade enligt DSM-III-R [133]. Av de 158 patienter som påbörjade behandlingen, fullbordade 145 studien. Resultat redovisas dock enbart för 124 patienter. Medicineringsstatus är inte redovisat på ett tillfredsställande sätt. Patienterna randomiserades till sex olika grupper som under två påföljande 10–14 dagarsperioder behandlades med 10 000 lux under 30 minuter morgon (m) eller kväll (k) enligt följande schema: m–k, k–m, m–m, k–k. Två grupper fick jonterapi ”high-density” (H) eller ”low density” (L), under båda försöksperioderna. Förbättring uttryckt i procent för period ett och två jämfört med innan behandling var: 63 och 55 (m–m); 50 och 53 (k–k); 57 och 44 (m–k); 59 och 68 (k–m); 42 och 53 (H–H) och 20 och 15 (L–L). Statistisk analys visade att fem av behandlingsgrupperna skilde sig från ”low ion density” (L–L) men inte sinsemellan. När man däremot tittade på andelen återställda definierat som SIGH-SAD-poäng under nio efter behandlingen, erhöles följande resultat för första och andra perioden: 52 och 47 (m–m); 31 och 36 (k–k); 55 och 25 (m–k); 35 och 65 (k–m); 20 och 40 (H–H) och 10 och 5 (L–L). Analysen visade att morgonljusterapi var effektivare än kvällsljusterapi samt, att alla de övriga behandlingarna var effektivare än jonterapi av typen ”low ion density”.

Huvudslutsatsen var att ”bright light” och ”high-density negative air ionization” båda förefaller ha en specifik antidepressiv effekt hos patienter med SAD.

I detta sammanhang är även de dubbelblinda studierna av Lam och medarbetare och Lingjaerde och medarbetare av intresse [64,80]. I den förstnämnda randomiserades 68 SAD-patienter till 5 veckors behandling med antingen 20 mg fluoxetin eller placebo [64]. Patienterna kontrollerades en gång i veckan. De patienter som fick fluoxetin hade 31,1 poäng före och 15,1 poäng efter 5 veckors behandling på HRSD₂₉ (version med 29 frågor). Motsvarande poäng för de som fick placebo var 31,6 respektive 18,8 poäng. Inte heller med HRSD₂₁ (version med 21 frågor) och BDI kunde man visa några statistiskt signifikanta skillnader mellan de två grupperna. En analys av andelen som svarade med minst 50 procents poängsänkning visade att 59 procent av de fluoxetinbehandlade och

34 procent av placebopatienterna passerade denna gräns. Detta berodde på att de svårast deprimerade patienterna svarade bättre på läkemedlet än på placebo medan måttligt/lätt deprimerade svarade likadant på bägge behandlingarna. I den andra studien fick 18 patienter placebo och 16 patienter moklobemid, 400 mg/dygn [80]. Skattningar med bl a MADRS visade vid studiens början och efter 3 veckors behandling inga statistiskt signifikanta skillnader i poäng mellan grupperna. En analys av andelen som svarade enligt samma definition som i föregående studie, resulterade inte heller i några skillnader. Dessa två studier illustrerar den betydande effekt som placebo har på SAD-patienter och belyser svårigheterna vid bedömningen av ljusterapins effekter på lätt eller måttligt deprimerade polikliniska patienter, sådana som ljusterapi i regel givits till. För att kunna påvisa de eventuella små specifika effekterna som ljus kan ha skulle krävas mycket större studier än de som hittills utförts. De studier som hittills rapporterats har en så skiftande metodik, och så varierande egenskaper att en formell metaanalys vore meningslös.

Biverkningar

Få och i regel enbart lindriga biverkningar har rapporterats [12,53,73, 99,131,145]. De vanligaste symtomen är ansträngda ögon, irritation, huvudvärk och sömnsvårigheter. Några fall där man misstänkt att ljusbehandlingen provocerat fram suicidförsök eller suicid har rapporterats [44,105]. Andra studier talar för att detta är mycket ovanligt och orsakssambandet är inte säkerställt [65]. Ibland har deprimerade patienter utvecklat lindriga tecken på hypomani och i vissa fall har behandlingen avbrutits då man befarat att kliniskt relevanta maniska tillstånd skulle kunna framkallas [12]. Inga fall av denna typ av biverkan har krävt sjukhusinläggning eller specifik antimanisk behandling, utan symtomen har avklingat av sig själva.

Ljusterapins verkningsmekanismer

Hypotesen om hämning av nattlig melantonininsöndring som verkningsmekanism vid ljusbehandling – melantoninhypotesen – föreslogs på ett tidigt stadium [77]. Teorin har senare ifrågasatts då inga skillnader i plasma-melatonin mellan SAD och kontroller uppmätts

och något samband mellan förändringar i melatonininsöndring och antidepressiv effekt tycks inte föreligga [106,112,134,142]. I detta sammanhang kan påpekas att inte heller antidepressiva läkemedel har några entydiga effekter på melatoninnivåerna i plasma samt att melatonin i sig inte fungerar som ett antidepressivum. En forskargrupp har ansett sig kunna visa att ljus riktat mot knävecket har effekter på melatonin och dygnsrytm [19,20,97]. Andra forskare har inte kunnat upprepa resultaten [34,47,81]. En randomiserad studie fann ingen antidepressiv effekt av ljus i knävecket [54]. Ytterligare hypoteser som lagts fram är förändringar i längden av dagsljus under vinterperioden ("photo period hypothesis"), förskjutning i dygnsrytm ("phase-shifting" och "circadian rhythm hypothesis"), förändrade monoaminfunktioner ("neurotransmitter hypothesis") och förändrad näthinnefunktion tillsammans med vikten av antal fotoner som stimulerar näthinnan ("photon-counting hypothesis") [16,43,46,77,103,108,119,129]. I flera granskningar har man dragit slutsatserna att tillgängliga resultat inte stöder melatonin- eller "phase shifting"-hypotesen, medan de andra två, "photo-period" och "photon-counting" skulle kunna vara korrekta [16,21,32,56,61,103,114]. Eftersom terapi med D-vitamin har rapporterats ha samma antidepressiva effekter på SAD-patienter som ljusterapi har tanken framkastats att ökad D-vitaminsyntes kan utgöra en terapeutisk mekanism [38,124].

Sammanfattning

Ljusterapi har nu använts i snart 30 år, ofta som 1 till 2 veckors "bright white light"-exponering på morgonen under 60–120 minuter med en ljusintensitet på mellan 2 500 och 10 000 lux. De flesta patienter som har haft diagnosen SAD, har varit måttligt deprimerade och har behandlats polikliniskt. De flesta har inte samtidigt behandlats med antidepressiva medel. Faktorer som försvårar värderingen av ljusterapi är att orsaker och patofysiologi vid SAD är okända, att diagnosen kan ändras över tid, att dubbelblinda placebokontrollerade studier är svåra att genomföra, samt att verkningsmekanismer för ljusets eventuella specifika effekter vid depression inte är klarlagda. En stor andel studier av SAD-patienter, med eller utan "dim light" som placebokontroll, rapporterar ofta upp till 50 procents sänkning av poängen på HRSD- och

SIGH-SAD-skalorna efter 1 till 2 veckors ljusexponering och snabbt återfall efter avslutad behandling. Anmärkningsvärt är att nästan lika många studier, i synnerhet sådana där ljusvisir använts istället för ljusbox, inte funnit skillnader mellan behandlingen ”bright white light” och ”placebo”, (”dim yellow light” eller ”dim red light”). Den terapeutiska placeboeffekten bör dock inte underskattas, men får självklart inte heller tolkas som att specifika terapeutiska effekter över huvud taget saknas. Två forskargrupper, Eastman och medarbetare och Terman och medarbetare, har använt en generator som alstrar negativa joner, både som placebo och aktiv terapi och deras resultat tyder på att ljus, särskilt morgonljus givet under 4 veckors tid, kan ha en terapeutisk effekt som är större än placeboeffekten. En bekräftelse av dessa resultat är nödvändig för mer definitiva slutsatser om ljusterapins specifika effekter. Självfallet krävs flera studier av jongeneratorterapi med positivt utfall innan påståendet att man utvecklat en ny metod för terapi av SAD kan accepteras. Det saknas helt genomtänkta teorier om varför negativa joner skulle kunna vara antidepressiva, liksom studier som visar att sådan jonbehandling har biologiska effekter. De få longitudinella studier som finns publicerade, alla öppna, ger ingen entydig bild av terapeutiska långtidseffekter och är behäftade med metodologiska problem. Om ljus i sig är ett specifikt antidepressivt medel bör en 30–60 minuters utomhusvistelse (t ex lunchpromenad) kunna fungera som antidepressiv terapi vid SAD med hänsyn till att ljusexponeringen under sådana omständigheter ofta överskrider den som patienterna uppnår i ett ljusbehandlingsrum. En studie från Schweiz tyder på att så är fallet.

Tabell 1 Korttidsbehandling av SAD.

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Avery 1992 [1]	N = 7	Överkorsning 1 + 1 v
Avery 1992 [3]	N = 9	Överkorsning 1 v x 4
Avery 1993 [4]	N = 22	1 v
Avery 1994 [6]	N = 19	1 v
Avery 1998 [5]	N = 12 Rosenthal–SAD + nyktra alkoholister	1 v
Avery 2001 [7]	N = 95, annons DSM-IV SAD	6 v
Avery 2001 [10]	N = 30, annons Subsyndromal SAD	2 v
Bauer 1994 [12]	N = 12 SAD (uni- och bipolära) + 12 friska kontrollpersoner	4 v
Bielski 1992 [14]	N = 11	1 v x 2 Överkorsningsstudie
Brainard 1990 [17]	N = 18	1 v överkorsningsstudie
Eastman 1998 [35]	N = 96, annons Rosenthal–SAD HRSD ₂₄ >20	4 v
Ghadirian 1998 [37]	N = 13 DSM-III-R SAD	2 + 4 v Överkorsningsstudie

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande
ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
A. Dawn BL (1 700 L) B. Morgon BL (1 700 L)	A = B	
A. Dawn simul 2,5 tim B. Dawn simul 10 min (placebo)	A = B	
Dawn simul Placebo	Dawn > placebo	
Dawn simul Placebo (svagt rött ljus)	Dawn > placebo	Liten studie, ingen uppföljning
Dawn simul Placebo (svagt rött ljus)	Dawn > placebo	Mycket liten studie, ingen uppföljning
Dawn simul BL (10 000 L) Placebo (svagt rött ljus)	Dawn > BL = placebo	
BL (2 500 L) morgon BL (2 500 L) kväll	Morgon = kväll	
BL 2 500 L 2 timmar på morgonen	Full antidepressiv effekt först efter 4 v 4 pat blev hypomana	Öppen studie utan randomisering
Bredspektrigt, fluorescerande respektive "cool white light"	Ingen skillnad i effekt	
Vitt, rött eller blått ljus	Vitt > rött = blått	
BL (6 000 L) morgon Placebo (inaktiv jongenerator) morgon BL (6 000 L) kväll	BL morgon = BL kväll = placebo (HRSD) BL morgon (61%) ≥ BL kväll (50%) ≥ placebo (32%) (återställda)	Det förefaller som HRSD-reduktionen var det primära effektmåttet. Uppföljning saknas
BL 10 000 L i 30 min Tryptofan 2 x 2 g	BL = tryptofan	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Gloth 1999 [38]	N = 15	4 v
Grota 1989 [42]	N = 16	1 v
Jacobsen 1987 [49]	N = 17	1 v x 2 Överkorsningsstudie
James 1985 [50]	N = 9	1 v x 2 Överkorsningsstudie
Joffe 1993 [51]	N = 105	2 v
Kasper 1989 [52]	N = 40 (20 sub-SAD, 20 friska kontroller)	
Labbate 1995 [59]	N = 26 DSM-III-R SAD HRSD ₃₁ >19	1 eller 2 v
Lafer 1994 [60]	N = 31 DSM-III-R SAD	1 v
Lam 1992 [63]	N = 33 DSM-III-R SAD	2 v
Levitt 1994 [72]	N = 43	2 v
Levitt 1996 [74]	N = 43 DSM-III-R SAD	2 v

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande
ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
A. BL (2 500 L) i 2 timmar B. D-vitamin 100 000 IU	A > B Ingen effekt alls i ljusterapigruppen	
A. BL 2 000 L B. DL 300 L	A = B	
A. 2 tim BL morgon B. 2 tim BL e m	A = B	
BL eller DL på kvällen	BL > DL	
A. Visir 60 L B. Visir 600 L C. Visir 3 500 L	A = B = C	
5 timmar morgon och kväll, respektive 2 timmar morgon och kväll	5 tim > 2 tim Ingen effekt på kontrollpat	Svårbegripligt med friska kontroller
BL i 1 eller 2 v	2 v > 1 v	Sannolikt att pat som fick 2 v behandling trodde detta var effektivare
BL A. Morgon B. Kväll C. Varierande	A = B = C	
BL (2 500 L) med eller utan UV-frekvens	Ingen skillnad	
A. BL (visir 4 000 L) B. DL (visir 10 L rött)	A = B	
A. Ljusbox B. Visir C. Placebo 1 (Ljusbox "IR") D. Placebo 2 (Visir "IR")	A = B = C = D	Väljord studie. Pat fick information att infrarött ljus var ett behandlingsalternativ, men inget sådant ljus gavs

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Lewy 1998 [75]	N = 51, annons DSM-IIIR SAD	2 + 1 + 2 v Överkorsningsstudie
Lingjaerde 1998 [78]	N = 61, annons DSM-IIIR och/eller Rosenthal	2 v
Magnusson 1991 [86]	N = 10	Överkorsningsstudie 8 dagar
Martinez 1994 [87]	N = 20 DSM-IIIR SAD	4 v
McGrath 1990 [88]	N = 13 DSM-III + SAD	1 v x 3 Överkorsningsstudie
Meesters 1993 [90] Geerts 1995 [36]	N = 27, annons	
Meesters 1995 [91]	N = 68, rekrytering ej angiven Rosenthal + DSM-IIIR	4 d
Norden 1993 [98]	N = 16 Subklinisk SAD	Överkorsning 4 + 4 d
Oren 1991 [99]	N = 20, annons	1 + 1 v Överkorsningsstudie
Partonen 1994 [100]	N = 13 med SAD + 13 friska kontroller	2 v
Rosenthal 1985 [110]	N = 13	Överkorsningsstudie
Rosenthal 1993 [109]	N = 55	1 v

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande
ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
BL (2 500 L) morgon eller kväll	Morgon > kväll 37% återställda mot 6%	Uppföljning saknas
BL (1 500–2 500 L) i 6 d Dawn simul i 14 d	BL > Dawn simul	Flertalet pat bibehöll förbättringen under upp till 8 v
BL (10 000 L) eller DL (400 L)	BL > DL	
A. BL 3 000 L i 2 timmar + johannesört 900 mg B. DL 300 L + johannesört 900 mg	A = B	
A. BL 2 timmar på kvällen B. Tryptofan 1,5 g x 3 C. Placebo	A = B > C	
BL morgon eller kväll	Ingen skillnad i effekt	Ej blind effektbedömning
10 000 lux morgon, middag eller kväll, eller morgon + kväll eller kväll + morgon	Andel "responders" 50–80%, inga sign skilln	Uppföljning saknas
Dawn simul (snabb) Dawn simul (långsam)	Långsam > snabb	Kliniskt föga relevant studie
Rött vs grönt ljus	Grönt > rött	
BL	Bättre effekt på SAD-patienter	Ej randomiserad. Svårbegriplig frågeställning
BL DL	BL > DL	
A. BL-visir (6 000 L, 30 min) B. BL-visir (6 000 L, 60 min) C. DL-visir (400 L, 30 min) D. DL-visir (400 L, 60 min)	A = B = C = D	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Ruhrmann 1998 [115]	N = 40, annons DSM-III-R	5 v
Sack 1990 [116]	N = 8 + 5 friska kontroller	1 v x 2
Stewart 1991 [123]	N = 12	1 v x 2 Överkorsningsstudie
Teicher 1995 [125]	N = 57	2 v
Terman 1990 [128,132]	N = 24	2–6 v
Terman 2001, 1998 [127,133]	N = 158, annons	10 + 14 d Överkorsningsstudie
Wehr 1986 [137]	N = 7	Överkorsningsstudie
Wileman 2001 [139]	N = 57 DSM-IV SAD	4 v
Winton 1989 [140]	N = 10	3 x 5 dagar Överkorsningsstudie
Wirz-Justice 1993 [143]	N = 39 SAD	1 v
Wirz-Justice 1996 [144]	N = 34	1 v

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande
ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
BL morgon eller kväll (3 000 L) + placebo-tablett Fluoxetin 20 mg + placebo-ljus	BL morgon = BL kväll = Fluoxetin	
BL morgon BL kväll	Morgon > kväll	
Vitt ljus (1 100 L) Grönt ljus (2 300 L)	Vitt ≥ Grönt	
Visir (600 L) Visir (rött 30 L)	Ingen skillnad i effekt	"Aktiv" behandling mycket låg intensitet
A. BL 3 000 L B. BL 10 000 L C. Morgon 10 000 L D. Kväll 10 000 L	B > A C > D	Artikeln rapporterar två studier, dels A vs B, dels C vs D
A. Morgon → kväll B. Morgon → morgon C. Kväll → morgon D. Kväll → kväll	A, B och C väsentligen lika och bättre än D	Ljusstyrka 10 000 L. Ingen placebokontroll
BL morgon eller kväll	Ingen skillnad	
BL eller DL	BL = DL	Primärvårdspatienter
A. BL (2 500 L) 3 tim morgon och kväll B. DL (300 L) 3 tim morgon och kväll C. BL 1 timme morgon och kväll	A > C A > B	
BL (2 500 L) morgon eller kväll	Ingen skillnad i effekt	
Promenad 1 timme per dag BL 30 min (2 500 L)	Promenad > BL	Analys baserad på 28 pat

Tabell 2 Långtidsbehandling av SAD.

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Deltito 1991 [24]	Uni- eller bipolär depression utan SAD	1 v
Meesters 1993 [90]	N = 27	Profylaxstudie Uppföljning hela vintern
Meesters 1999 [89]	N = 46 DSM-III-R SAD + Rosenthal	6 månader
Partonen 1995 [101]	N = 20	Uppföljning i 1 år
Thorell 1999 [136]	N = 8	Ljusbehandling 10 dagar Uppföljning i 1 år

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
BL (400 eller 2 500 L)	Bipol > unipol 2 500 = 400 L	
BL vid första symtom Obehandlad kontroll	Fler blir deprimerade i kontrollgrupp	
A. BL-visir 2 500 L dagl B. BL IR-visir C. Obehandlad kontroll (väntelista)	A = B > C	
BL kort del av vintern respektive hela vintern	Ingen skillnad mellan grupperna	Prospektiv, öppen studie
Citalopram eller placebo	Citalopram > placebo	

Tabell 3 Behandling av icke-årstidsrelaterad depression.

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Beauchemin 1997 [13]	N = 21 Egentlig depr uni- och bipol	1 v
Deltito 1991 [24]	N = 17 Uni- och bipol depr	1 v
Heller 2001 [48]	N = 40 (20 "responders" sömndeprivering)	2 v
Kripke 1992 [57]	N = 51 Uni- och bipolär depr	1 v
Loving 2002 [82]	N = 13 Egentlig depr enl DSM-IV	1 v
Mackert 1991, 1990 [84,83] Volz 1990 [146]	N = 42 RDC egentlig depr	1 v
Yamada 1995 [148]	N = 27	1 v

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande
ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
A. BL 10 000 L B. BL 2 500 L	A > B	Alla pat beh också med farmaka
A. BL 2 500 L B. DL 400 L	Bipol > uni A = B	Bibehållen förbättring efter 3 månader
A. BL 2 500 L i 2 timmar B. DL 50 L i 2 timmar	A = B, men fler som svarat på sömn-deprivering hade effekt av ljus, oberoende av intensitet	Starkt argument för placeboeffekt
A. BL 2 500–3 000 L på morgonen B. DL (rött)	A > B	
A. BL (10 000 L i 30 min) B. DL (rött ljus)	A > B (ca 25% reduktion HRSD)	Alla beh med anti-depressiva. Alla beh med sömn-deprivation före ljusbeh
BL DL	BL = DL, men svag effekt av båda behandlingarna	
BL eller DL, morgon eller kväll	BL > DL Morgon = kväll	Öppen, icke randomiserad

Referenser

1. Avery D, Bolte MA, Millet M. Bright dawn simulation compared with bright morning light in the treatment of winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85(6):430-4.
2. Avery D, Khan A, Dager S, Cohen S, Cox G, Dunner D. Is morning light exposure superior to evening light in treating seasonal affective disorder? *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):521-4.
3. Avery DH, Bolte MA, Cohen S, Millet MS. Gradual versus rapid dawn simulation treatment of winter depression. *J Clin Psychiatry* 1992;53(10):359-63.
4. Avery DH, Bolte MA, Dager SR, Wilson LG, Weyer M, Cox GB, et al. Dawn simulation treatment of winter depression: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993;150(1):113-7.
5. Avery DH, Bolte MA, Ries R. Dawn simulation treatment of abstinent alcoholics with winter depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59(1):36-42; quiz 43-4.
6. Avery DH, Bolte MA, Wolfson JK, Kazaras AL. Dawn simulation compared with a dim red signal in the treatment of winter depression. *Biol Psychiatry* 1994;36(3):180-8.
7. Avery DH, Eder DN, Bolte MA, Hellekson CJ, Dunner DL, Vitiello MV, et al. Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2001;50(3):205-16.
8. Avery DH, Khan A, Dager SR, Cohen S, Cox GB, Dunner DL. Morning or evening bright light treatment of winter depression? The significance of hypersomnia. *Biol Psychiatry* 1991;29(2):117-26.
9. Avery DH, Khan A, Dager SR, Cox GB, Dunner DL. Bright light treatment of winter depression: morning versus evening light. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82(5):335-8.
10. Avery DH, Kizer D, Bolte MA, Hellekson C. Bright light therapy of subsyndromal seasonal affective disorder in the workplace: morning vs. afternoon exposure. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(4):267-74.
11. Bauer MS. Summertime bright-light treatment of bipolar major depressive episodes. *Biol Psychiatry* 1993;33(8-9):663-5.
12. Bauer MS, Kurtz JW, Rubin LB, Marcus JG. Mood and behavioral effects of four-week light treatment in winter depressives and controls. *J Psychiatr Res* 1994;28(2):135-45.
13. Beauchemin KM, Hays P. Phototherapy is a useful adjunct in the treatment of depressed in-patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(5):424-7.
14. Bielski RJ, Mayor J, Rice J. Phototherapy with broad spectrum white fluorescent light: a comparative study. *Psychiatry Res* 1992;43(2):167-75.
15. Blazer DG, Kessler RC, Swartz MS. Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonal pattern. The National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* 1998;172:164-7.

16. Blehar MC, Lewy AJ. Seasonal mood-disorders: consensus and controversy. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):465-94.
17. Brainard GC, Sherry D, Skwerer RG, Waxler M, Kelly K, Rosenthal NE. Effects of different wavelengths in seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1990;20(4):209-16.
18. Brown WA. Is light treatment a placebo? *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):527-30.
19. Campbell SS, Murphy PJ. Extraocular circadian phototransduction in humans. *Science* 1998;279(5349):396-9.
20. Campbell SS, Murphy PJ, Suhner AG. Extraocular phototransduction and circadian timing systems in vertebrates. *Chronobiol Int* 2001;18(2):137-72.
21. Czeisler CA, Kronauer RE, Mooney JJ, Anderson JL, Allan JS. Biologic rhythm disorders, depression, and phototherapy. A new hypothesis. *Psychiatr Clin North Am* 1987;10(4):687-709.
22. Dalglish T, Rosen K, Marks M. Rhythm and blues: the theory and treatment of seasonal affective disorder. *Br J Clin Psychol* 1996;35 (Pt 2):163-82.
23. Dam H, Jakobsen K, Mellerup E. Prevalence of winter depression in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(1):1-4.
24. Deltito JA, Moline M, Pollak C, Martin LY, Maremmani I. Effects of phototherapy on non-seasonal unipolar and bipolar depressive spectrum disorders. *J Affect Disord* 1991;23(4):231-7.
25. Dittmann V, Elster K, Graw P, Wirz-Justice A. Seasonal affective disorder: are the DSM-III-R criteria valid? *Psychopathology* 1994;27(6):291-7.
26. Eagles JM, Wileman SM, Cameron IM, Howie FL, Lawton K, Gray DA, et al. Seasonal affective disorder among primary care attenders and a community sample in Aberdeen. *Br J Psychiatry* 1999;175:472-5.
27. Eastman CI. Natural summer and winter sunlight exposure patterns in seasonal affective disorder. *Physiol Behav* 1990;48(5):611-6.
28. Eastman CI. What the placebo literature can tell us about light therapy for SAD. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):495-504.
29. Eastman CI. Does light treatment work? Is light treatment a placebo? *Light Treatment and Biological Rhythms*. 1993; 5(3):30-31.
30. Eastman CI. Is bright-light therapy a placebo? In: Partonen T, Magnusson A, editors. *Seasonal affective disorder – practice and research*. New York: Oxford University Press; 2001. p. 103-112.
31. Eastman CI, Fogg LF. A Comparison of Two Different Placebo Controlled SAD Light Treatment Studies. *Light and Biological Rhythms in Man*. 1993;26:371-383.
32. Eastman CI, Gallo LC, Lahmeyer HW, Fogg LF. The circadian rhythm of temperature during light treatment for winter depression. *Biol Psychiatry* 1993;34(4):210-20.

33. Eastman CI, Lahmeyer HW, Watell LG, Good GD, Young MA. A placebo-controlled trial of light treatment for winter depression. *J Affect Disord* 1992;26(4): 211-21.
34. Eastman CI, Martin SK, Hebert M. Failure of extraocular light to facilitate circadian rhythm reentrainment in humans. *Chronobiol Int* 2000;17(6):807-26.
35. Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10): 883-9.
36. Geerts E, Bouhuys N, Meesters Y, Jansen J. Observed behavior of patients with seasonal affective disorder and an interviewer predicts response to light treatment. *Psychiatry Res* 1995;57(3):223-30.
37. Ghadirian AM, Murphy BE, Gendron MJ. Efficacy of light versus tryptophan therapy in seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1998;50(1):23-7.
38. Gloth FM, 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1): 5-7.
39. Graw P, Gisin B, Wirz-Justice A. Follow-up study of seasonal affective disorder in Switzerland. *Psychopathology* 1997;30(4):208-14.
40. Grof P. Mood disorders - new definitions, treatment directions, and understanding. *Can J Psychiatry* 2002;47:123-4.
41. Grof P. Reply: Evidence support validity of Seasonal Affective Disorder. *Can J Psychiatry* 2002;46:786-7.
42. Grota LJ, Yerevanian BI, Gupta K, Kruse J, Zborowski L. Phototherapy for seasonal major depressive disorder: effectiveness of bright light of high or low intensity. *Psychiatry Res* 1989;29(1): 29-35.
43. Guillemette J, Hebert M, Paquet J, Dumont M. Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations. *Biol Psychiatry* 1998;44(7): 622-8.
44. Haffmans J, Lucius S, Ham N. Suicide after bright light treatment in seasonal affective disorder: a case report. *J Clin Psychiatry* 1998;59(9):478.
45. Haggarty JM, Cernovsky Z, Husni M. The limited influence of latitude on rates of seasonal affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 2001;189(7):482-4.
46. Healy D. Rhythm and blues. Neurochemical, neuropharmacological and neuropsychological implications of a hypothesis of circadian rhythm dysfunction in the affective disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93(3): 271-85.
47. Hebert M, Martin SK, Eastman CI. Nocturnal melatonin secretion is not suppressed by light exposure behind the knee in humans. *Neurosci Lett* 1999;274(2): 127-30.
48. Heller R, Fritzsche M, Hill H, Kick H. [Sleep deprivation as a predictor of response to light therapy in major depression]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69(4):156-63.
49. Jacobsen FM, Wehr TA, Skwerer RA, Sack DA, Rosenthal NE. Morning versus

- midday phototherapy of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144(10): 1301-5.
50. James SP, Wehr TA, Sack DA, Parry BL, Rosenthal NE. Treatment of seasonal affective disorder with light in the evening. *Br J Psychiatry* 1985;147:424-8.
51. Joffe RT, Moul DE, Lam RW, Levitt AJ, Teicher MH, Lebegue B, et al. Light visor treatment for seasonal affective disorder: a multicenter study. *Psychiatry Res* 1993;46(1):29-39.
52. Kasper S, Rogers SL, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(9): 837-44.
53. Kogan AO, Guilford PM. Side effects of short-term 10,000-lux light therapy. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):293-4.
54. Koorengel KM, Gordijn MC, Beersma DG, Meesters Y, den Boer JA, van den Hoofdakker RH, et al. Extraocular light therapy in winter depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2001;50(9):691-8.
55. Kripke DF. Photoperiodic mechanisms for depression and its treatment. In: Perris C, Struwe G, Jansson B, editors. *Third World Congress of Biological Psychiatry*; 1981; Stockholm: Elsevier; 1981; p. 1249-1252.
56. Kripke DF. Critical interval hypotheses for depression. *Chronobiol Int* 1984;1(1): 73-80.
57. Kripke DF, Mullaney DJ, Klauber MR, Risch SC, Gillin JC. Controlled trial of bright light for nonseasonal major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1992;31(2): 119-34.
58. Kripke DF, Risch SC, Janowsky D. Bright white light alleviates depression. *Psychiatry Res* 1983;10(2):105-12.
59. Labbate LA, Lafer B, Thibault A, Rosenbaum JF, Sachs GS. Influence of phototherapy treatment duration for seasonal affective disorder: outcome at one vs. two weeks. *Biol Psychiatry* 1995;38(11): 747-50.
60. Lafer B, Sachs GS, Labbate LA, Thibault A, Rosenbaum JF. Phototherapy for seasonal affective disorder: a blind comparison of three different schedules. *Am J Psychiatry* 1994;151(7):1081-3.
61. Lam RW. Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:469-80.
62. Lam RW, Buchanan A, Clark CM, Remick RA. Ultraviolet versus non-ultraviolet light therapy for seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52(5): 213-6.
63. Lam RW, Buchanan A, Mador JA, Corral MR, Remick RA. The effects of ultraviolet-A wavelengths in light therapy for seasonal depression. *J Affect Disord* 1992;24(4):237-43.
64. Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Levitt AJ, Corral MR, et al. Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152(12):1765-70.
65. Lam RW, Tam EM, Shiah IS, Yatham LN, Zis AP. Effects of light therapy on suicidal ideation in patients

- with winter depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(1):30-2.
66. Lee TM, Blashko CA, Janzen HL, Paterson JG, Chan CC. Pathophysiological mechanism of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1997;46(1):25-38.
67. Lee TM, Chan CC, Paterson JG, Janzen HL, Blashko CA. Spectral properties of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(2):117-21.
68. Leonhardt G, Wirz-Justice A, Krauchi K, Graw P, Wunder D, Haug HJ. Long-term follow-up of depression in seasonal affective disorder. *Compr Psychiatry* 1994;35(6):457-64.
69. Levitt AJ, Boyle MH. The impact of latitude on the prevalence of seasonal depression. *Can J Psychiatry* 2002;47(4):361-7.
70. Levitt AJ, Boyle MH, Joffe RT, Bauml Z. Estimated prevalence of the seasonal subtype of major depression in a Canadian community sample. *Can J Psychiatry* 2000;45(7):650-4.
71. Levitt AJ, Joffe RT, Kennedy SH. Bright light augmentation in antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1991;52(8):336-7.
72. Levitt AJ, Joffe RT, King E. Dim versus bright red (light-emitting diode) light in the treatment of seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89(5):341-5.
73. Levitt AJ, Joffe RT, Moul DE, Lam RW, Teicher MH, Lebegue B, et al. Side effects of light therapy in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150(4):650-2.
74. Levitt AJ, Wesson VA, Joffe RT, Maunder RG, King EF. A controlled comparison of light box and head-mounted units in the treatment of seasonal depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57(3):105-10.
75. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, Ahmed S, Thomas KH, et al. Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10):890-6.
76. Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE, Wehr TA. Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *Am J Psychiatry* 1982;139(11):1496-8.
77. Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM. The phase shift hypothesis for bright light's therapeutic mechanism of action: theoretical considerations and experimental evidence. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(3):349-53.
78. Lingjaerde O, Foreland AR, Dankertsen J. Dawn simulation vs. lightbox treatment in winter depression: a comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(1):73-80.
79. Lingjaerde O, Reichborn-Kjennerud T, Haggag A, Gartner I, Berg EM, Narud K. Treatment of winter depression in Norway. I. Short- and long-term effects of 1500-lux white light for 6 days. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(4):292-9.
80. Lingjaerde O, Reichborn-Kjennerud T, Haggag A, Gartner I, Narud K, Berg EM. Treatment of winter depression in Norway. II. A comparison of the selective monoamine oxidase A inhibitor moclobemide and placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(5):372-80.

81. Lockley SW, Skene DJ, Thapan K, English J, Ribeiro D, Haimov I, et al. Extraocular light exposure does not suppress plasma melatonin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3369-72.
82. Loving RT, Kripke DF, Shuchter SR. Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy. *Depress Anxiety* 2002;16(1):1-3.
83. Mackert A, Volz HP, Stieglitz RD, Muller-Oerlinghausen B. Effect of bright white light on non-seasonal depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 1990;23(3):151-4.
84. Mackert A, Volz HP, Stieglitz RD, Muller-Oerlinghausen B. Phototherapy in nonseasonal depression. *Biol Psychiatry* 1991;30(3):257-68.
85. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(3):176-84.
86. Magnusson A, Kristbjarnarson H. Treatment of seasonal affective disorder with high-intensity light. A phototherapy study with an Icelandic group of patients. *J Affect Disord* 1991;21(2):141-7.
87. Martinez B, Kasper S, Ruhrmann S, Moller HJ. Hypericum in the treatment of seasonal affective disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S29-33.
88. McGrath RE, Buckwald B, Resnick EV. The effect of L-tryptophan on seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51(4):162-3.
89. Meesters Y, Beersma DG, Bouhuys AL, van den Hoofdakker RH. Prophylactic treatment of seasonal affective disorder (SAD) by using light visors: bright white or infrared light? *Biol Psychiatry* 1999;46(2):239-46.
90. Meesters Y, Jansen JH, Beersma DG, Bouhuys AL, van den Hoofdakker RH. Early light treatment can prevent an emerging winter depression from developing into a full-blown depression. *J Affect Disord* 1993;29(1):41-7.
91. Meesters Y, Jansen JH, Beersma DG, Bouhuys AL, van den Hoofdakker RH. Light therapy for seasonal affective disorder. The effects of timing. *Br J Psychiatry* 1995;166(5):607-12.
92. Meesters Y, Jansen JH, Lambers PA, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Morning and evening light treatment of seasonal affective disorder: response, relapse and prediction. *J Affect Disord* 1993;28(3):165-77.
93. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. The prevalence of seasonal affective disorder in The Netherlands: a prospective and retrospective study of seasonal mood variation in the general population. *Biol Psychiatry* 1999;45(8):1013-22.
94. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord* 1999;53(1):35-48.
95. Michalak EE, Wilkinson C, Dowrick C, Wilkinson G. Seasonal affective disorder: prevalence, detection and current treatment in North Wales. *Br J Psychiatry* 2001;179:31-4.

96. Michalon M, Eskes GA, Mate-Kole CC. Effects of light therapy on neuropsychological function and mood in seasonal affective disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1997;22(1): 19-28.
97. Murphy PJ, Campbell SS. Enhancement of REM sleep during extraocular light exposure in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280(6): R1606-12.
98. Norden MJ, Avery DH. A controlled study of dawn simulation in subsyndromal winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(1):67-71.
99. Oren DA, Brainard GC, Johnston SH, Joseph-Vanderpool JR, Sorek E, Rosenthal NE. Treatment of seasonal affective disorder with green light and red light. *Am J Psychiatry* 1991;148(4):509-11.
100. Partonen T. Effects of morning light treatment on subjective sleepiness and mood in winter depression. *J Affect Disord* 1994;30(1):47-56.
101. Partonen T, Lonnqvist J. The influence of comorbid disorders and of continuation light treatment on remission and recurrence in winter depression. *Psychopathology* 1995;28(5):256-62.
102. Partonen T, Lonnqvist J. Prevention of winter seasonal affective disorder by bright-light treatment. *Psychol Med* 1996; 26(5):1075-80.
103. Partonen T, Partinen M. Light treatment for seasonal affective disorder: theoretical considerations and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;377:41-5.
104. Postolache TT, Hardin TA, Myers FS, Turner EH, Yi LY, Barnett RL, et al. Greater improvement in summer than with light treatment in winter in patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1614-6.
105. Praschak-Rieder N, Neumeister A, Hesselmann B, Willeit M, Barnas C, Kasper S. Suicidal tendencies as a complication of light therapy for seasonal affective disorder: a report of three cases. *J Clin Psychiatry* 1997;58(9):389-92.
106. Rao ML, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stieglitz RD, Strebel B, Volz HP. The influence of phototherapy on serotonin and melatonin in non-seasonal depression. *Pharmacopsychiatry* 1990;23(3):155-8.
107. Reme CE, Wirz-Justice A, Terman M. The visual input stage of the mammalian circadian pacemaking system: I. Is there a clock in the mammalian eye? *J Biol Rhythms* 1991;6(1):5-29.
108. Rosenthal NE, Jacobsen FM, Sack DA, Arendt J, James SP, Parry BL, et al. Atenolol in seasonal affective disorder: a test of the melatonin hypothesis. *Am J Psychiatry* 1988;145(1):52-6.
109. Rosenthal NE, Moul DE, Hellekson CJ, Oren DA, Frank A, Brainard GC, et al. A multicenter study of the light visor for seasonal affective disorder: no difference in efficacy found between two different intensities. *Neuropsychopharmacology* 1993;8(2): 151-60.
110. Rosenthal NE, Sack DA, Carpenter CJ, Parry BL, Mendelson WB,

- Wehr TA. Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985;142(2):163-70.
111. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(1):72-80.
112. Rosenthal NE, Sack DA, Jacobsen FM, James SP, Parry BL, Arendt J, et al. Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy. *J Neural Transm Suppl* 1986;21:257-67.
113. Rosenthal NE, Skwerer RG, Sack DA, Duncan CC, Jacobsen FM, Tamarkin L, et al. Biological effects of morning-plus-evening bright light treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(3):364-9.
114. Rudorfer MV, Skwerer RG, Rosenthal NE. Biogenic amines in seasonal affective disorder: effects of light therapy. *Psychiatry Res* 1993;46(1):19-28.
115. Ruhrmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Hoflich G, Nickelsen T, et al. Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychol Med* 1998;28(4):923-33.
116. Sack RL, Lewy AJ, White DM, Singer CM, Fireman MJ, Vandiver R. Morning vs evening light treatment for winter depression. Evidence that the therapeutic effects of light are mediated by circadian phase shifts. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(4):343-51.
117. Sakamoto K, Nakadaira S, Kamo K, Kamo T, Takahashi K. A longitudinal follow-up study of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152(6):862-8.
118. Schwartz PJ, Brown C, Wehr TA, Rosenthal NE. Winter seasonal affective disorder: a follow-up study of the first 59 patients of the National Institute of Mental Health Seasonal Studies Program. *Am J Psychiatry* 1996;153(8):1028-36.
119. Skwerer RG, Jacobsen FM, Duncan CC, Kelly KA, Sack DA, Tamarkin L, et al. Neurobiology of seasonal affective disorder and phototherapy. *J Biol Rhythms* 1988;3(2):135-54.
120. Stewart J. Placebos in evaluating light therapy for seasonal affective disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):525-6.
121. Stewart JW, Quitkin FM, Terman M, Terman JS. Is seasonal affective disorder a variant of atypical depression? Differential response to light therapy. *Psychiatry Res* 1990;33(2):121-8.
122. Stewart KT, Gaddy JR, Benson DM, Byrne B, Doghramji K, Brainard GC. Treatment of winter depression with a portable, head-mounted phototherapy device. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14(4):569-78.
123. Stewart KT, Gaddy JR, Byrne B, Miller S, Brainard GC. Effects of green or white light for treatment of seasonal depression. *Psychiatry Res* 1991;38(3):261-70.
124. Stumpf WE, Privette TH. Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D3 (solatriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;97(3):285-94.

125. Teicher MH, Glod CA, Oren DA, Schwartz PJ, Luetke C, Brown C, et al. The phototherapy light visor: more to it than meets the eye. *Am J Psychiatry* 1995; 152(8):1197-202.
126. Terman JS, Terman M, Amira L. One-week light treatment of winter depression near its onset: the time course of relapse. *Depression* 1994;2:20-31.
127. Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(1):69-75.
128. Terman JS, Terman M, Schlager D, Rafferty B, Rosofsky M, Link MJ, et al. Efficacy of brief, intense light exposure for treatment of winter depression. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(1):3-11.
129. Terman M. On the question of mechanism in phototherapy for seasonal affective disorder: considerations of clinical efficacy and epidemiology. *J Biol Rhythms* 1988;3(2):155-72.
130. Terman M, Amira L, Terman JS, Ross DC. Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *Am J Psychiatry* 1996;153(11):1423-9.
131. Terman M, Terman JS. Bright light therapy: side effects and benefits across the symptom spectrum. *J Clin Psychiatry* 1999;60(11):799-808; quiz 809.
132. Terman M, Terman JS, Rafferty B. Experimental design and measures of success in the treatment of winter depression by bright light. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):505-10.
133. Terman M, Terman JS, Ross DC. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10):875-82.
134. Thalen BE, Kjellman BF, Morkrid L, Wibom R, Wetterberg L. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91(5):352-60.
135. Thompson C, Raheja SK, King EA. A follow-up study of seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry* 1995;167(3):380-4.
136. Thorell LH, Kjellman B, Arned M, Lindwall-Sundel K, Walinder J, Wetterberg L. Light treatment of seasonal affective disorder in combination with citalopram or placebo with 1-year follow-up. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14 Suppl 2:S7-11.
137. Wehr TA, Jacobsen FM, Sack DA, Arendt J, Tamarkin L, Rosenthal NE. Phototherapy of seasonal affective disorder. Time of day and suppression of melatonin are not critical for antidepressant effects. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43(9):870-5.
138. Wehr TA, Rosenthal NE. Seasonality and affective illness. *Am J Psychiatry* 1989;146(7):829-39.
139. Wileman SM, Eagles JM, Andrew JE, Howie FL, Cameron IM, McCormack K, et al. Light therapy for seasonal affective disorder in primary care: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2001;178:311-6.
140. Winton F, Corn T, Huson LW, Franey C, Arendt J, Checkley SA. Effects of light treatment upon mood and

- melatonin in patients with seasonal affective disorder. *Psychol Med* 1989;19(3): 585-90.
141. Wirz-Justice A, Anderson J. Morning light exposure for the treatment of winter depression: the one true light therapy? *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4): 511-20.
142. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Arendt J, Aldhous M, et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. *J Psychiatr Res* 1990;24(2):129-37.
143. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Jochum A, Arendt J, et al. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12): 929-37.
144. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Sarrafzadeh A, English J, Arendt J, et al. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37(2-3):109-20.
145. Volz HP, Mackert A, Stieglitz RD. Side-effects of phototherapy in non-seasonal depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 1991;24(4):141-3.
146. Volz HP, Mackert A, Stieglitz RD, Muller-Oerlinghausen B. Effect of bright white light therapy on non-seasonal depressive disorder. Preliminary results. *J Affect Disord* 1990;19(1):15-21.
147. Volz HP, Mackert A, Stieglitz RD, Muller-Oerlinghausen B. Diurnal variations of mood and sleep disturbances during phototherapy in major depressive disorder. *Psychopathology* 1991;24(4): 238-46.
148. Yamada N, Martin-Iverson MT, Daimon K, Tsujimoto T, Takahashi S. Clinical and chronobiological effects of light therapy on nonseasonal affective disorders. *Biol Psychiatry* 1995;37(12):866-73.