

Fototerapie – léčba jasným světlem

prof. MUDr. Ján Praško, CSc.¹, MUDr. Pavel Doubek², MUDr. Klára Látalová, Ph.D.¹,
MUDr. et Bc. Aleš Grambal¹, MUDr. Dana Kamarádová¹, MUDr. Anežka Ticháčková¹

¹Klinika psychiatrie, FN a LF UP Olomouc

²Psychiatrická klinika, 1. LF UK a FN Praha

Účinek světla na lidskou duši byl znám a používán již před 2 tisíci lety starými Řeky. Moderní rozvoj léčby světlem a objev sezonního afektivního chování byly výrazně ovlivněny odhalením suprese vylučování melatoninu u mužů jasným světlem. Krátce po tomto objevu byla publikována první placebem kontrolovaná studie vlivu léčby světlem na deprese. Dnes se stala léčba světlem nebo fototerapie základem léčby zimního typu sezonních afektivních poruch. Sezonní afektivní porucha (SAD) je typickou manifestací sezonních rysů u lidí. Je charakterizována rekurentními epizodami těžkých depresí následovanými remisemi, které se objevují na sezonním základě. Tento obraz sezonního výskytu a remise se musí objevit v posledních dvou letech po sobě, bez nesezonních epizod během tohoto období. Průzkumy ukazují, že prevalence zimní SAD ve všeobecné populaci je mezi 4–9%. Až 20% populace může mít subsyndromální rysy. Frekvence SAD je lehce zvýšena mezi příbuznými nemocných s potvrzenou SAD. Pacienti se SAD často trpí mírnou depresí. Vyskytnou se však také případy s těžkou depresí. Depresivní epizody u pacientů se sezonním výskytem jsou často charakterizované významnou anergií a dalšími atypickými symptomy jako hypersomie a únava, zvýšená chuť k jídlu a přejídání (zejména touha po uhlovodanech), nárůst hmotnosti, poruchy koncentrace, dráždivost, zvýšená senzitivita a interpersonální problémy. Atypické symptomy spíše než celková tíže depresivních epizod nejlépe předpovídají dobrou odpověď. Terapie jasným světlem byla rovněž z výzkumných důvodů použita u ostatních psychiatrických poruch, ale důkazy o jejím účinku v těchto případech nejsou jednoznačné. Terapie jasným světlem obecně znamená aplikaci viditelného světla alespoň 2 500 luxů na úrovni oka. Zpravidla bývá aplikována pomocí světelných boxů. Odpověď na každodenní léčbu zpravidla přichází po 2–4 dnech a významné zlepšení je obvykle dosaženo během 1–2 týdnů.

Klíčová slova: terapie jasným světlem, sezonní afektivní porucha, nesezonní deprese.

Phototherapy – treatment with bright light

The influence of light on the human psyche was known and used two thousand years ago by ancient Greeks. Recently, several scientists started to study light treatment on the basis of chronobiology. Multiple studies have shown that exposure to light at 2000 lux or more can shift circadian rhythms. Bright light is a treatment of choice for seasonal affective disorder. Seasonal affective disorder (SAD) is the most overt manifestation of seasonality in humans. It is characterized by recurrent major depressive episodes followed by periods of remission that occur on a seasonal basis. The gold standard treatment for winter SAD is light therapy. Some studies reported an antidepressant effect of bright light also in non-seasonal depression (non-SAD). Other indications for bright light therapy have also been tested. These include bipolar depression, chronic depressive disorder, ante and postpartum depression, late luteal phase dysphoric disorder, circadian phase sleep disorders, jet lag, shift work problems, and behavioral disturbance and insomnia in organic dementia. Future studies should focus on exploring the use of light therapy in combination with sleep deprivation, other classes of antidepressants, and with psychotherapy and their possible combined effect on subtypes of depression or other mentioned diagnoses, light treatment duration, and the applicability and efficacy of adjunct light treatment for inpatients.

Key words: bright light therapy, indications, depression, seasonal affective disorder, circadian rhythms, non-seasonal depression.

Med. praxi 2011; 8(11): 472–477

Úvod

Vliv světla na lidskou psychiku, zejména emotivitu, byl znám a užíván již před dvěma tisíci lety starověkými Řeky. Aretaus doporučoval, aby „letargičtí pacienti byli položeni na slunce“. Tento přístup však byl v průběhu času zapomenut a teprve nedávno začalo několik vědců studovat léčbu světlem na základě chronobiologie. V roce 1978 Kripke popsal sezonní kolísání nálady u pacienta s maniodepresivní poruchou a spekuloval o tom, že „emoční poruchy by mohly být evolučním pozůstatkem fotoperiodických sezonních odpovědí po zvířatech“ (1). Moderní vývoj léčby jasným světlem i popis sezonní afektivní poruchy byl silně ovlivněn

zjištěním, že noční hladiny melatoninu mohou být u lidí potlačeny jasným světlem (2). Brzy po tomto zjištění byla publikována první placebem kontrolovaná studie o účinku světla v léčbě deprese (3). Nyní je léčba jasným světlem – fototerapie – léčbou volby u zimního typu sezonní afektivní poruchy (SAD = seasonal affective disorder). Jasně světlo bylo také zkoumáno v jiných psychiatrických indikacích, nicméně důkazy pro jeho efektivitu u jiných poruch nejsou zatím dostatečné.

Pro poruchy nálady je charakteristický značný pokles nálady, který je doprovázen narušením cirkadiánních rytmů aktivity, nálady, spánku, tělesné teploty i hladin hormonů (4,

5, 6). Léčebné přístupy, které manipulují s cirkadiánními rytmy, se poprvé objevily v 60tých letech, kdy byla zjištěna krátkodobá účinnost spánkové deprivace, později deprivace REM spánku posunu cyklu spánku/bdění. Axelrod získal Nobelovou cenu za popis mechanismů, kterým světlo řídí výdej melatoninu v epifýze u hlodavců. Lewy, et al. ukázali, že jasné světlo může také ovlivňovat lidský melatonin (2). Arendt a Broadway a Czeisler, et al. zjistili, že jasné světlo funguje také jako důležitý ukazovatel času (zeitgeber) pro lidi (7, 8). Několik studií pak prokázalo, že vystavení světlu vyššímu než 2000 luxů dokáže posunout cirkadiánní rytmy u člověka (9, 10).

Na základě těchto nálezů, skupina vědců z Národního institutu duševního zdraví (NIMH) v Bethesda uspořádala první případovou studii léčby jasným světlem u pacienta se zimní depresí (11). Tato práce odstartovala rychlý vývoj léčby světlem u pacientů se SAD (12, 13). První studie byly založeny na hypotéze, že pacienti se SAD vyvinou depresi (tzv. zimní depresi) proto, že zimní dny (fotoperioda) jsou pro ně příliš krátké, a tak podstupují jakýsi způsob hibernace. Proto bylo jasné světlo administrováno po dobu 3 hodin ráno a 3 hodin večer s cílem fotoperiodu prodloužit. Později se ukázalo, že stejného účinku lze dosáhnout i při použití kratší fotoperiody a že nejúčinnější je administrace jasného světla v ranních hodinách.

Od roku 1980 byla účinnost léčby jasným světlem u SAD potvrzena vědci v mnoha zemích. Léčba jasným světlem se stala léčbou volby pro lidi trpící depresivními příznaky SAD v zimním období (14). Jasné světlo je také účinné při léčbě syndromu zpožděné spánkové fáze (15), při jet lag (16), premenstruální dysforické poruchy (17), bulimie nervosa (18), u problémů s pozorností a kognitivním výkonem u směných pracovníků (19) a u poruch cyklu spánků-bdění u institucionalizovaných osob vyššího věku, a to snižuje večerní stavy poruch chování a zmatenosti i nespavost u hospitalizovaných pacientů s organickou demencí (20). Několik studií také publikovalo o antidepresivním účinku jasného světla u nesezonních depresí (non-SAD) (21–25), deprese u bipolárních pacientů (26), těhotenských a poporodních depresí (27, 28), u depresí u seniorů (29), u depresivních epizod u pacientů s hraniční poruchou osobnostmi (30) a u pacientů se schizoafektivní poruchou (6).

Mechanismus účinku

Nálezy, že u člověka má světlo antidepresivní účinek a dokáže potlačit produkci melatoninu, podnítily výzkum mechanismů, jak světlo může regulovat fyziologické procesy u lidí.

Světlo, sezonní a cirkadiánní rytmy

Zvířata i lidé vykazují biologické rytmy ve svých fyziologických funkcích i v chování, které jsou ovlivňovány biologickými a environmentálními podněty nazývanými časovače (zeitgebers). Nejčastěji studovanými biologickými rytmy jsou cirkadiánní rytmy. Tyto rytmy vykazují přibližně 24 hodinovou periodu. Cyklus aktivit-odpočinek je ze všech cirkadiánních rytmtů nejvíce zjevný. Cirkadiánní rytmy přetrvávají i v neperiodickém prostředí, časové klíče je však upravují

na 24 hodinovou periodu, od které se mírně liší (31). Místo primárního denního oscilátoru (pacemakeru) u savců je suprachiasmatické jádro hypotalamu.

V neperiodickém prostředí začíná perioda vnitřních hodin běžet volně s periodou blízkou, ale nerovná se 24 hodinám. Protože vnitřní perioda lidského pacemakeru je v průměru kolem 24,2 hodin, je potřeba, aby se každodenně předstihl asi jen 12 minut, což se děje každodenním ranním osvitem v průběhu střídání dne a noci (9). Večerní světelné podněty vedou ke zpoždění pacemakeru a ranní světlo naopak k jeho předstihu (7). Informace o světle je přenášena z retiny do suprachiasmatického jádra hypotalamu prostřednictvím retinohypotalamické dráhy, ale také v menším rozsahu jinými cestami, jmenovitě geniculohypotalamickou dráhou (32). Ve večerní tmě, podle programu pacemakeru, dochází v epifyze na nervových zakončeních ke zvýšení výdeje noradrenalinu a přes cAMP a jiné signální, dochází k aktivaci AA-NAT genu a následovně AA-NAT mRNA, dochází k syntéze proteinu a indukcii jeho aktivity. Ráno je aktivita proteinu indukována. Ráno dochází k vypnutí neuronální aktivity a dochází k rychlému snížení AA-NAT aktivity (33). Během dlouhých letních dnů, kdy světlo přetrvává dlouho do večera, dochází k večernímu fázovému zpoždění AA-NAT vzestupu. Světlo objevující se brzy ráno naopak k fázovému předstihu a poklesu AA-NAT. Důsledkem toho je interval vysoké noční produkce melatoninu kratší, než v zimních dnech. U všech doposud studovaných savců závisí délka nočního signálu melatoninu na délce dne, respektive na délce fotoperiody. Tímto mechanismem je informace o délce fotoperiody prostředí přenášena do organismu (34).

Vystavení světlu má dva zjevné účinky na profil hladin melatoninu. Potlačuje jednak velmi rychle vysoké hladiny melatoninu v noci, ale také posouvá fázi cirkadiánního rytmu syntézy melatoninu (35). Každá změna cirkadiánních hodin se odráží v profilu hladin melatoninu. Popisovaný cirkadiánní rytmus melatoninu u člověka, řízení cyklem světlo-tma, je v opačné fázi ve srovnání s cirkadiánním rytmem centrální tělesné teploty (36). Melatonin navíc působí zpětně na specifické melatoninové receptory v suprachiasmatických jádrech a tak zpětně-vazebně reguluje svoji vlastní sekreci (37). Vnitřní cirkadiánní hodiny regulují mnoho rytmtů, jako jsou rytmy tělesné teploty, spánku, aktivity, hormonálních hladin. U savců se sezonním reprodukčním chováním měří délka nočních

vyšších hladin melatoninu délku dne a podle toho spouští reprodukční chování v době roku, která je pro daný druh nejpříznivější.

Máme také důkazy pro to, že i u člověka existuje zbytková tendence sezonního chování. Vrchol porodnosti je pravidelně na jaře a v létě. Také sebevraždnost vykazuje pravidelné sezonní výkyvy. U zvířat délka vyšších hladin melatoninu spolehlivě odráží délku dne, ale u většiny lidí jsou zvýšené hladiny melatoninu nezávislé na roční době (38). Zdraví lidé, kteří žijí v uzavřených obydlích, mají podobné profily melatoninu v létě a v zimě. Proto se dlouho věřilo, že lidé jsou k sezonním změnám relativně málo citliví a zejména cyklus světlo-tma je nemůže tolik ovlivňovat, když jsou neustále vystavováni umělému osvětlení. Ovšem Lewy, et al. ukázali, že to až tak pravda není, protože hladiny melatoninu reagují na světelný signál rychlým poklesem, pokud je intenzita světla dostatečně vysoká (2). Pokud je použit osvit vyšší než 2 500 luxů, který je cca 5x intenzivnější, než běžné umělé osvětlení a je srovnatelný s přirozeným osvitem ve dne, může tento signál rychle snížit hladiny melatoninu a regulovat vnitřní rytmy. Zdraví lidé, pokud byli při experimentech vystaveni různým fotoperiodám, reagovali na ně různými křivkami hladin melatoninu. Lidé si tedy udrželi schopnost vnitřně kódovat délku fotoperiody přesto, že tato schopnost je maskována dobrovolně přijatými umělými světelnými režimy moderního života (39).

Lidský cirkadiánní systém je upravovaný 24-hodinovými světelnými popudy. Původní předpoklad, že lidské rytmy jsou posouvány světlem intenzivnějším než 2 500 luxů jsou revidované, protože se ukazuje, že i světlo menší intenzity může mít významný vliv i když navozuje menší fázové posuny (40). Faktem je, že čím je světlo intenzivnější, tím je jeho schopnost upravovat cirkadiánní rytmy vyšší. Zjistilo se, že i relativně nízká intenzita světla, pokud stoupá jako za úsvitu v přírodě, může navodit fázový posun (41).

Světlo má v těchto jevech dvě základní role: synchronizuje rytmus fotosenzitivity a zároveň ovlivňuje hormonální reakci na fotoperiodu pomocí synchronizace cirkadiánního systému. Většina druhů používá délku dne jako signál pro optimální sezonní aktivitu. U zvířat můžeme vidět řadu sezonních rytmtů (například kolísání tělesné hmotnosti, zimní spánek, migrace, sexuální aktivity, březost apod.). Mnoho biochemických, fyziologických a behaviorálních procesů u savců, stejně jako u člověka, vykazuje zřetelnou

cirkadiánní rytmicitu. Mezi ně patří například endokrinní rytmy produkce melatoninu, ACTH, kortikosteroidů, růstového hormonu, prolaktinu, podobně jako rytmy aktivita-odpočinek a spánek-bdění, tělesné teploty a mnoha dalších proměnných (42).

Antidepresivní mechanismus jasného světla

Účinnost fototerapie u SAD je dostatečně ověřená, ale mechanismus jeho účinku ještě není úplně jasný. Konsenzus o tom, jaký je mechanismus antidepresivního efektu zatím není. Zpočátku se zdálo, že fototerapie odstraňuje příznaky SAD tím, že prodlužuje fotoperiodu a redukuje noční hladiny melatoninové sekrece pro účinek ranního a večerního umělého osvětlení. Tato teorie byla založena na zjištění, že pacienti trpící SAD se zhoršují za krátkých světelných dnů v zimním období a zlepšují za dlouhých dnů na konci jara a v létě (12). Jiní autoři zase předpokládali, že efekt světla je zprostředkovaný fázovým posunem cirkadiánních rytmů (10). Podle hypotézy fázového zpoždění u SAD kratší dny v zimě způsobují zpoždění melatoninové sekrece a fototerapie upravuje tuto abnormitu. Tato teorie byla podporovaná tím, že ranní fototerapie je více účinná než večerní. Podle křivky fázové odpovědi, večerní světlo způsobuje fázové zpoždění a ranní světlo fázový předstih (43). Lewy a spolupracovníci předpokládali, že ranní aplikace jasného světla, která je u SAD nejúčinnější, upraví fázové zpoždění u SAD a tím jim zlepší náladu. Alternativně předpokládali, že aplikace večerní fototerapie tím, že vede k fázovému zpoždění, by měla příznaky deprese zhoršit. Světelný impuls o intenzitě 3 000 luxu večer vyvolává fázové zpoždění o 1 hodinu (44), nicméně nevede ke zhoršení symptomatologie u SAD, naopak má rovněž terapeutický efekt, i když menší než ranní aplikace.

Jak zjistil Czeisler, jasné světlo, v závislosti na svém načasování, může měnit nejen fázi, ale také amplitudu cirkadiánních rytmů (45). Hypotézy o změněné senzitivitě redina a produkci retinálního dopaminu byly také uvažovány, ale nevedly ke konzistentním nálezům. Sítnice také obsahuje oddělenou skupinu neuronů, které měří intenzitu světla a některé autoři měli dojem, že tyto buňky jsou odpovědné za nastavení cirkadiánních hodin (46). Jaký to však má vztah k SAD a k fototerapii, je neznámé.

Je také možné, že fototerapie ovlivňuje cirkadiánní rytmy monoaminů, které se podílejí na regulaci nálady. Antidepresivní účinek jasně-

ho světla u SAD může být zvrácen léčbou, která sníží transmissi katecholaminů a serotoninu (47, 48). Tyto nálezy mohou být důkazem, že serotonergní a katecholaminergní dráhy zprostředkují antidepresivní efekt fototerapie. Alternativní vysvětlením je však, že zlepšení pacienti jsou citliví na vyčerpání zásob těchto neurotransmiterů nezávisle na vlivu světla (49).

O serotoninu je známo, že modeluje efekt světla na fungování suprachiasmatického jádra. „Serotoninová hypotéza“ (50, 51) získala větší pozornost, když se ukázalo, že nálezy u zvířat ukazují na interakci mezi dostupností serotoninu v suprachiasmatických jádrech a vnímavostí cirkadiánního pacemakeru na fázové posuny světelného režimu (52). Behaviorální data ve spojení s farmakologickými a anatomickými nálezy, zdůrazňují význam serotoninu pro regulaci informace o světle, které přicházejí retinohypotalamickým traktem do suprachiasmatického jádra. Byla vytvořena hypotéza o tom, že serotonergní transmise může odpověď cirkadiánního systému na světlo nastavovat (39).

Stále také nemůžeme vyloučit placebo efekt fototerapie u SAD, kterou diskutovala Eastmanová (53). Ovšem nálezy o různém efektu fototerapie při různém načasování aplikace během dne spíše svědčí o tom, že u fototerapie půjde o specifický účinek (49).

Praktické aspekty terapeutické aplikace jasného světla

Léčba jasným světlem (fototerapie) konvenčně představuje administraci viditelného světla o intenzitě přinejmenším 2 500 luxů v úrovni očí. Je zpravidla prováděna světelnými boky, které se stavějí na stůl, připevňují na zeď nebo mají vlastní podstavec tak, aby byly v úrovni sedící osoby. Byly také vytvořeny zdroje světla, které se nasazují na hlavu jako přilba (light visors) a svítí do očí, takže osoba během administrace je pohyblivá. Nicméně výsledky placebo kontrolovaných studií u těchto light-vizorů byly zklamáním, takže nejsou k léčbě doporučovány (49, 54). Proto v dalším textu probíráme pouze světelné boxy. Pacienti jsou intruováni, aby se podívali do zdroje nejméně jednou za minutu (12). Je jim doporučováno, aby si během administrace světla četli, psali nebo poslouchali rádio. Pacient by během aplikace fototerapie měl být monitorován, zejména to pak platí pro počátek administrace. Pokud světelný režim nevede ke zlepšení už za týden, je vhodné zvážit prodloužení administrace nebo rozdělení denní expozice světla na ráno a večer (55).

Intenzita, trvání a časové uspořádání

Mezi důležité parametry fototerapie patří intenzita použitého světla, trvání expozice a její načasování v průběhu dne. Dávka osvitů může být hodnocena pomocí intenzity a doby administrace. Vzdálenost pacienta od zdroje světla může mít rozhodující význam pro měření iluminace. Původně výzkumníci používali sadu fluorescentních zářivek upevněných v kovovém rámu, který byl vzdálen od pacienta na takovou vzdálenost, aby iluminace 2 500 luxů byla dosažena na úrovni jeho očí (55). Moderní světelné boxy mají výstup mezi 2 500 až 10 000 luxů. Nejlepší se zdá začít fototerapií na intenzitě 10 000 luxů, protože tento osvit se ukázal být nejúčinnějším a vyžaduje pouze 30 minut administrace, zatímco u 2 500 luxů je potřeba svítit 120 minut (54).

Terapeutická odpověď na denní aplikaci fototerapie u SAD se zpravidla objevuje již během 2 až 4 dnů a významného zlepšení je dosaženo většinou za 1 až 2 týdny (12). Studie u kterých byla použita delší doba ukázaly další zvyšování efektu i po 2 týdnech (56) s konečnou klinickou odpovědí ve 3 až 4 týdnu, kdy už k dalšímu zlepšení nedochází (57).

Pro klinickou administraci fototerapie je typické užití 30–120 minut denní expozice širokospektrálního světla bílé barvy, s odfiltrovaným ultrafialovým pásmem pomocí zdroje relativně vysokého ozáření (2 500–10 000 luxu). Trvání léčby, kombinace s antidepresivem a dávky antidepresiv musí být titrovány podle potřeb konkrétního pacienta, ročního období a množství osvětlení okolí. Začíná se nejčastěji 30 minutami administrace. Je to dost pro dosažení antidepresivního účinku a ještě málo pro to, aby se objevily nežádoucí účinky. Většina pacientů začne registrovat zlepšení již za 2 až 4 dny. Plná odpověď pak přichází u většiny během 1–3 týdnů (58). Pokud však pacient nereaguje citelným zlepšením už v prvním týdnu, je malá pravděpodobnost, že dojde k dalšímu pokroku při pokračování ve fototerapii.

Vlnová délka

I když první studie byly prováděny s plněspektrálním světlem (které kopírovalo rozložení spektra slunečního světla), v pozdějších studiích se ukázalo, že i obyčejná zářivková světla jsou schopna spustit významný antidepresivní efekt (59). V závislosti na použitých zářivkách je používáno buď plné spektrum, které obashuje i trochu ultrafialového světla, nebo chladné denní světlo bez jakékoliv příměsi ultrafialového záření. Zatím

nemáme žádné důkazy, že by nějaký vzorec fluorescentního světla byl zvlášť důležitý pro terapeutickou účinnost (60), i kdy se zdá, že plněspektrální světlo je o něco účinnější, než červené světlo a že světlo se zelenou vlnovou délkou je účinnější než červené a než modré světlo (61). Vlnové délky, které obsahují ultrafialového záření nejsou pro účinnost světla u SAD nezbytné (62).

Léčba světem je sprostředkována sítnicí a nikoliv kůží. Klinik by měl o tom informovat pacienta, protože pokud by měl pacient zavřené oči, efekt by se objevit nemohl. Nejsou důkazy o tom, že by slunění v soláriu mělo antidepresivní efekt u SAD pacientů. Solária mají světelné zdroje, které emitují relativně vysokou intenzitu UV paprsků, které mohou poškozovat oči i kůži (63). Pro pacienty samotné je vhodnější si zakoupit komerčně dostupné boxy než si vyrábět vlastní zařízení. Komerčně prodávané lampy mají mnoho výhod, jsou tam přídavná zařízení pro minimalizaci kmitání a minimalizují výdej nebezpečného UV záření.

Denní načasování

Řada kontrolovaných studií potvrdila, že ranní fototerapie je u pacientů se SAD nejefektivnější (64, 65), ovšem objevily se i práce, kde účinnost světla byla prokázána také při večerní nebo polední aplikaci (66, 67). Další porovnání ukázaly nejvyšší efektivitu fototerapie ráno (10). Ovšem je nutné říci, že fototerapie může být aplikována v průběhu celého dne, pouze aplikaci pozdě večer je potřebné se vyhnout, jinak hrozí riziko nespavosti. Přednost by měla mít ranní administrace (55). Je možné fototerapii aplikovat v rozdělených dávkách a někteří pacienti říkají, že to je pro ně lepší, než konvenční jedna denní aplikace (63).

Kombinace s psychoterapií

Jedna studie ukázala, že kombinace fototerapie s kognitivně behaviorální terapií je účinnější, než samotná fototerapie (68).

Zdá se, že augmentace léčby tymostabilizéry pomocí jasného bílého světla může mít smysl u pacientů s bipolární afektivní poruchou, kteří jsou v depresivní fázi a vykazují výrazné narušení cirkadiálních rytmů s předčasným probouzením a ranními pesimy. U těchto pacientů bylo studováno světlo s intenzitou vyšší než 7 500 luxů aplikované v ranních hodinách (69, 70, 71). Tyto práce je však potřebné ještě replikovat na větších vzorcích pacientů.

Údržovací a profylaktická léčba

Účinek léčby jasným světlem může přetrvávat po různé období po ukončení léčby, ale příznaky mají u většiny pacientů tendenci se na-

konec vrátit (72). Proto pokud je léčba účinná, je dobré pokračovat v její aplikaci až do doby, kdy začne být dost světla v přírodě na jaře nebo počátku léta. Remise může být udržována aplikací světla 5x týdně (55). Pokud je deštivé a pošmourné počasí i během léta, je možné úspěšně použít fototerapii i v tomto období.

Partonen a Lonquist (73) ukázali, že jasné světlo může mít u SAD pacientů profylaktický efekt. Aplikovali fototerapii u pacientů trpících SAD od podzimu po celou zimu a k pravidelné rekurenci zimní deprese nedošlo. Bohužel nevíme, zda aplikace světla pouze na počátku období, kdy se každoročně rozvíjí u pacienta příznaky SAD, by neměla podobný účinek i bez další aplikace po celou zimu (74). Další možnosti k udržování účinku fototerapie je podávání antidepresiv. Martiny, et al. (75), ve dvojité slepé studii ukázali, že podávání citalopramu brání recidivě příznaků po ukončení fototerapie.

Klinické aplikace léčby jasným světlem

Sezonní afektivní porucha

Hlavní indikace fototerapie je SAD. U této poruchy je dostatek důkazů, že administrace jasného světla je účinná (11–14, 76–78). Efekt fototerapie je výraznější u SAD než u nesezonních depresí (6). SAD je typickou manifestací sezonnosti u člověka. Vyznačuje se vracejícími se významnými depresivními epizodami následovanými obdobími remise, které sledují roční období. SAD není kategorizovaná jako zvláštní porucha nálady v DSM IV – TM (79), ale pokud pacient splňuje kritéria pro depresivní epizodu, lze dále upřesnit, zda je přítomný sezonní vzorec. Pacienti trpící SAD zpravidla dobře reagují na fototerapii. V přehledu 12 kontrolovaných studií Lam, et al. (77) sumarizuje, že samotná fototerapie je účinná u přinejmenším 60 % těchto pacientů. Klinická odpověď na fototerapii se dostavuje zpravidla za 2–4 dny, ovšem po ukončení podobně rychle dochází k relapsu (76). Remise je většinou dosaženo po 1–2 týdnech administrace jasného světla. Aplikace fototerapie ve chvíli, kdy se dostaví první příznaky dokáže předejít rozvoji plné deprese (80).

SAD je podtypem rekurentní poruchy nálady s charakteristickým vzorcem počátku a remise. Podle DSM IV – TM, specifikátor „se sezonním výskytem“ může být použit u velké depresivní epizody u bipolární poruchy typu I, typu II a u velké depresivní poruchy (79). Esenciálním rysem je počátek a remise v typickém období roku. Ve většina případů

epizody začínají na podzim nebo počátkem zimy a k remisi do euthymie nebo přesmyku do hypomanie dochází na jaře a počátkem léta. Mluvíme o jarně-zimním typu sezonního vzorce (12). Méně častý je pravidelný vzorec letních depresivních epizod. Ty na fototerapii nereagují. Pro diagnózu sezonního vzorce je potřebné, že se objevil v posledních dvou letech a mimo typickou sezonu se neobjevila žádná epizoda deprese. Pokud probíhá rekurentní deprese už více let, sezonní výskyt musí výrazně převyšovat nesezonní (79). Charakteristické pro SAD je ztráta energie, hypersomie a únava, zvýšená chuť k jídlu a přejídání se (zvláště bažení po uhlodrátech), přibírání na hmotnosti, zhoršená koncentrace, podrážděnost a zvýšená citlivost na odmítnutí druhými (81). Přítomnost těchto atypických příznaků predikuje dobrou reakci na fototerapii více, než závažnost deprese. Nadměrný příjem sladkostí v druhé polovině dne je nejlepším prediktorem rychlé odpovědi na terapii světlem (82). Dalšími prediktory dobré odpovědi jsou prodloužený spánek a odpolední pokles energie (72, 83). Prevalence zimního typu sezonního vzorce se mění se zeměpisní šířkou, věkem a pohlavím (79). K nárustu typicky dochází uměrně ke vzdálenosti od rovníku. Vyšší výskyt je u mladších jedinců a u žen, které tvoří mezi 60 a 90 % pacientů se sezonním vzorcem.

Patogeneze SAD zůstává neznámá. Rovnoběžková hypotéza předpokládala spojení mezi zvyšující se zeměpisní šířkou a s tím spojenou vyšší světelnou deprivací s narůstající prevalencí SAD (84). SAD byla také popsána v Austrálii a Jižní Africe. Život jižněji na jižní polokouli a severněji na severní polokouli souvisí s vyšší závažností SAD, s jejím delším sezonním trváním i s její narůstající prevalencí. Pacienti se SAD strádají nedostatečnou délkou a intenzitou světla. Na severní hemisféře pokud člověk trpící SAD cestuje na jih, cítí se zpravidla lépe. Každodenní rytmus může ovšem také významně pomoci. Sem patří aerobní cvičení, pravidelný rytmus spánku a bdění, ranní otužování chladnou vodou, pravidelné vzorce spánku a bdění, pravidelný rytmus denních aktivit. Léčbou volby je však fototerapie, ovšem i podávání antidepresiv, zejména SSRI, může také zmírnit příznaky. Jak bylo doloženo studií, také kognitivně behaviorální terapie zvyšuje léčebný efekt fototerapie (68).

Antidepresivní účinek jasného světla u zimního typu SAD dal vznik několika hypotézám, které se týkají etiologie této poruchy. I když žádný z neurotransmiterových systémů se neukázal být plně odpovědný za rozvoj poruchy,

je řada důkazů, že roli v patogenezi i léčbě hrají neurotransmitery melatonin, serotonin (85), noradrenalin a hormon corticotropin releasing faktor. Podle jedné z dalších hypotéz pacienti trpící SAD vyvíjejí příznaky z důvodu fázového zpoždění cirkadiálních hodin; dochází tím k vytvoření abnormálního fázového úhlu mezi vnitřním načasováním organismu a zevními podmínkami. V souladu s touto hypotézou jsou nálezy ukazující, že počátek melatoninové sekrece v podmínkách tlumeného světla a cirkadiální rytmus rektální tělesné teploty v konstatních podmínkách je u SAD pacientů fázově opožděn proti kontrolám. Po ranní fototerapii počátek melatoninové sekrece, i rektální tělesná teplota upraví svůj rytmus k normě (86). Navíc také pokles ranní sekrece melatoninu je u pacientů se SAD proti kontrolám fázově opožděn během zimních měsíců, nikoliv však v létě (38). V podstatě u těchto pacientů je delší trvání zvýšených hladin melatoninu v zimě než u kontrol, a tak zasahuje do ranních hodin. To může souviset s vyšší účinností ranní aplikace fototerapie ve srovnání s večerní. V rozporu s touto hypotézou je fakt, že i večerní administrace fototerapie má antidepresivní účinek, byť je slabší než při ranní aplikaci. Úspěch fototerapie v různých dobách dne ukazuje, že zimní SAD nemusí mít nutně etiologii založenou na narušení cirkadiálních rytmů. Podle této hypotézy by zastoupení zimního typu SAD mělo být vyšší mezi slepými lidmi, což se však nepotvrdilo. Na druhou stranu u části slepých lidí může zůstat schopnost snižovat melatonin v závislosti na zevním osvitě, která je mediována jinými receptory, než schopnost vidění.

Zdá se být pravděpodobné, že monoaminergní dráhy jsou do patofyziologie SAD zapojeny (87). Dva neurotransmiterové systémy, serotonin a noradrenalin, se dostaly do centra zájmu a u obou byly prokázány souvislosti. U zdravých osob několik studií ukázalo sezónní změny v centrální i periferní serotoninergní funkci (88, 89). Neumeister, et al. (90) zjistili u zdravých žen významné snížení dostupnosti 5-HT transporterových míst v zimě oproti létu.

Rosenthal, et al. (12) spekulovat, že serotoninový systém v mozku je zapojený do patogeneze SAD už i proto, že bažení po cukrech má důležitý vztah k serotoninovému systému v mozku. Bažení po uhlohydrátech odráží funkční nedostatek serotoninu (91). Hypotéza, že dysregulace mozkových serotoninergních systémů může být jedním z etiologických faktorů u SAD, je také podporována dobrým účinkem podávání serotoninergních látek SAD (92, 93).

Léčba světlem u nesezonních depresí

Odchytky v načasování a množství spánku, předčasné probouzení a ranní pesima v náladě se často objevují u pacientů trpících depresí bez sezonního vzorce. Denní fázový úhel začátku spánku se může měnit u pacientů s bipolární poruchou I. typu v závislosti na stavu. Deprese způsobuje fázové zpoždění, zatímco mánie fázový předstih (39). Úplná spánková deprivace má přechodný antidepresivní účinek u většiny depresivních pacientů (94). Po další noci po vyspání se však nálada opět zhoršuje. Dokonce i krátké zdímnutí během rána následujícího po deprivaci může vést ke zhoršení nálady.

Několik studií publikovalo o antidepresivním účinku světla u nesezonních depresí, ovšem reakce na krátkou administraci světla u těchto pacientů zůstává zatím nedostatečně ověřená (95). V kontrolovaných studiích mělo jasné světlo pozitivní účinek jak v monoterapii (3, 96), tak jako přístup posilující účinek antidepresiv (21–23, 70, 97). Fototerapie se ukázala být také prospěšným přístupem v léčbě předporodní (27, 98) a poporodní deprese (28, 99), bipolární deprese (100), a chronické deprese (101, 102) buď samotná nebo v kombinaci s antidepresivem (26, 70, 97). Metaanalýza, která byla provedena jako úkol zadáný Americkou Psychologickou Asociací uzavírá, že fototerapie má účinek jako monoterapie u SAD in non-SAD pacientů, ale nenašla dost důkazů na potvrzení přídatného účinku fototerapie k lékům u non-SAD populace (78).

V naší první studii léčba jasným světlem v časných ranních hodinách po dobu 14 dnů vedla k akceleraci nástupu účinku tricyklických antidepresiv u pacientů s endogenní depresí bez sezonního vzorce (21). V další studii jsme porovnávali účinnost různého načasování aplikace fototerapie. Nejrychlejší a nejvýraznější účinek měla ranní aplikace, ale polední aplikace měla nejstabilnější efekt, protože i po ukončení fototerapie nedošlo ke zhoršení, k čemuž u ranní aplikace došlo. Efekt večerní aplikace byl neprůkazný (22). Na základě získaných dat jsme provedli dvojité slepou randomizovanou studii s ranní fototerapií, kdy bylo u pacientů s rekurentní depresí bez sezonního vzorce aplikováno jasné světlo po dobu 3 týdnů buď v kombinaci s placebem, nebo s imipraminem, nebo bylo použito červené tlumené světlo v kombinaci s imipraminem (24). Jasné světlo s placebem bylo stejně účinné tlumené červené světlo s imipraminem a překvapivě účinnější než kombinace jasného světla s imipraminem, kdy docházelo u části pacientů k nárůstu tenze. V rozporu s výsledky

naší studie jiné práce ukazují na úspěšnost kombinace fototerapie s antidepresivem u pacientů bez sezonního vzorce (23, 70, 97). Tyto práce však používaly moderní antidepresiva (SSRI), nikoliv imipramin jako naše studie.

Farmakorezistentní bipolární deprese

Farmakorezistence způsobuje trvalé utrpení pacientů s bipolární depresí. Benedetti a spolupracovníci kombinovali týdenní aplikaci jasného světla, tři noci totální spánkové deprivaci a podávání antidepresiv a lithia u pacientů farmakorezistentních a těch, kteří rezistenci zatím nevykazovali (69). U pacientů bez anamnézy farmakorezistence dosáhlo remise 70% po akutní léčbě a 39% (57% z respondérů) udrželo remisi v následujících 9 měsících. U pacientů farmakorezistentních dosáhlo v akutní léčbě remise 44% a pouze 7% (17% z respondérů) si udrželo euthymii po 9 měsících. Zdá se, že přidání fototerapie a totální spánkové deprivace může výrazně urychlit léčbu bipolární deprese u pacientů léčených lithiem či antidepresivem, ovšem efektivita je vyšší u pacientů bez historie farmakorezistence než u těch, kteří farmakorezistenci vykazovali.

Poruchy chování a spánku ve stáří

Léčba jasným světlem zlepšuje cyklus spánků bdění u institucionalizovaných osob vyššího věku. Večerní aplikace světla zlepšuje pozdní insomnii a snižuje noční stavy zmatenosti a poruchy chování u pacientů s organickou demencí (20).

Chronobiologické spánkové poruchy

Některé spánkové poruchy jsou spojené s narušením cirkadiálních rytmů. Mohou být léčena intervencemi, které posunou vnitřní hodiny pacienta, například vhodně načasovanou fototerapií nebo podáváním melatoninu. Spánek souvisí s integrací dvou oscilujících procesů. Spánkový homeostatický faktor vzniká oscilacemi, které vyplývají z akumulace a uvolňování spánkového tlaku. Biologická substance, která souvisí se spánkovým tlakem, není známa; uvažuje se o adenosinu. Druhý oscilační proces je řízen cirkadiálními hodinami. Kontroluje denní rytmus ospalosti a vybuzení. Tyto vzájemně se ovlivňující oscilace se mohou od sebe oddělit během několika týdnů v prostředí bez časových vodítek (103). Po fototerapii se objevuje významné subjektivní a polysomnograficky objektivizované zlepšení spánku jak u SAD pacientů, tak u zdravých kontrol (104). Fototerapie snižuje denzitu REM, zvyšuje množství a procentuální zastoupení REM spánku, může

prodlužovat nebo zkracovat celkový spánkový čas a redukuje 1. stadium spánku. Fototerapie snižovala subjektivní ospalost časně večer u pacientů, ale nikoliv u kontrol (105). Do studií byly také zařazeni pacienti se zpožděnou spánkovou fází, kteří nemohou usnout a zároveň ráno mají problémy vstát. Tato diagnóza předpokládá, že selhal pokus o změnu rytmu tím, že subjekt zkusil chodit spát i vstávat dříve. Syndrom zpožděné spánkové fáze se liší od nedostatečného nočního spánku, který byl způsoben tím, že člověk dobrovolně ponocoval a nechce se mu vstávat. Syndrom zpožděné spánkové fáze dobře reaguje na ranní fototerapii spojenou s večerním útlumem světla (13, 106–108). Fototerapie je aplikována podle přesného režimu vytvořeného tak, aby se postupně došlo k cílovému času probouzení (např. první den od 9.00 do 9.30, další den od 8.30 do 9.00 atd.).

Syndrom předsunuté spánkové fáze je porucha spánku u které spánkový cyklus předbíhá normální hodinový čas. Pacienti se syndromem předsunuté spánkové fáze usínají brzy večer a vstávají velmi brzy ráno. Tento syndrom postihuje většinou starší osoby. Aplikace jasného světla večer může pomoci synchronizovat spánek s hodinovým časem (7, 109). Večerní aplikace fototerapie může pomoci u nespavosti u osob pokročilejšího věku (110).

Fototerapie nebyla zkoumána u primární insomnie.

Jet lag a směnná práce

Lidský organizmus je biologicky uzpůsoben ke spaní v noci a bdění přes den a k tomu ho řídí vnitřní cirkadiánní systém. Ten podporuje bdělost a aktivitu během dne a ospalost a spánek v noci (111). Práce na směny nebo rychlé cestování napříč časovými pásmy způsobují desynchronizaci vynucené spánkové fáze a vnitřního nastavení cirkadiánních rytmů, které řídí bdělost i spánek (15). U lidí pracujících ve směnách může toto opakované narušování cirkadiánních rytmů ohrožovat jejich zdraví a dlouhověkost (112, 113). Práce na směny, která desynchronizuje cyklus spánek-bdění, může napomáhat k psychickým změnám. Zejména narušuje bdělost, výkon a náladu (114). Je narušena rovněž kvalita a délka spánku a bdělost při probuzení, což má opět vliv na výkon i náladu (111, 115). Cirkadiánní rytmy pracovníků na směny vykazují malou nebo žádnou synchronizaci s posunutým cyklem spánek/práce, dokonce i pracovníci s permanentní noční prací. Spánek během dne je zkrácen. Fototerapie může pomoci zlepšit problémy se spánkem u pracovníků na směny a zlepšit jejich pozornost a kognitivní výkon (19, 116).

Rychlé přelety časových pásem také narušují cirkadiánní rytmy (115). Resynchronizace je naštěstí relativně krátkodobý proces, jehož délka závisí na počtu časových zón, které subjekt přeletěl. Protože světlo je silný synchronizátor cirkadiánních rytmů, lze jej použít k urychlení resynchronizace (7, 16). Efektivita fototerapie v této indikaci však zatím nebyla ověřena v kontrolovaných pokusech.

Premenstruální dysforická porucha (dysforie pozdní luteální fáze)

Dysforická porucha pozdní luteální fáze byla zjištěna u 70 % žen trpících SAD (117). U těchto pacientek byla léčba jasným světlem užita jako experimentálně (17, 118). Studie vzorku 100 žen s touto poruchou ukázala na významně zvýšené skóry sezonnosti proti kontrolní skupině (119). Ve zkřížené studii se ukázala efektivita večerní aplikace fototerapie 14 dnů před menstruací (120). Účinnost ranní a večerní aplikace světla je však stejná (118). Výsledky studii fototerapie u této poruchy jsou však nejednoznačné pro příměs pacientek se SAD ve studovaných vzorcích (121).

Bulimia nervosa

Bulimia nervosa se projevuje specifickými poruchami při příjmu potravy, v náladě i myšlení. Pacient s bulimií nervosa zažívá časté epizody přejídání, které jsou zpravidla doprovázeny pocitem viny, dysforií a kompenzačním chováním jako je navození zvracení, používání projímadel, nadměrné cvičení apod. (122). Byla publikována data ukazující, že u pacientek se objevuje typické podzimně/zimní zhoršení nálady a zvýšení frekvence epizod přejídání (18, 123). Levitan a spolupracovníci (123) zjistili, že až 69 % vzorků pacientek s bulimií nervosa také splňuje kritéria sezonního vzorku. Většina těchto pacientek také vykazovala značné sezonní kolísání v záchvatech přejídání. Sezonní kolísání nebylo zjištěno u pacientek s mentální anorexií. U bulimií nervosa je mezi četností záchvatů a fotoperiodou významný vztah, jak se ukázalo během 4letého sledování (124). Lam et al. (18) popsali podtyp bulimií nervosa s problémy objevujícími se typickou pouze sezonně. Autoři ve studii se zkříženým designem prokázali, že aplikace jasného světla ráno po dobu 2 týdnů je významně účinnější pro zlepšení nálady a snížení záchvatů přejídání, než aplikace tlumeného červeného světla (122).

Depresivní epizody u pacientek s hraniční poruchou osobnosti

Účinnost léčby deprese u pacientů s komorbidní hraniční poruchou osobnosti je považo-

vána za mnohem menší než u pacientů bez poruchy osobnosti. V naší otevřené studii jsme hodnotili účinnost přídatné fototerapie k léčbě antidepresiv u 13 pacientek, které nedostatečně reagovaly na antidepresivum samotné při užívání nejméně 6 týdnů. Fototerapie, která byla aplikována denně od 6.30 do 7.00 hodin po dobu dalších 6 týdnů (30). Většina pacientek se výrazně zlepšila nebo dosáhla remise a sebe-poškození vymizelo u všech pacientek, které je vykazovaly na počátku. Zajímavé je, že před aplikací fototerapie více než polovina pacientek udávala výrazné narušení cyklu spánek-bdění, kdy často spaly přes den a v noci bděly. Ke změnám docházelo frekventovaně a každý den byl jiný. V průběhu fototerapie došlo k úpravě cyklu spánek-bdění a denní aktivity nabývaly pravidelnější rytmus. Je otázkou, nakolik se chaotický životní styl podílí na emoční instabilitě a depresivních náladách u těchto pacientek.

ADHD u dospělých

Opožděný rytmus spánku-bdění a sezonní změny nálady mohou u dospělých s ADHD, významně přispívat k základní patologii a handicapu. Jedna studie zkomala, zda ranní aplikace fototerapie může jako podpůrná léčba na podzim a v zimě pomoci těmto pacientům (125). Aplikace ranního jasného světla vedla k významnému snížení afektivních příznaků a posunu cirkadiánních rytmů.

Závěr

Fototerapie může být relativně bezpečnou a účinnou alternativou k antidepresivní medicíně, zvláště u sezonní afektivní poruchy, může mít také přídatný nebo synergický účinek, pokud se používá v kombinaci s antidepresivem u SAD i u nesezonních depresivních poruch. Další indikace nemají zatím dostatečnou podporu výzkumných dat.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT/11474-4.

Převzato a upraveno z Psychiatr. praxi 2008; 9(2): 72–76.

Literatura

1. Anderson JL, Vasile RG, Mooney JJ, Bloomingdale KL, Samson JA, Schildkraut JJ. Changes in norepinephrine output following light therapy for fall/winter seasonal depression. *Biol. Psychiatry* 1992; 32(8): 700–704.
2. Blashko CA. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *European Neuropsychopharmacology* 1995; 5: 258.
3. Brewerton TD, Berrettini W, Nurnberger J and Linnoila M. An analysis of seasonal fluctuations of CSF monoamines and

neuropeptides in normal controls findings with 5-HIAA and HVA. *Psychiatry Res* 1988; 23: 257–265.

4. Cowen PJ. Phototherapy. In: MG Gelder, JJ Lopéz-Ibor, N Andreasen (eds): *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press, 2000: 1352–1355.

5. Dahl K, Avery DH, Lewy AJ et al. Dim light melatonin onset and circadian temperature during a constant routine in hypersomnic winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 60–66.

6. Gallin PF, Terman M, Remé CE, Rafferty B, Terman JS and Burde RM. Ophthalmologic examination of patients with seasonal affective disorder, before and after bright light therapy. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 202–210.

7. Golden RN, Bradley BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: A review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 656–662.

8. Kripke DF, Mullaney DJ, Savides TJ et al. Phototherapy for nonseasonal major depressive disorder. In: Rosenthal NE, Blehar MC (eds). *Seasonal Affective Disorder and Phototherapy*. New York, Guilford 1989: 342–424.

9. Labbate LA, Lafer B, Thibault A, and Sachs GS. Side effects induced by bright light treatment for seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 189–191.

10. Kogan AO and Guilford PM. Side effects of short-term 10 000 lux light therapy. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 293–294.

11. Lam RW, Kripke DF, Gillin J. Phototherapy for depressive disorders: A review. *Can. J. Psychiatry* 1989; 34: 140–147.

12. Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Lewitt AJ, Corral MR et al. A multi-centre, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1763–1770.

13. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA and Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210: 1267–1269.

14. 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: 1496–1498.

15. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, Ahmed S, Thomas KH, Blood ML a Jackson JML. Morning versus evening light

treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 890–896.

16. Maes M, Scharpé S, Verkerk R, D'Hondt P, Peeters D, Cosyns P. Seasonal variation in plasma L-tryptophan availability in healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 937–946.

17. Martiny K, Lunde M, Simonsen C, Clemmensen L, Poulsen DL, Solstad K, Bech P. Relapse prevention by citalopram in SAD patients responding to 1 week of light therapy. A placebo-controlled

study. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 230–234.

18. Martiny K, Lunde M, Unde'n M, Dam H, Bech P. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from patient-reported symptom and well-being scales. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 453–459.

19. Moscovici L. Bright light therapy for seasonal affective disorder in Izrael (latitude 32.6°N): a single case placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 216–219.

20. Neumeister A, Turner EH, Matthews JR, Postolache TT, Barnett RL, Rauh M, Veticad RG, Kasper S a Rosenthal NE. Effects of tryptophan depletion versus catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 524–530.

21. Neumeister A, Pirkner W, Willeit M, Praschak-Rieder N, Asenbaum S, Brucke T. Seasonal variation of availability of serotonin transporter binding sites in healthy female subjects as measured by [123I]-2-β-carbomethoxy-3β-(β-4-iodophenyl) tropane and single photon emission computed tomography. *Biological Psychiatry* 2000; 47: 158–160.

22. Neumeister A, Konstantinidis A, Praschak-Rieder N, Willeit M, Hilger E, Stastny J, and Kasper S. Monoamines. In: Partonen T and Magnusson A (eds): *Seasonal affective disorder: practice and research*. Oxford University Press, 2001: 201–217.

23. Oren DA, Brainard GC, Johnston SH, Joseph-Vanderpool JR, Sorek E and Rosenthal NE. Treatment of seasonal affective disorder with green light and red light. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 509–511.

24. Rao ML, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Strebel B, Stieglitz RD, Volz HP. Blood serotonin, serum melatonin and light therapy in healthy subjects and in patients with nonseasonal depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 86(2): 127–132.

25. Rohan KJ, Lindsey KT, Roeklein KA, Lacy TJ. Cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combinati-

on in treating seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 2004; 80: 273–283.

26. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin C, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 72–80.

27. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Carpenter CJ, Parry WB, Mendelson WB, Wehr TA. Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 1985; 142: 163–170.

28. Rosenthal NE, Oren DA. Light therapy. In: GO Gabbard and SD Atkinson (eds). *Synopsis of treatments of psychiatric disorders*, second edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1996.

29. Rudolfer M, Skwerer R, and Rosenthal NE. Biogenic amines in seasonal affective disorder: effects of light therapy. *Biological Psychiatry* 1993; 46: 19–28.

30. Terman M, Terman JS, Quitkin F, McGrath P, Stewart J, Rafferty B. Light therapy for seasonal affective disorder: A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2: 1–22.

31. Terman M, Remé CE, Rafferty B et al. Bright light therapy for winter depression: potential ocular effects and theoretical implications. *Photochem Photobiol* 1990; 51: 781–792.

32. Wehr TA, Jacobsen FM, Sack DA, Arendt L, Tamarkin L, Rosenthal NE. Phototherapy of seasonal affective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1986; 43: 879–885.

33. Wurtman RJ, Hefti F and Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacological Rew* 1981; 32: 315–335.

prof. MUDr. Ján Praško, CSc.

Klinika psychiatrie,
FN a LF UP Olomouci
I. P. Pavlova 6, 77502 Olomouc
prasko@fnol.cz

