



AARHUS UNIVERSITY



Cover sheet

This is the publisher's PDF (Version of Record) of the article.

This is the final published version of the article.

How to cite this publication:

Madsen, H. Ø., Straszek, S. P., Kragh, M., Volf, C., Hageman, I., & Martiny, K. (2022). Lysbehandling af depression. [Light therapy for depression]. *Ugeskrift for læger, 184*(14), V10210801.

Publication metadata

Title:	Lysbehandling af depression
Author(s):	Madsen, H. Ø., Straszek, S. P., Kragh, M., Volf, C., Hageman, I., & Martiny, K.
Journal:	Ugeskrift for læger
DOI/Link:	https://ugeskriftet.dk/videnskab/lysbehandling-af-depression
Document version:	Publisher's PDF (Version of Record)
Document license:	CC BY-NC-ND 4.0

General Rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognize and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

If the document is published under a Creative Commons license, this applies instead of the general rights.

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V10210801

Lysbehandling af depression

Helle Østergaard Madsen¹, Sune PV Straszek², Mette Kragh³, Carlo Volf¹, Ida Hageman⁴ & Klaus Martiny¹

1) Københavns Universitetshospital – Psykiatrisk Center København, 2) Psykiatrien i Region Nordjylland, 3) Psykiatrien i Region Midtjylland, 4) Region Hovedstadens Psykiatri

Ugeskr Læger 2022;184:V10210801

HOVEDBUDSKABER

- Lysbehandling er en effektiv behandling af vinterdepression, ikkeårstidsbetiget depression, bipolar depression og depression hos ældre.
- Behandlingen er veltålt.
- Dagslys samt kunstig belysning, som imiterer dagslysets dynamiske styrke og kvalitet, understøtter fysisk og mental sundhed.

I antikken beskrev *Hippokrates* terapeutiske effekter af sollys og anvendte såkaldt helioterapi til en bred vifte af medicinske tilstande [1]. En mere specifik anvendelse af lys inden for det psykiatriske område voksede frem i 1800-tallets Frankrig, hvor *Esquirol* inddrog dagslys i arkitekturen i de psykiatriske hospitaler. Hans anvisninger indebar en placering af gallerierne vendt mod syd for at optimere patienternes eksponering for dagslys [1]. Den systematiserede anvendelse af kunstigt lys mod depression, som vi kender den i dag, tog sit udspring i 1984, hvor en forskergruppe fra National Institute of Mental Health (NIMH) i USA for første gang beskrev en gruppe patienter, som hvert år udviklede depression som reaktion på den faldende lysmængde i efterårs- og vintersæsonen – et syndrom, vi i dag betegner årstidsbetiget depression eller vinterdepression [2]. *Rosenthal et al* randomiserede en lille gruppe patienter til eksponering for enten kraftigt hvidt lys eller svagt gulligt lys (placebo) i seks timer om dagen (**Figur 1**). Allerede efter 14 dages behandling sås en markant bedre effekt på depressive symptomer ved lysbehandling end ved placebobehandling. I de følgende år blev effekten efterprøvet i adskillige studier, men den samlede evidens var længe begrænset af heterogene design, et begrænset antal forsøgspersoner i de enkelte studier og ikke mindst den iboende udfordring, der ligger i at udvikle en valid placebobehandling til en fysisk behandling. Efter 30 års forskningsindsats anses lysbehandling nu for at være en effektiv antidepressiv behandling med minimale bivirkninger og en målbar effekt efter 1-2 ugers behandling. Formålet med denne artikel er at give et opdateret indblik i virkningsmekanismer, indikationer, praktisk anvendelse og den nyeste udvikling inden for lysbehandling.

FIGUR 1 Korrekt anvendelse af en lyslampe med stor skærm med placering i øjenhøjde.



VIRKNINGSMEKANISMER

Retinal lyseksposering medfører neurobiologiske, mentale og adfærdsmæssige effekter såsom suppression af melatoninudskillelsen, reduktion i depressive symptomer og bedret kognition, hvilket ikke genfindes ved ekstraorbital lyseksposering [3]. Det anatomiske grundlag for disse effekter af lys formodes derfor at være øjet. Fra specialiserede nerveceller i nethinden afgår direkte og indirekte projektioner til hypotalamiske nervekerner, som er involveret i reguleringen af døgnrytme, stemningsleje og kognition, herunder især nucleus suprachiasmaticus, men også amygdala, laterale habenula og raphekernerne [4]. Særligt en lille population af lysfølsomme ganglieceller i nethindens indre lag er essentielle for de nonvisuelle effekter af lys. Disse intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGC) aktiveres primært af lys med korte bølgelængder (blåt lys). Nyere studier tyder på, at sensitiviteten i ipRGC-systemet er nedsat ved depressionssygdom [5], samt at dysfunktion af ipRGC-systemet kan være medvirkende til den forøgede forekomst af søvnforstyrrelser og depression ved neurodegenerative tilstande og øjenlidelser [6].

Lysbehandling er associeret med en modulering af den serotonerge og melatonerge aktivitet i hjernen samt en stabilisering af søvn og døgnrytme [3, 7, 8]. Lys, som administreres tidligt på dagen, fremrykker søvnen, hvorimod lys administreret sent på dagen forsinker søvnen. Hos patienter med depression sker der ofte bl.a. pga. døgnvariation med aftenlysning en gradvis forsinkelse af søvnen til senere på døgnet. Når søvnen fremrykkes ved hjælp af lysbehandling om morgenen, opnås en bedre synkronisering af søvn og døgnrytme,

hvilket har en antidepressiv effekt [3, 7].

KLINISK ANVENDELSE OG INDIKATIONER

Klinisk anvendelse

De aktuelle anbefalinger angiver daglig behandling med hvidt lys om morgenen i 30-60 min med en lysstyrke på 10.000 lux, målt ved øjnene. Se **Tabel 1** for praktisk vejledning. Der er ikke påvist en bedre effekt ved anvendelse af lys, der mere specifikt aktiverer ipRGC-systemet, f.eks. smalspektret blått lys eller hvidt lys beriget med korte bølgelængder [3]. En tilstrækkelig lysstyrke opnås lettest ved anvendelse af en lampe med en stor skærm (Figur 1). Pga. manglende eksponering af nethinden kan lysarmatur anvendt i f.eks. ørekanalen ikke anbefales, ligesom effekten af lysarmatur indbygget i briller endnu ikke er tilstrækkelig undersøgt [3]. Lysterapi anvendt om aftenen kan som nævnt medføre søvnforstyrrelser.

Selvom behandlingen overordnet tåles godt af patienterne, kan behovet for daglig behandling og det dertil relaterede tidsforbrug hindre sufficient complians og dermed reducere effekten [9, 10]. Bivirkninger af behandlingen er overvejende milde og forbigående i form af øjenirritation, hovedpine og kvalme pga. den serotonerge påvirkning. Ved dosisreduktion eller ophør vil bivirkningerne hurtigt fortage sig. Lysbehandling anbefales ikke til personer med kendt øjensygdom, særligt nethindesygdomme, uden forudgående konsultation hos en øjenlæge [3]. Hos patienter med bipolar lidelse anbefales kombination med stemningsstabiliserende behandling for at imødegå den lille risiko for, at der opstår switch til (hypo)mani [8].

Evidensen for lysterapi baseres primært på patienter, som behandles ambulant og har depression af let til moderat grad. Varigheden af behandlingen varierer fra to dage til 16 uger. Der kan oftest observeres effekt efter 1-2 ugers behandling [8]. Denne hurtigt indsættende effekt og den yderst milde bivirkningsprofil udgør to distinkte fordele ved behandlingen.

TABEL 1 Klinisk vejledning til lysbehandling ved depression.

Lysbehandling er virksom ved både vinterdepression og ikkeårstidsbetinget depression

Lysbehandling er veltolereret hos patienter uden øjensygdomme mens sikkerheden ikke er undersøgt hos personer med kendt øjensygdom

Man bør kun anvende lamper som er godkendt til lysbehandling med UV-filter monteret foran lyskilden

Den anbefalede lysstyrke målt ved øjnene er 10.000 lux hvilket for mange lamper opnås ved en afstand på 20-40 cm

Den anbefalede afstand skal fremgå af instruktionen til lampen

Lysstyrken falder med kvadratet af afstanden til lampen

Den korrekte lysstyrke opnås lettest ved anvendelse af en lampe med en stor skærm

Lampen placeres på en plan overflade i patientens øjenhøjde, f.eks. på et spise- eller arbejdsbord (se Figur 1)

Det er ikke nødvendigt at se direkte ind i lyset og patienten kan f.eks. læse i en bog eller bruge en tablet/mobil under behandlingen

Lysbehandlingen bør tages om morgenen i 30-60 min

Lysbehandling taget om aftenen kan udløse søvnproblemer

Almindelige briller kan anvendes men ikke solbriller

De hyppigste bivirkninger er hovedpine, irritabilitet, øjenirritation og kvalme som ofte forsvinder ved dosisreduktion: kortere behandlingstid eller øget afstand til lampen

Ved manglende effekt efter 4-6 ugers korrekt anvendelse bør behandlingen seponeres

Indikationer – subtyper af depression

Der foreligger solid evidens for effekten af lysbehandling som monoterapi ved vinterdepression, og behandlingen bør her tilbydes som førstevalgsbehandling. I den seneste metaanalyse rapporteres en lille til moderat effekt i forhold til placebo (standardised mean difference (SMD): -0,37; 95% konfidensinterval (KI): -0,63--0,12), svarende til effekten af anden antidepressiv behandling (19 studier, n = 610) [11]. For ikkeårstidsbetinget depression ses en tilsvarende lille til moderat effekt (SMD: 0,41; 95% KI: -0,60--0,21) i en metaanalyse baseret på 23 studier med i alt 1.120 forsøgspersoner [12]. Der er derudover beskrevet en signifikant effekt af lysbehandling som tillæg til farmakologisk behandling af patienter med ikkeårstidsafhængig uni- eller

bipolar depression (SMD: 0,55; 95% KI: 0,39-0,73) i en metaanalyse af ti studier (n = 458), som dog begrænses af stor heterogenitet [13].

Lysbehandling er undersøgt ved forskellige subtyper af depression, hvor der ses insufficient effekt af anden behandling eller forekommer særlige risici ved farmakologisk behandling, herunder bipolar depression, depression hos ældre, behandlingsresistent depression og peripartumdepression.

I 2020 er der publiceret ikke mindre end fem metaanalyser af lysbehandling mod bipolar depression [14-18]. Alle studierne inkluderer patienter, som i forvejen modtager stemningsstabiliserende eller antidepressiv farmakologisk behandling. I fire metaanalyser findes en lille, men signifikant effekt (SMD: 0,3-0,4) af lysbehandling over for placebo [15-18], hvorimod man i den femte formentlig pga. høj heterogenitet ikke finder en effekt i de overordnede analyser, men kun i sensitivitetsanalyser [14].

Der foreligger to metaanalyser af effekten af lysbehandling til behandling af depression hos ældre, og begge finder effekt af lysbehandling [19, 20]. Den seneste medtager otte studier med 395 personer med en gennemsnitsalder på 72 år og finder en tilsvarende lille til moderat effekt af lys over for placebo [20].

Lysbehandling synes at være en rationel behandling til gravide og ammende kvinder med depression af let til moderat grad. Der foreligger dog kun enkelte randomiserede studier på området [21-23]. Hos 67 gravide kvinder, som blev randomiseret til lys eller placebo, fandt man den samme reduktion i depressive symptomer i de to grupper efter seks ugers behandling [21]. Dette står i modsætning til resultaterne i et ældre randomiseret studie fra 2011, hvor man fandt en signifikant effekt af fem ugers lysbehandling til gravide kvinder med depression (n = 27) [22]. I et enkelt mindre randomiseret studie (n = 10) ved postpartumdepression sås ingen effekt af lys over for placebo [23].

I den nyligt publicerede nationale kliniske retningslinje for behandlingsresistent eller svært behandlelig depression, medgives lysbehandling anbefalingen »god praksis« baseret på faglig konsensus, da der ikke foreligger megen evidens på denne indikation [9].

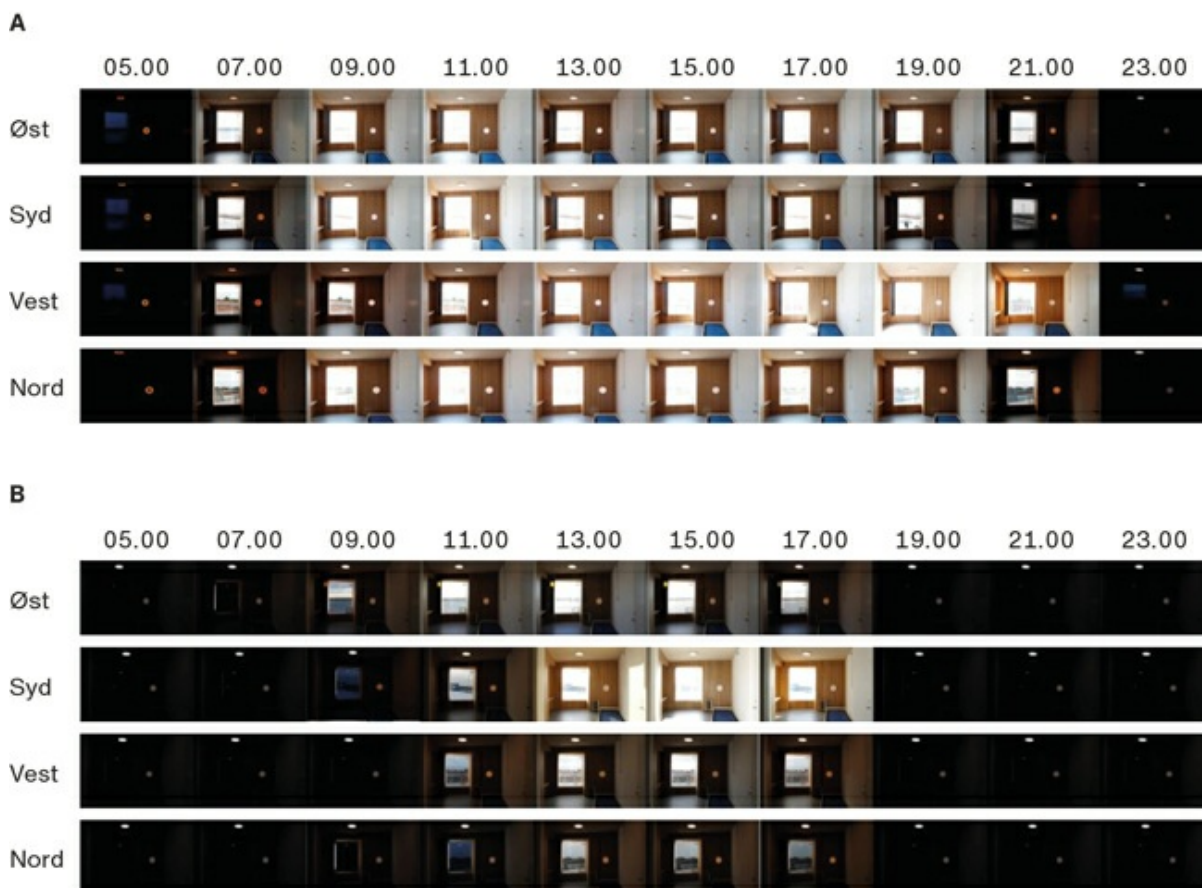
Samlet set kan lysterapi, afhængigt af patientens præference, tilbydes som monoterapi til depression i let eller moderat grad, herunder subtyper af såvel årstidsbetaget som ikkeårstidsbetaget depression. Ved depression af moderat til svær grad kan lysterapi anvendes som tillæg til anden medicinsk eller psykoterapeutisk behandling, hvorved man kan drage fordel af den hurtigere indsættende effekt. For behandlingsresistent depression kan lysbehandlingen overvejes som supplement til øvrige behandlingstiltag. Lysterapi kan med fordel tilbydes til ældre med depression for at undgå polyfarmaci og risiko for bivirkninger.

UDVIKLING OG PERSPEKTIVER

Dagslys og sundhed

Der har i de seneste 35 års forskning i lysbehandling været ringe opmærksomhed på effekten af naturligt dagslys. Dette på trods af at behandlingen netop blev udviklet til patienter, som reagerede på den store reduktion i dagslys, der forekommer fra sommer til vinter (**Figur 2**). I Danmark er der f.eks. 18 timers dagslys om sommeren og kun otte om vinteren, hvilket hos ca. 8% af danskerne resulterer i symptomer på vinterdepression såsom nedsat energi og stemningsleje og øget træthed og søvnbehov [7]. Selv på en overskyet dag har dagslyset udenfor en styrke på 5.000-6.000 lux, hvorimod almindelig indendørs belysning sjældent overstiger 300 lux. I et mindre studie fra 1996 havde patienter med vinterdepression større effekt af en daglig gåtur udenfor end af lavdosislysbehandling [24]. I flere observationelle studier har man fundet en kortere indlæggelsestid på psykiatriske afdelinger med mere optimale dagslysforhold (f.eks. østvendt vs. vestvendt, høj beliggenhed vs. kælderbeliggenhed) [25].

FIGUR 2 Dagslys på 1:1-mockup af kommende patientstuer på Ny Psykiatri Bispebjerg fra kl. 5 til 23 i sommer- (A) og vinterperioden (B) for patientstuer vendt mod øst, syd, vest og nord.



Naturligt dagslys skifter spektral sammensætning hen over døgnet, hvorved indholdet af de biologisk aktive korte bølgelængder (blåt lys) er maksimalt tidligt på dagen og aftager om aftenen. I det moderne samfund opholder vi os kun udenfor i omkring en time om dagen i vinterhalvåret og ikke altid i dagslys. Vi eksponeres således for minimalt dagslys, men derimod for store mængder kunstigt lys om aftenen og natten fra lamper og skærme. Der er en stigende opmærksomhed på de mulige sundhedsmæssige konsekvenser af kombinationen af manglende dagslys og natlig lysforurening, som ud over døgnrytme/søvnforstyrrelser og depression også inkluderer myopi, overvægt/fedme og diabetes [26]. Vi mangler fortsat viden om, hvilke mængder og kvaliteter af lys som i sufficient og/eller optimalt omfang understøtter den mentale og fysiske sundhed.

Indbygget dynamisk lys

Med udvikling af LED-teknologien er det muligt at justere både styrke, design og spektral sammensætning af vores indendørsbelysning (Figur 3). Hermed kan opnås en kunstig belysning, som bedre understøtter døgnrytme, søvn og humør end vanlig indendørs belysning, som er statisk hen over døgnet og året [25]. I enkelte studier har man undersøgt effekten af dynamisk belysning på indlagte patienter, som er afskærmet fra dagslyset over længere tid og derfor er i særlig risiko for at udvikle ovenstående komplikationer til manglende lys. I et randomiseret studie med 90 patienter indlagt til neurorehabilitering efter apopleksi sås forbedrede resultater for angst, depression og generelt velbefindende efter indlæggelse på et afsnit med dynamisk belysning i forhold til standardbelysning [27]. I et mindre studie (n = 54) udført på en psykiatrisk afdeling sås ingen effekt af dynamisk lys på søvnkvalitet [28], mens resultaterne af større randomiserede studier fra psykiatriske hospitaler afventes

[25].

FIGUR 3 Imiteret dagslys på en lysfattig nordøstvendt patientstue. Lyspaneler i vindueskarmen giver illusionen af naturligt lysindfald fra vinduet. Lofts- og vinduespanelets lysstyrke og spektrale sammensætning reguleres hen over døgnet.



Indbygget dynamisk belysning på hospitalsafdelinger indebærer muligheden for at undersøge en potentiel antimanisk effekt af et miljø med minimalt blått lys. To indledende studier tyder på, at en forlænget nat i form af enten ophold i et mørkt rum eller virtuelt mørke opnået ved brug af blått lys-blokerende briller kan være en effektiv og hurtigt indsættende behandling af mani [29, 30].

KONKLUSION

Behandling af depression med kunstigt lys har været anvendt i 30 år og anbefales nu til flere subtyper af depression. Der er en tiltagende forståelse af, hvordan lys og mørke samt rytmen herimellem påvirker både mental og fysisk sundhed. Nyere forskningsindsatser undersøger effekterne af dagslys eller indbyggede dynamiske lysinstallationer, som imiterer dagslys i psykiatriske og somatiske hospitalsmiljøer, hvor patienter er afskåret fra naturligt dagslys gennem længere tid. Et langsigtet formål med denne forskning er at udbygge vores viden om lysets betydning for sundhed og sygdom. En øget forståelse vil kunne støtte tiltag, der fremmer almenbefolkningens adgang til en hverdag med tilstrækkeligt dagslys, og vil desuden kunne inddrages i moderne psykiatrisk og somatisk hospitalsbyggeri for at optimere behandlingsforløb.

Korrespondance *Helle Østergaard Madsen*. E-mail: helle.oestergaard.madsen@regionh.dk

Antaget 1. februar 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 4. april 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V10210801

SUMMARY

Light therapy for depression

Helle Østergaard Madsen, Sune PV Straszek, Mette Kragh, Carlo Volf, Ida Hageman & Klaus Martiny

Ugeskr Læger 2022;184:V10210801

Artificial light has been used as a treatment for depression since the 1980s. The indications have since broadened from seasonal depression to non-seasonal depression including bipolar, geriatric, and chronic depression. Light acts through retinohypothalamic connections from specialised retinal neurons to central nuclei involved in circadian and emotional regulation. This review illuminates the current strategies directed towards utilising natural daylight or electric lighting mimicking the dynamic spectrum and intensity of daylight to improve treatment in modern hospital settings.

REFERENCER

1. Choukroun J, Geoffroy PA. Light therapy in mood disorders: a brief history with physiological insights. *Chronobiol Med*. 2019;1(1):3-8.
2. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(1):72-80.
3. Meesters Y, Gordijn MC. Seasonal affective disorder, winter type: current insights and treatment options. *Psychol Res Behav Manag*. 2016;9:317-327.
4. Fernandez DC, Fogerson PM, Lazzarini Ospri L et al. Light affects mood and learning through distinct retina-brain pathways. *Cell*. 2018;175(1):71-84.e18.
5. Berman G, Muttuvelu D, Berman D et al. Decreased retinal sensitivity in depressive disorder: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(3):231-40.
6. Ksendzovsky A, Pomeraniec IJ, Zaghoul KA et al. Clinical implications of the melanopsin-based non-image-forming visual system. *Neurology*. 2017;88(13):1282-90.
7. Martiny K, Volf C, Svendsen SD et al. Psychiatry and circadian rhythms. *Ugeskr Læger*. 2018;180(36):V04180278.
8. Gottlieb JF, Benedetti F, Geoffroy PA et al. The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: a systematic review and

- practice recommendations from the isbd task force on chronotherapy and chronobiology. *Bipolar Disord.* 2019;21(8):741-73.
9. Moeller SB, Gbyl K, Hjorthøj C et al. Treatment of difficult-to-treat depression - clinical guideline for selected interventions. *Nord J Psychiatry.* 2021;1-12.
 10. Faulkner SM, Dijk D-J, Drake RJ et al. Adherence and acceptability of light therapies to improve sleep in intrinsic circadian rhythms/sleep disorders and neuropsychiatric illness: a systematic review. *Sleep Health.* 2020;6(5):690-701.
 11. Pjrek E, Friedrich ME, Cambioli L et al. The efficacy of light therapy in the treatment of seasonal affective disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom.* 2020;89(1):17-24.
 12. Tao L, Jiang R, Zhang K et al. Light therapy in non-seasonal depression: an update meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;291:113247.
 13. Penders TM, Stanciu CN, Schoemann AM et al. Bright light therapy as augmentation of pharmacotherapy for treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2016;18(5).
 14. Takeshima M, Utsumi T, Aoki Y et al. Efficacy and safety of bright light therapy for manic and depressive symptoms in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(4):247-56.
 15. Wang S, Zhang Z, Yao L et al. Bright light therapy in the treatment of patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232798.
 16. Dallaspezia S, Benedetti F. Antidepressant light therapy for bipolar patients: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;274:943-48.
 17. Hirakawa H, Terao T, Muronaga M et al. Adjunctive bright light therapy for treating bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav.* 2020;10(12):e01876.
 18. Lam RW, Teng MY, Jung YE et al. Light Therapy for patients with bipolar depression: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Psychiatry.* 2020;65(5):290-300.
 19. Zhao X, Ma J, Wu S et al. Light therapy for older patients with non-seasonal depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018;232:291-9.
 20. Chang CH, Liu CY, Chen SJ et al. Efficacy of light therapy on nonseasonal depression among elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:3091-3102.
 21. Bais B, Kamperman AM, Bijma HH et al. Effects of bright light therapy for depression during pregnancy: a randomised, double-blind controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(10):e038030.
 22. Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(7):986-93.
 23. Corral M, Wardrop AA, Zhang H et al. Morning light therapy for postpartum depression. *Arch Womens Ment Health.* 2007;10(5):221-4.
 24. Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K et al. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord.* 1996;37(2-3):109-20.
 25. Volf C, Aggestrup AS, Petersen PM et al. Dynamic led-light versus static led-light for depressed inpatients: study protocol for a randomised clinical study. *BMJ Open.* 2020;10(1):e032233.
 26. Münch M, Wirz-Justice A, Brown SA et al. The role of daylight for humans: gaps in current knowledge. *Clocks sleep.* 2020;2(1):61-85.
 27. West A, Simonsen SA, Zielinski A et al. An exploratory investigation of the effect of naturalistic light on depression, anxiety, and cognitive outcomes in stroke patients during admission for rehabilitation: a randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation.* 2019;44(3):341-51.
 28. Okkels N, Jensen LG, Skovshoved LC et al. Lighting as an aid for recovery in hospitalized psychiatric patients: a randomized controlled effectiveness trial. *Nord J Psychiatry.* 2020;74(2):105-114.
 29. Barbini B, Benedetti F, Colombo C et al. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord.* 2005;7(1):98-101.
 30. Henriksen TE, Skrede S, Fasmer OB et al. Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* 2016;18(3):221-32.