

수면장애에서 광치료의 이용

Clinical Applications of Light Therapy for Sleep Disorders

손 창 호

Chang-Ho Sohn

■ ABSTRACT

Light therapy (also called light treatment or phototherapy) involves scheduled exposure to bright artificial light. Evidence-based treatments for sleep disorders especially for circadian rhythm sleep disorders include light therapy and pharmacotherapy. In clinical practice, many of patients with sleep problems tend to impair circadian rhythmicity. Considering that light is the most potent entraining agent of circadian rhythm, careful use of light therapy can be recommended for patients with several kinds of sleep disorders. I briefly review the possible therapeutic mechanisms and clinical applications of light therapy, focusing on circadian sleep disorders. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2008 ; 15(1) : 12-16

Key words: Light therapy · Sleep disorders · Circadian rhythm.

12

서 론

광치료란 하루 일정시간 인공조명에 노출시켜 줌으로써 원하는 임상적 목적을 얻고자 하는 치료방법이다. 영문표현으로는 light therapy, light treatment, phototherapy 등으로 표현되는 데 이중 phototherapy는 피부질환치료에 사용되는 광치료를 지칭할 때 주로 사용한다.

빛이 동물의 일주기리듬의 위상전진 또는 위상지연(phase-advancement or phase-delayment)을 일으키지만 사람에게 있어서는 분명치 않다고 알려져 왔다. 그러나 1980년 Lewy 등(1)이 사람에서도 2,000 lux의 비교적 강한 빛을 이용할 경우 일주기리듬의 위상변화가 유발됨을 발견하였다. 광치료가 임상적으로 주목받은 가장 큰 이유는 우울증 특히 계절성 우울증에서 보인 우수한 효과 때문이다. 1980년대 초부터 시작된 계절성 우울증에 대한 광치료 효과에 대한 연구(2,3)는 이제 최소한 2개 이상의 충분한 크기의 대상군을 이용한 무작위대조군비교연구(Randomized con-

trolled trials)(4,5) 및 여러 메타분석연구를(6-8) 통해 그 효과가 확립된 상태이다. 그리고 이러한 연구결과를 근거로 임상지침서(9,10)에서 계절성우울증의 1차 선택 치료 방법으로 자리매김하고 있다. 본고에서는 이러한 광치료의 원리 와 종류 및 수면장애에서 광치료의 임상적 이용에 대해 알아보하고자 한다.

본 론

1. 광치료의 원리

광치료의 원리는 그 임상적 효과가 입증된 계절성 우울증의 치료기전을 밝히는 것과 중첩된다고 하겠다. 계절성 우울증에서 광치료의 효과가 나타나는 기전은 현재까지 정확히 밝혀져 있지는 않지만 두 가지의 이론이 가장 주목을 받고 있다. 하나는 광노출기간에 대한 이론이며, 다른 하나는 일주기 리듬 위상변화에 대한 이론이다.

광노출기간 가설(Photoperiod hypothesis)이란 광노출기간 또는 노출되는 광의 양적 증가가 광치료의 주요 치료 기전이라고 보는 것이다. 이러한 견해는 무엇보다 계절성 우울증의 유행율과 위도간 상관관계가 있다는 점에 그 근거(11)를 둔다. 즉 겨울동안 낮의 길이가 짧을수록 계절성 우울증이 많이 발생하고 광치료는 이로 인해 부족해진 광노출을 보충해 줌으로써 그 치료효과를 나타낸다고 보는 것이다.

나눔정신과의원

Nanum Psychiatric Clinic, Seoul, Korea

Corresponding author: Chang-Ho Sohn, Nanum Psychiatric Clinic,

966-2 Hawangsimni 2-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-022, Korea

Tel: 02) 2292-2555, Fax: 02) 2293-2555

E-mail: changhos@gmail.com

또한 계절성 우울증의 광치료효과는 주간 및 야간 광치료를 모두 시행하여 광치료기간이 길었던 군이 하루 1회만 시행한 군에 비해 치료성적이 좋았다는 메타분석이 보고된 바 있다(12). 그러나 실제 일부 연구에서 위도와 계절성 우울증 유병율은 상관관계가 없다고 나타나거나 있다고 해도 그 정도가 미약한 것으로 나타났다(13-16). 그리고 다른 메타분석 결과 주간 광치료가 야간 광치료에 비해 계절성 우울증의 치료효과가 우월하여서(17-19), 광노출의 양적 증가가 주요 치료기전이라고 보기에 배치되는 결과를 보였다. 또한 Wehr 등은 계절성우울증 환자 55명의 일중 멜라토닌 분비기간을 측정한 결과 대조군과 유의한 차이를 발견하지 못하였다(20).

그러나 흥미로운 것은 계절성 우울증환자에서만 겨울동안의 일중 멜라토닌 분비기간이 여름에 비해 유의하게 긴 것으로 나타나서 결국 광치료가 이러한 일중 멜라토닌 분비기간의 단축을 통해서 그 치료효과를 나타낼 가능성을 시사하였다. 또한 이러한 점은 주간 광치료 역시 주간 멜라토닌 분비를 일찍 중단시켜 결과적으로 멜라토닌 분비기간 단축을 유발한다는 점에서 광치료의 기전이 광노출의 양적 증가 또는 이로 인한 일중 멜라토닌 분비기간 단축 일 가능성을 시사해준다고 하겠다.

빛이 인체 일주기 리듬의 위상변화를 유발함은 1980년부터 알려져 왔다(1). 즉 특정시간대에 빛을 쬌어 줌으로 인해 일주기 리듬의 위상을 전진시킬 수도 지연시킬 수도 있다. 그 시간대의 결정은 인체 일주기리듬 특히 체온변화를 기준으로 하는 데 인체 체온의 최저점에 이르는 시간(주로 새벽시간대) 이전의 광치료는 위상을 지연시키며 그 이후의 경우에는 위상을 전진시키게 된다. 이러한 위상변화 가설에 따르면 계절성 우울증의 경우 내적 일주기 리듬이 다른 외부 리듬 또는 수면-각성주기 같은 다른 리듬에 비해 위상 지연됨에 의해 발생한다(21). 따라서 주간 광치료는 이러한 위상지연을 교정해 줌으로써 그 치료효과를 나타낸다는 것이다. 이 위상변화 가설이 타당성을 가질려면 최소 두 가지의 요건 즉 위상전진을 가져오는 광치료가 효과적이라는 것과 이러한 위상변화와 치료효과간에 상관관계가 있어야 할 것이다. 많은 메타분석에서(17-19) 주간 광치료가 위상전진을 가져오며 또한 항우울효과를 보인다는 점에서 첫번째 요건은 충족이 되었다고 볼 수 있다. 그러나 위상전진의 정도와 치료효과간의 상관관계에 대해서는 연구결과가 일관되지 못한 상태이다(22-25).

2. 광치료의 종류와 방법

현재 표준적 광치료방법은 상자형 광치료기(Light Box)

로 전영역의 파장(full spectrum)의 빛을 조사하며 자외선 차단 필터를 사용한다. 조도는 2,000에서 10,000 lux 정도이며 조도의 강도에 따라 30분에서 120분 정도 치료하게 된다. 치료시간은 원하는 위상변화에 따라 달리 할 수 있다. 인체 일주기 체온리듬이 최저에 이르는 시각 바로 직전 또는 직후가 가장 강한 위상변화효과를 얻을 수 있지만 그 시간대가 아주 이른 새벽이어서 실제 임상에서 적용하기는 불편감이 클 수 있다. 또한 체온이 최저인 시각에 너무 가까운 경우 본인이 원하는 위상변화와 반대결과를 얻을 위험성도 있다. 따라서 실제의 경우 주간 광치료는 오전 6시~9시 정도에 야간 광치료는 오후 7시~10시 경에 이루어지는 경우가 많다.

광치료기기는 상자형 외에도 모자형 광치료기(head-mounted light visors and devices) (26), 발광 다이오드(light emitting diode sources)를 사용한 기기(27), 그리고 여명 시뮬레이터(28) 등 여러 유형이 있다. 계절성 우울증의 경우에는 여명 시뮬레이터 만이 비교적 확립된 치료효과를 가지고 있으며 상자형 외의 다른 치료기기는 아직 추가의 연구결과가 필요한 상태이다.

3. 수면장애에서 적용

1) 지연성 수면위상 증후군(Delayed sleep phase syndrome)

지연성 수면위상 증후군이란 3시간 내지 6시간 정도 취침 및 기상시각이 지속적으로 지연되어 있는 상태를 말한다. 지연성 수면위상 증후군 환자들은 평균적으로 새벽4시에 자서 오전 10시 30분 경에 기상한다고 보고된 바 있다(29). 지연성 수면위상 증후군 환자들은 이러한 지연된 수면리듬을 앞당기는 것이 힘들며 이로 인해 주간 특히 오전동안 활동에 심한 불편을 느끼게 된다. 원래의 개념에 따르면 이들은 수면리듬의 지연은 있지만 수면 자체의 양적, 질적인 면에서는 별다른 이상이 없다고 생각되어 왔으나 최근의 연구에 따르면 서파수면이 감소되고 1단계 및 2단계 비렘수면이 증가되어 있어 수면의 질이 저하되어 있음이 밝혀졌다(30).

지연성 수면위상 증후군의 유병율은 0.13% 부터 3.1% 까지 보고된 바 있으며(31) 불면증으로 수면장애클리닉을 방문하는 환자의 약 5% 내지 10%에 이른다고 한다(29). 특히 청소년 및 초기 성인기에 많이 발생하여 일본의 경우 이 연령대에서는 유병율이 7% 내지 16%에 이른다고 보고된 바 있다(29).

이러한 지연성 수면위상 증후군의 유력한 치료방법이 바로 가장 강력한 일주기리듬 위상변화를 유발할 수 있는 광치료이다. 2주간 2,500 lux의 광치료를 오전 6시부터 9시

이 2시간 동안 시행하고 또한 야간 광노출을 제한한 결과 최저 심부체는 시각이 1.4시간 전진하고 입면시간도 짧아졌다고 보고된 바 있다(32). 또한 최저 심부체는 시각 1.5시간 후 3시간의 광치료를 5일간 시행하여 취침시간을 1.5시간 전진시킨 연구도 있다(33). 현재까지 최적의 광치료 시간, 기간 및 조도등이 정확히 밝혀져 있지 않지만 이처럼 자연성 수면위상 증후군에서 광치료의 효과 자체는 명백하다고 할 수 있다. 현재 일반적인 치료지침은 오전 6시에서 8시 사이의 기간동안 2,500 lux부터 10,000 lux의 조도로 1시간 내지 2시간 정도 시행하는 것이다(34). 광치료 시행시 유념해야 할 사항은 일부 자연성 수면위상 증후군 환자에서는 내적 일주기리듬이 상당히 지연되어 자칫 최저 심부체는 시각 이전에 광치료를 시행할 수도 있다는 점이다. 이럴 경우에는 수면 일주기리듬이 위상전진되는 것이 아니라 위상지연이 발생하게 된다. 따라서 치료효과의 극대화를 위해 지나치게 이른 새벽에 광치료를 하는 것은 증상을 악화시킬 수도 있다는 점을 고려해야 한다.

광치료외에 자연성 수면위상 증후군의 치료법으로는 멜라토닌, 시간생물학적 치료(chronotherapy) 그리고 비타민 B12의 사용등이 연구된 바 있다. 멜라토닌의 경우 밤 10시경에 6주간 투여한 결과 약 1.5시간의 수면 일주기리듬의 위상전진이 발생한 것을 보고한 연구가 있다(35). 하지만 이러한 위상전진은 약을 중단할 경우 대부분이 1년 이내 원래의 수면습관으로 돌아가 버렸다. 시간생물학적 치료방법이란 위상전진 보다는 위상지연이 보다 용이하다는 점에 착안하여 환자의 취침 및 기상시간을 3시간 정도씩 지연시켜 원하는 수면시간을 얻는 방법이다. 이러한 방법은 비록 그 효과는 있지만 실제 시행에 어려움을 많이 동반하고 또한 수면 일주기 리듬의 전반적인 와해를 가져오는 비 24시간 수면각성 주기 증후군(Non-24-hour sleep-wake syndrome)의 위험성도 있어 현재는 선호되는 방법은 아니다(36). 비타민 B12의 경우 효과가 있다는 증례보고(37)도 있으나 대조군연구에서는 유의한 효과가 없었다(38).

2) 전진성 수면위상 증후군(Advanced sleep phase syndrome)

전진성 수면위상 증후군이란 자연성 수면위상 증후군과는 반대로 자신이 원하는 수면시간대 보다 지나치게 일찍 취침하고 기상하게 되는 것이다. 따라서 이 경우 환자가 불편을 느끼는 시간대는 오전이 아니라 저녁 및 야간 시간대이다. 전진성 수면위상 증후군은 중년층의 약 1% 에서 발생하며 연령과 유병율은 정비례관계를 보인다(39).

광치료는 전진성 수면위상 증후군에서는 저녁 또는 야간 시간대에 실시하게 된다. 오후 7시부터 9시 사이에 4,000

lux의 광치료를 12일간 시행한 연구 및 2,500 lux를 오후 8시부터 자정까지 시행하였다는 연구 모두에서 효과적이라고 보고된 바 있다(40,41).

3) 불규칙한 수면-각성 리듬(Irregular sleep-wake rhythm)

수면-각성 리듬이 불규칙하여 이로 인해 주기적인 수면이나 각성이 이루어지지 못하여 야간에는 불면증 주간에는 졸림증으로 고통을 받을 수 있다. 이러한 현상은 특히 입원해 있거나 시설에 입소해 있는 노인성 치매 환자에서 많이 발생할 수 있다. 이외에도 정신지체나 다른 중추성 신경계 이상이 있는 환자에서도 자주 발생할 수 있다. 이러한 경우 일차적인 치료방침은 주간 광노출 및 활동을 증가시키고 야간에 광노출이나 소음을 줄여주어서 수면-각성 리듬을 되찾는 환경을 조성해 주는 것이다. 이러한 일차적 조치 이후 광치료를 더할 수가 있다. 치매환자에서 아침에 3,000 lux에서 5,000 lux의 광치료를 4주간 2시간씩 시행하여 야간 수면시간의 증가 및 주간졸림증의 감소를 가져왔다는 보고가 있다(42).

4) 교대근무자 수면장애(Shift work sleep disorder)

교대근무자 수면장애란 환자 자신의 일주기리듬에는 문제가 없으나 직장근무시간의 변동에 적응하는 데 장애를 가지는 경우를 말한다. 많은 교대근무자들이 야간근무시에는 주간근무시에 비해 주당 10시간 이상 적게 수면을 취하게 되고, 주말이나 휴일의 경우에는 변동된 근무시간에 맞추어서 생활하는 것이 아니라 원래의 수면-각성주기로 돌아가 버리곤 한다. 이외에도 교대근무자의 경우 심혈관계 질환, 소화기계 질환, 우울증 및 각종 사고율도 높아지는 등 여러 가지 측면에서 건강을 해칠 수 있다(43). 이러한 교대근무자 수면장애는 전체 교대근무자의 약 10%에서 발생하며(43), 연령이 증가될수록, 오전근무에 대한 선호도가 높을수록 증가한다(44).

이러한 교대근무자의 경우 야간작업시 광노출을 증가시킬 경우 보다 빠른 위상변화 및 주간수면을 호전시킬 수 있다. 7,000 lux에서 12,000 lux의 광노출을 야간작업시 1주간 시행한 결과 일주기리듬의 위상변화 및 각성정도, 인지기능 등이 향상되었다고 보고된 바 있다(45). 또한 교대근무자의 위상변화를 위해서는 야간 광노출 뿐 아니라 주간 광노출을 피하는 것 역시 중요하다고 보고된 바 있다(46).

이외 일주기리듬의 위상변화를 위해 멜라토닌을 사용한 연구들이 있으나 현재까지 확실한 효과를 입증하는 연구는 없는 상태이다. 일주기리듬을 변화시키지는 않으나 교대근무자의 각성도를 높이기 위해서는 모다피닐(Modafinil)의

사용이 미국 FDA의 승인을 받았으며(47) 카페인의 사용도 도움은 된다고 보고된 바 있다(48). 이와 교대근무자의 적응을 돕기 위해서는 수면위생의 향상이 일차적으로 필요하다.

5) 시차 적응 장애(Jet lag disorder)

시차 적응 장애란 하루 이틀 내로 두개 이상의 시간대(time zone)를 이동함으로 인해 발생하는 불면증상 및 졸림증을 지칭하며 해외여행이 일상화되어가면서 그 빈도는 점점 증가되어 가는 추세이다. 이 시차 적응은 일주기 리듬의 위상전진을 요구하는 동쪽방향으로의 여행시 더욱 어려움을 겪게 된다(49).

동쪽 방향으로 여행을 할 경우 여행 전날 아침에 3.5시간 동안 3,000 lux의 광노출을 하여 1.5시간의 위상전진을 얻었다는 보고가 있다(50). 또한 오전 광치료와 더불어 수면 위상의 점진적 전진 역시 효과적이라는 보고가 있다(51). 이외 동쪽 방향으로 여행하여 현지에 도착하였을 경우에는 아직 자신의 내적 일주기리듬 자체는 변화하지 못하였기 때문에 오전에는 광노출을 피하고 정오 이후에 광노출을 해 줌으로 위상전진을 촉진시킬 수 있다. 서쪽으로 여행할 경우에는 이와 달리 낮동안에는 각성상태를 유지하도록 하고 초저녁시간대에 광노출을 강하게 해 줌으로 야간수면을 유도할 수가 있다(52).

이외 시차적응에 도움을 주기 위해 사용할 수 있는 약물로는 멜라토닌, 수면제 그리고 카페인등이 있다.

6) 불면증과 졸림증

광치료 자체가 불면증의 호전을 가져오느냐 하는 점에 대해서는 현재 분명하지 않다. Lack L 등(53)은 조기 기상형 불면증 환자 24명에게 야간에 4시간 동안 2,500 lux의 광치료를 2일간 시행한 결과 2시간의 위상지연 및 수면시간 증가, 수면중 각성시간 감소, 기상시간 지연 및 주간우울감 감소등이 나타났으며 이러한 효과는 4주간 지속된다고 보고하였다. 이러한 증상 호전은 광치료가 불면증 자체를 개선시켰다기 보다는 위상지연에 의한 이차적 효과로 보인다.

그러나 실제 많은 불면증 환자에서 일주기 리듬이 왜해되거나 지연, 전진 되어 있는 경우가 많음으로 광치료의 적절한 적용이 불면증 환자에게 많은 도움이 될 수 있는 것 역시 사실이다. 또한 아직 충분한 연구는 되지 않았으나 광치료가 졸림증 감소에도 도움이 될 것으로 판단된다. 특히 청소년기의 경우 위상지연 및 수면요구량 증가가 생리적으로 발생하기 때문에 이 시기 조간 광치료는 위상전진 및 각성촉진을 유발함으로 인해 오전의 졸림증을 호전시킬 수 있다.

결론

일주기리듬의 장애 이외에도 많은 수면장애는 일주기 리듬의 이상을 초래하며 이와 관련하여 불면증상, 졸림증상, 피로감, 우울감 등 여러 증상을 유발한다. 따라서 왜해되거나 지연, 전진된 일주기 리듬을 교정해 주는 데 가장 효과적인 치료방법인 광치료는 실제 임상에서 아주 다양한 수면장애에 적용가능하다고 하겠다. 특히 광치료는 소요비용이 적고 시행이 간편하며 심각한 부작용 역시 거의 없는 안전한 치료법이다. 뿐만 아니라 약물치료를 포함한 다른 치료와도 거의 상호작용이 없기 때문에 병행 및 보조치료방법으로도 우수하다. 따라서 수면장애 환자를 다루는 임상자들의 각별한 관심과 활발한 임상적용이 요구된다고 하겠다.

중심 단어 : 광치료 · 수면장애 · 일주기리듬.

REFERENCES

1. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267-1269
2. 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
3. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, 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
4. Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:883-889
5. 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;55:875-882
6. Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Raftery B. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:1-22
7. Lee TM, Blashko CA, Janzen HL, Paterson JG, Chan CC. Pathophysiological mechanism of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1997;46:25-38
8. Lee TM, Chan CC. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:315-323
9. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001;46 Suppl 1:38S-58S
10. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67-104
11. Rosen LN, Rosenthal NE. Seasonal variations in mood and behavior in the general population: a factor-analytic approach. *Psychiatry Res* 1991;38:271-283
12. Lee TM, Blashko CA, Janzen HL, Paterson JG, Chan CC. Pathophysiological

biological mechanism of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1997;46:25-38

13. 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;172:164-167
14. Levitt AJ, Boyle MH. The impact of latitude on the prevalence of seasonal depression. *Can J Psychiatry* 2002;47:361-367
15. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:176-184
16. Michalak EE, Lam RW. Seasonal affective disorder: the latitude hypothesis revisited. *Can J Psychiatry* 2002;47:787-788
17. Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rufferty B. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:1-22
18. Thompson C. Evidence-based treatment. In: Partonen T, Magnusson A, editors. *Seasonal affective disorder: Practice and research*. New York: Oxford University Press;2001. p.151-158
19. Gaynes BN, Ekstrom D, Hamer RM, Jacobsen FM, Nemeroff CB, Suppes P, Golden RN. Phototherapy: Systematic review of evidence [abstract]. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, CA;2003
20. Wehr TA, Duncan WC Jr, Sher L, Aeschbach D, Schwartz PJ, Turner EH, Postolache TT, Rosenthal NE. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1108-1114
21. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* 1987;235:352-354
22. Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM, Hoban TM. Winter depression and the phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic effects: history, theory, and experimental evidence. *J Biol Rhythms* 1988;3:121-134
23. Avery DH, Dahl K, Savage MV, Brengelmann GL, Larsen LH, Kenney MA, Eder DN, Vitiello MV, Prinz PN. Circadian temperature and cortisol rhythms during a constant routine are phase-delayed in hypersomnic winter depression. *Biol Psychiatry* 1997;41:1109-1123
24. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Jochum A, Arendt J, Fisch HU, Buddeberg C, Poldinger W. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:929-937
25. Rosenthal NE, Levendosky AA, Skwerer RG, Joseph-Vanderpool JR, Kelly KA, Hardin T, Kasper S, DellaBella P, Wehr TA. Effects of light treatment on core body temperature in seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry* 1990;27:39-50
26. Joffe RT, Moul DE, Lam RW, Levitt AJ, Teicher MH, Lebeque B, Oren DA, Buchanan A, Glod CA, Murray MG. Light visor treatment for seasonal affective disorder: a multicenter study. *Psychiatry Res* 1993;46:29-39
27. 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;89:341-345
28. Avery D, Bolte MA, Millet M. Bright dawn simulation compared with bright morning light in the treatment of winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:430-434
29. Regestein QR, Monk TH. Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry* 1995;152:602-608
30. Watanabe T, Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Nakajima T, Hori T, Takahashi K. Sleep and circadian rhythm disturbances in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep* 2003;26:657-661
31. Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res* 1993;2:51-55
32. Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levendosky AA, Johnston SH, Allen R, Kelly KA, Souetre E, Schultz PM, Starz KE. Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep

phase syndrome. *Sleep* 1990; 13:354-361

33. Watanabe T, Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Takahashi K. Effects of phototherapy in patients with delayed sleep phase syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:231-233
34. Reid KJ, Chang AM, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. *Med Clin North Am* 2004;88:631-651, viii
35. Dagan Y, Yovel I, Hallis D, Eisenstein M, Raichik I. Evaluating the role of melatonin in the long-term treatment of delayed sleep phase syndrome (DSPS). *Chronobiol Int* 1998;15:181-190
36. Oren DA, Wehr TA. Hypnycotemeral syndrome after chronotherapy for delayed sleep phase syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1762
37. Okawa M, Mishima K, Nanami T, Shimizu T, Iijima S, Hishikawa Y, Takahashi K. Vitamin B12 treatment for sleep-wake rhythm disorders. *Sleep* 1990;13:15-23
38. Okawa M, Takahashi K, Egashira K, Furuta H, Higashitani Y, Higuchi T, Ichikawa H, Ichimaru Y, Inoue Y, Ishizuka Y, Ito N, Kamei K, Kaneko M, Kim Y, Kohsaka M, Komori T, Kotorii T, Matsumoto M, Mishima K, Mizuki Y, Morimoto K, Nagayama H, Ohta T, Okamoto N, Takahashi S. Vitamin B12 treatment for delayed sleep phase syndrome: a multi-center double-blind study. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51:275-279
39. Ando K, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Delayed and advanced sleep phase symptoms. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002;39:11-18
40. Campbell SS, Dawson D, Anderson MW. Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:829-836
41. Lack L, Wright H. The effect of evening bright light in delaying the circadian rhythms and lengthening the sleep of early awakening insomniacs. *Sleep* 1993;16:436-443
42. Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:1-7
43. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep* 2004;27:1453-1462
44. Campbell SS. Effects of timed bright-light exposure on shift-work adaptation in middle-aged subjects. *Sleep* 1995;18:408-416
45. Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF. Exposure to bright light and darkness to treat physiological maladaptation to night work. *N Engl J Med* 1990;322:1253-1259
46. Eastman CI, Stewart KT, Mahoney MP. Dark goggles and bright light improve circadian rhythm adaptation to night-shift work. *Sleep* 1994;17:535-543
47. Valentino RM, Foldvary-Schaefer N. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness. *Cleve Clin J Med* 2007;74:561-571
48. Walsh JK, Muehlbach MJ, Schweitzer PK. Hypnotics and caffeine as countermeasures for shiftwork-related sleepiness and sleep disturbance. *J Sleep Res* 2003;4:80-83
49. Leger D, Badet D, De la Glicais B. The prevalence of jet-lag among 507 traveling business-men. *Sleep Res* 1995;22:239
50. Burgess HJ, Crowley SJ, Gazda CJ, Fogg LF, Eastman CI. Preflight adjustment to eastward travel: 3 days of advancing sleep with and without morning bright light. *J Biol Rhythms* 2003;18:318-328
51. Eastman CI, Gazda CJ, Burgess HJ, Crowley SJ, Fogg LF. Advancing circadian rhythms before eastward flight: a strategy to prevent or reduce jet lag. *Sleep* 2005;28:33-44
52. Herxheimer A, Waterhouse J. The prevention and treatment of jet lag. *BMJ* 2003;326:296-297
53. Lack L, Wright H, Kemp K, Gibbon S. The treatment of early-morning awakening insomnia with 2 evenings of bright light. *Sleep* 2005; 28:616-623