

# Rytmer, depresjoner og lys

## Sammendrag

Mye i livet til planter, dyr og mennesker styres av lyset. Endogene, såkalte cirkadianske rytmer i kroppen avviker fra døgnets eksakte 24 timer, og er typisk omtrent 25,5 timer. Normalt styres disse rytmene av den ytre 24 timers lysrytmen, men under konstante forhold kan rytmene løpe fritt. Studier viser hvor viktig samspillet mellom lys og de cirkadianske rytmene er for mennesket og for andre organismer.

Lysets styring og påvirkning av disse rytmene skjer hos mennesket via netthinnen og melatoninsystemet. Tilpassingen av rytmene spiller stor rolle ved skiftarbeid, ved raske flyreiser over flere tidssoner etc. Organismene bruker ofte cirkadianske rytmer for å bestemme dag- og natlengde, noe som har gitt opphav til betegnelsen biologiske klokker. En biologisk klokke gir mulighet til å bestemme tidspunkt for fysiologiske prosesser i dyr og planter (blomstring, hibernering etc.).

Hva lys og cirkadianske rytmer har å si for vinterdepresjon og manisk-depressiv psykose blir diskutert. I senere tid har man i flere organismer kunnet identifisere gener som bestemmer klokkenes rytme. Rytmiske fysiologiske prosesser, lysreaksjonene og lysets generelle betydning for rytmene og for mennesket kan nå studeres i detalj på molekylært nivå.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Anders Johnsson

[anders.johnsson@phys.ntnu.no](mailto:anders.johnsson@phys.ntnu.no)  
 Institutt for fysikk  
 Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
 7491 Trondheim

### Johan Moan

Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Nesten alle cellene i kroppen vår har en iboende rytme, en periode på cirka et døgn. Vi kaller dem derfor *cirkadianske* (av latin *circa* + *dies*). Populært blir de mekanismene som styrer de cirkadianske rytmene, ofte kalt biologiske klokker (1), noe som også peker på at de blir brukt til å definere tiden for biologiske organismer.

Det store flertallet av levende vesener har cirkadianske rytmer – også enkeltceller. Enkelte cyanobakterier (men ikke eubacterium) har cellulære funksjoner som er cirkadianske (2, 3). Lyset spiller en utrolig viktig rolle for disse rytmene. Men også organismer som lever i mørke, har cirkadianske rytmer – selv orm og mark som lever i totalt mørke i jorden. Det antyder at deres biologiske forløpere en gang levde i lyset. HeLa-cellene, som stammer fra livmoren til en dame som døde i 1950-årene, har bevart cirkadianske rytmer til tross for at de har vært holdt i mørke inkubatorer helt siden den tiden. Lar vi mennesker bo i konstante omgivelser, f.eks. i bunkers hvor de fritt og uhemmet kan styre sin egen rytme med lys og mørke, søvn og arbeid, vil de fleste innrette seg etter en døgnrytme som varer 25–27 timer (4). Registreringer av temperaturrytmen (5) til forsøkspersoner på Svalbard (sommertid med omtrent konstant lysintensitet og temperatur) viser også dette. For enkelte kan perioden imidlertid være opp mot 40 timer. En kortere periode enn 24 timer forekommer derimot svært sjelden.

### Styring av døgnrytmene

De regelmessige 24-timers lysforandringene som vi normalt opplever i omgivelsene, justerer våre cirkadianske rytmer til å følge en 24-timersperiode. Våre biologiske klokker blir altså fasejustert, slik at kroppen har 24-timersrytmer, i takt med jordrotasjonen (1–3).

Normalt skjer det en synkronisering av de små «klokkene» i cellene våre. I de fleste tilfeller opptrår cellene som en sammenkoblet enhet med samme periode, men med forskjellig fase i forhold til hverandre. Det kan

se ut som mennesket har en «hovedklokke» som styrer rytmene (3). De fleste forskerne mener at hovedklokken er i de suprachiasmatiske kjernene, som består av om lag 10 000 nerveceller og ligger noen cm bak øynene våre, nær stedet der de optiske nervene til hjernen krysser hverandre. De suprachiasmatiske kjernene får signaler gjennom egne nervebunter, fra egne, lysfølsomme celler i netthinnen i øyet, og ikke i stavene eller tappene, der synsinntrykkene har sin kilde (fig 1). Signalene som påvirker døgnrytmene, fanges inn av melanopsinmolekyler, som har en litt annen struktur enn rhodopsinmolekylene (1). Cellene som formidler signalene, reagerer i motsetning til synscellene lite på kortvarige intensitetsvariasjoner av lyset.

I 1998 ble det i tidsskriftet *Science* publisert en artikkel om at døgnrytmene kunne påvirkes av lys som faller inn på andre deler av kroppen enn øynene (6). Dette ble forklart ved at litt lys når inn til blodårene i huden, og at dette lyset kan forandre bindingen av gassene nitrogenoksid og karbonmonoksid til hemoglobin (7, 8). De to nevnte gassene virker inn på nervernes ledningsevne. Nyere eksperimenter har imidlertid ikke stadfestet disse funnene om at døgnrytmene kunne påvirkes ved direkte penetrasjon gjennom huden (3).

Det ser altså ut til at det er en «hovedklokke» som styrer cellenes rytmer og ser til at kroppens reaksjoner og oppførsel er temporalt organisert og tilpasset døgnets vekslinger. Registreringer av kroppstemperatur og aktivitet/hvile til en forsøksperson i en bunker (4) viser at begge rytmene oftest har samme periode.

Men bildet er ikke bestandig så enkelt. I flere tilfeller kan kroppen oppvise to perioder: temperaturrytmen hos en forsøksperson i en bunker kan f.eks. ha en periode som er annerledes enn perioden til søvn-aktivitets-rytmen (4). Dette er mindre normalt og kan være koblet til et sykdomsbilde, men den trenger ikke å være det. En kvinnelig forsøksperson oppholdt seg i flere uker helt tidsisolert (9, 10). Av registreringene kan man se at hun hadde en temperaturrytme som fulgte en 25-timersperiode, mens søvn-aktivitets-perioden nærmet seg 46 timer. Hennes opphold varte så lenge at to menstruasjoner kunne registreres, og det er interessant at de synes å bli styrt av den «normale» temperaturrytmen og ikke av den lengre søvn-aktivitets-rytmen. Det skal understrekes at forsøksmaterialet består av

bare én person, men det finnes altså en registrering som viser desynkronisering av rytmene i tillegg til menstruasjonskontroll. Under alminnelige forhold styrte lysets 24 timers variasjon alle hennes rytmer på en helt normal måte.

Cellene i de suprachiasmatiske kjernene har en rytme som vanligvis er utrolig jevn. Variasjonen fra periode til periode er omtrent 1 % (11). I flere biologiske klokker hos planter og dyr er presisjonen vist å være noen minutter av 24 timer. De fleste biologiske reaksjoner går fortere når temperaturen øker, men de cirkadianske rytmenes periode er faktisk nesten konstant uavhengig av temperaturen i omgivelsene (1, 2, 4). Det viser hvor viktige de er. En god klokke må gå jevnt og uavhengig av temperaturen.

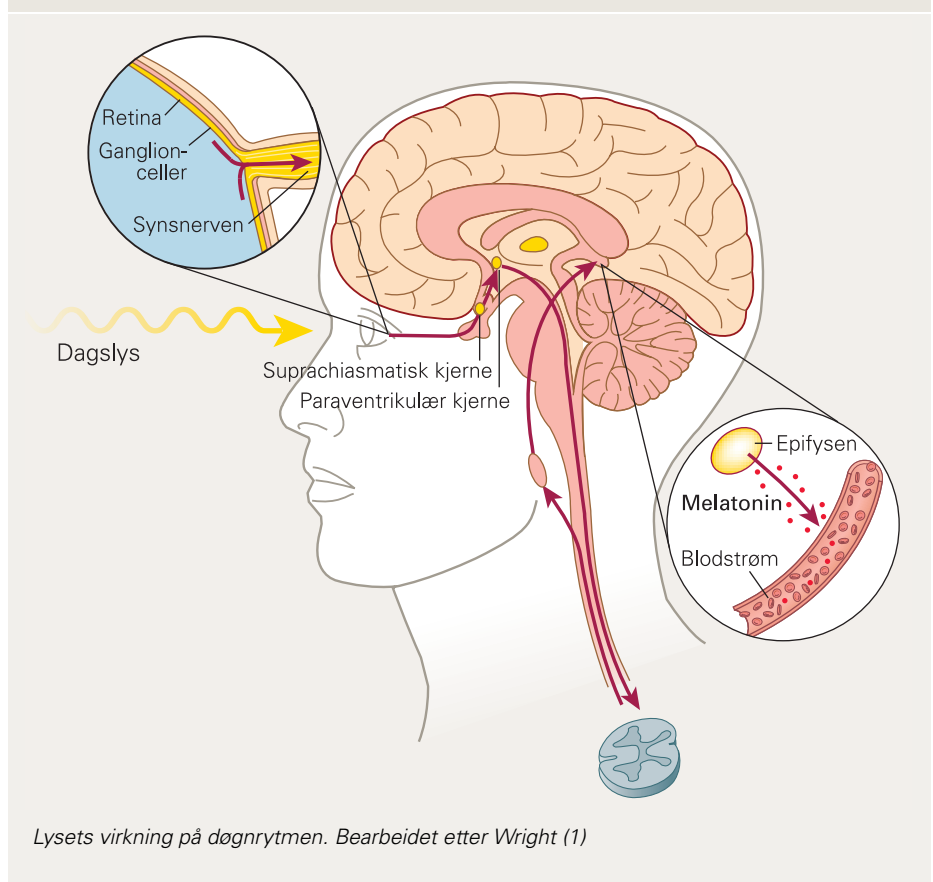
Hvis de suprachiasmatiske kjernene blir ødelagt, for eksempel av en svulst, blir også døgnrytmene borte. De har betydning for mer enn døgnrytmene, og har sterk innvirkning på hormonbalansen i kroppen. For eksempel er testosteronnivået hos unge menn høyest kl 8 om morgenen og lavest klokken 20 om kvelden. En underavdeling av de suprachiasmatiske kjernene, et lite område på bare 0,25 mm<sup>3</sup>, er følsomt for vasopressin. Dette er et hormon som lages i hypofysen i hjernen. Det får nyrene til å holde på vannet i kroppen og øker blodtrykket. Vasopressinreaksjonene i dette området varierer med årstid og tid på døgnet omtrent på samme måte som testosteron.

Hormonbalansen påvirkes indirekte av de suprachiasmatiske kjernene, som i sin tur påvirkes av lysvariasjonene gjennom døgnet og år. Selv ved kreftutvikling kan det tenkes at lysforholdene spiller inn, siden hormoner virker inn på celledeling og tumorprogresjon. Helbredelsesprosenten blant personer som får prostatakrefte, tykktarmkreft eller brystkreft er størst hvis diagnosen stilles og behandlingen begynner om sensommeren (12). Dette tror vi skyldes at nivået av vitamin D i blodet er høyest da. Vitamin D dannes som kjent når sol skinner på bar hud.

Størrelsen og formen på den aktuelle delen av de suprachiasmatiske kjernene er forskjellig hos menn og kvinner. Den avtar med alderen, særlig hos menn, og er faktisk størst ved ettårsalderen, men er ekstra liten hos pasienter med Alzheimers sykdom. Lysreseptorene i øyet er også ofte svekket hos slike pasienter. Antallet av vasopressinfølsomme nerveceller i de suprachiasmatiske kjernene er ca. 80 % større om natten enn om dagen, og 2–3 ganger større om høsten enn om sommeren. Disse nervecellene har altså både en døgnvariasjon og en årstidsvariasjon, og det ser ut til at variasjonene er større hos unge enn hos gamle. Nivået av nervesignalmolekylet serotonin i hypothalamus har liknende variasjoner.

Fra de suprachiasmatiske kjernene sendes det signaler til en annen hjerneregion, den paraventriculære kjerne. Når denne får beskjed fra de suprachiasmatiske kjernene om

Figur 1



Lysets virkning på døgnrytmen. Bearbeidet etter Wright (1)

at det er mørkt, viderefremidler den denne beskjeden, via en omvei ned i øvre del av ryggmargen, til en annen kjertel i hjernen, epifysen. Vi kaller den oftest konglekjertelen eller pinealorganet. Hos enkelte små dyr, som firfislere og småfugler, kan lyset nå frem til epifysen og virke direkte inn på den, slik at den virker som et «tredje øye». Mørkesignalet får epifysen til å skille ut melatonin, som dermed sendes ut i blodbanen om natten. Natverdierne er større om sommeren enn om vinteren.

### Genenes betydning

De cirkadianske klokkegene styres av genene i et komplisert samspill hvor også andre cellereaksjoner får betydning for periode og amplitude til klokkegene (2, 3, 13).

Gene lager klokkeproteiner som i eukaryote celler går ut av cellekjernene og binder seg til hverandre i cytoplasmaet etter et komplisert mønster. Bindingen gjør at de blir mer stabile. Etter hvert som det blir flere av dem, vil noen gå inn i cellekjernene igjen. Der binder de seg til DNA og stopper produksjonen av seg selv. Etter hvert brytes klokkeproteinene ned, løser fra DNA, og genene kan igjen fritt starte produksjonen. Slik oppstår – i et tilbakekoplingssystem – en regelmessig syklus av klokkeproteinene. Denne syklusen vil bli opprettholdt også om lyssignalene fra omgivelsen opphører.

I 1990-årene ble flere viktige klokkegener

oppdaget og karakterisert. Et av disse hos bananfluens kalles *per* (2). Mutasjon i det forandrer periodelengden av fluens døgnrytme. Muterer et annet klokkegen, som kalles *tim*, mister bananfluens døgnrytmen helt. Hamstere med mutasjon i ett av sine *taugen*, som er klokkegener, har en døgnrytme på 22 timer i stedet for 24. Mutasjon i begge taugenene gir hamstrene en døgnrytme som varer 20 timer. NPAS2 er et annet klokkeprotein. Det likner på hemoglobin, kan binde karbonmonoksid og bindes til DNA. Nærvær av karbonmonoksid forandrer DNA-bindingen. Siden lys kan påvirke CO-bindingen, var dette en mulig forklaring på lysets ekstraretinale klokkejusterende virkning.

Det er i løpet av få år oppdaget en rekke klokkegener. Systemet er intrikat. Ved moderne genteknologi fant man i 2003 at mer enn 1 000 gener i lever- og hjertevev hos mus varierte etter regulære 24-timersperioder.

De cirkadianske klokkegene kan også forandres av enkelte kjemikalier. Deuteriumoksid (tungtvann) forlenger perioden, alkohol påvirker døgnrytmene osv. Det er også vist at litiumioner forlenger perioden til cirkadianske klokke – ikke bare hos mennesker (14, 15), men også hos dyr og planter (16, 17). En medisinsk forklaringsmekanisme er her mulig: Litium er, som kjent, brukt til behandling av manisk-depressiv sykdom. Samtidig viser

slike pasienter en mye mindre utpreget sirkadiansk temperaturrytme enn friske personer (18, 19). Kan det være slik at litium virker via sirkadianskstyrte mekanismer? Uansett blir nå søvnforstyrrelser og enkelte former for depresjoner behandlet med lys. Denne behandlingsformen kan tenkes å fungere via sirkadianske reaksjoner (1, 3, 17).

### Jetlag og ikke-synkron rytmer

Flytter vi oss fra en tidssone til en annen, må døgnklokkene i alle cellene våre omstilles til den nye rytmen av lys og mørke. Ikke alle klokkene er like lette å stille, og man kommer i ulage når man inni seg har mange klokker som viser forskjellig tid (er desynkroniserte). I forbindelse med flyreiser over flere tidssoner blir dette kalt jetlag. En slags jetlag får også skiftarbeidere og de som er oppe gjennom natten. De kan bestemme seg for når de vil sove og spise, og på den måten justere noen av klokkene. Men hovedklokken i de suprachiasmatiske kjernene er det først og fremst lyset som styrer. Lysbehandling om morgenen eller en melatonin-tablett om kvelden kan hjelpe mot jetlag (1).

Med mange usynkrona klokker i kroppen er det ikke rart at vi blir utsatt for stress og stressrelaterte sykdommer. Søvn og våkenhet følger hverandre i en syklus, som ser ut å være mindre strengt justert av lyset enn de andre sirkadianske rytmene er. Hvis rytmene er dårlig justert i forhold til hverandre, oppstår det problemer. Kroppstemperatur og søvn hører sammen hos de fleste mennesker. Temperaturen er lavest i halv fem-tiden om morgenen. A-menneskene begynner å varme opp tidligere enn B-menneskene. A-menneskene synes å ha en litt raskere sirkadiansk rytme enn B-menneskene. Hos personer med kronisk utmattelsessyndrom ser det ut til at de to rytmene er ekstra dårlig samkjørte og dessuten variable.

### Lyset og årsrytmer

Dag lengden varierer gjennom året. De sirkadianske rytmene blir brukt av organismene til å bestemme riktig årstid (en mye mer pålitelig variabel enn f.eks. temperatur). Det gjør dem i stand å regulere blomstring eller hibernering, altså såkalte fotoperiodiske forløp (1, 3). Lysets virkning via sirkadianske rytmer kan forklare den avgjørende betydning lyset har på variasjoner av fysiologiske reaksjoner gjennom året.

Årsrytmer i mental og fysisk helse har vært observert helt siden oldtiden. Kanskje hadde legevitenenskapens grunnleggere større forståelse for dette temaet enn dagens effektive medisiner har: Om lag 400 år før Kristus slo Hippokrates fast at «alle som ønsker å studere medisin skikkelig, først må gjøre seg kjent med årstidene og deres virkning på helsen» (20).

Litteraturen peker i retning av flere interessante forbindelser mellom menneskelige funksjoner og lysforholdene. Noen kan nevnes (1, 3, 21–26): Humøret og bevissthetsni-

vået vårt varierer med lys- og varmekorholdene slik de er på forskjellige tider av året. Følelser synes å være mest intense om våren. Tungsinns og tristhet kommer helst om høsten. Hyppigheten av selvmord varierer som en bølge gjennom året. Antakelig er forholdet mellom lengden av den lyse dagen og den mørke natten med på å styre slike reaksjoner, på liknende vis som når fotoperiodiske reaksjoner kan fremkalles i planter. Gartneren får f.eks. julerose til å blomstre ved riktig tid ved å variere forholdet mellom lys og mørke.

I tillegg til de lysstyrte sirkadianske rytmene finnes det sannsynligvis i de fleste dyr en indre årstidsklokke som går jevnt og trutt, upåvirket av lysforholdene: Trekkfugler som holdes innesperret i store bunkere med konstante lys- og varmekorhold, er urolige i årstiden for trekket. Holdes en bestemt type ekorn i fangenskap under konstante lysforhold, går de i hi når tiden for det er inne. På våre breddegrader parer de fleste ville dyr seg på et tidspunkt som fører til at avkommet ser dagens lys i den gunstigste årstiden. Hamskifte og hornfelling er også årstidsstyrte fenomener (1). Dette skyldes variasjoner av hormonkonsentrasjonene i dyrekroppen. Av naturlige grunner er det ikke lett å fastlegge eksperimentelt om årsrytmene er selvstendige eller hvilken periode de har, om den f.eks. er omtrent årlig.

Vi har sett at sollyset og de(n) indre klokken(e) virker sammen i styring av hormonsignaler. Ofte er biologien på dette området utrolig presis: Testiklene til hamstere vokser når paringstiden nærmer seg. Noen hamstere er så finjusterte at veksten skjer når dagslengden er 12 timer og 15 minutter, men ikke når den er 12 timer, altså 2 % kortere.

På våre breddegrader er årsrytmene svakere hos mennesker enn hos dyr. Vi er mer lik tropiske dyr, som også har svake årsrytmer. I tropene er det liten forskjell på årstidene, så graviditet og fødsel kan foregå når som helst på året med like stort hell. Fordi menneskets årstidsrytmer er svake, og det er eksperimentelt vanskelig og tidkrevende å undersøke dem, vet vi forholdsvis lite om dem. Men årstidsvariasjoner er beskrevet som faktorer ved selvmord, depresjoner, hjerneblødning, fødselstall, fødselsvekt og for fødsler av barn som blir schizofrene, autistiske eller får spiseforstyrrelser. Er det også bare et pussig sammenheng at de fleste kriger i historien er blitt startet om sommeren, det vil si når testosteronnivået hos unge menn er nær maksimalt?

### Mørketidsdepresjon og lys

Mørketidsdepresjon (seasonal affective disorder, SAD) er en lidelse som ser ut til å være rundt tre ganger så hyppig hos kvinner som hos menn, skjønt ikke alle undersøkelser viser det (25). Muligens kan det være en sammenheng mellom tendensene til å utvikle mørketidsdepresjon og til å utvikle spiseforstyrrelser.

De fleste studier viser at mørketidsdepre-

sjon øker i omfang med økende breddegrad, altså er det flere tilfeller jo lenger nord man kommer (25). I USA er 1–2 % av befolkningen rammet, mens i Norge er hyppigheten antakelig omtrent 5 %, kanskje over 10 % blant kvinner i Nord-Norge. Lidelsen starter ofte i 20-årene. Friske personer har en melatoninproduksjon som varer cirka ni timer per døgn, sommer som vinter, mens pasienter med mørketidsdepresjon har en produksjon som varer kortere om sommeren, og som dessuten er litt mer ujevn. Symptomene varer 4–5 måneder om vinteren. Da er pasientene nedstemte og har ofte angstfølelse. I mørketiden har de et sug etter søtsaker og øker da i vekt. Aktivitetsnivået reduseres, søvnbehovet blir større og kvinner får uregelmessig menstruasjon. Lysten på sukkertøy og sjokolade er kroppens måte å bedre humøret på: Inntak av karbohydrater fører til insulinproduksjon. Insulin gir økt opptak av de fleste aminosyrene i vevet, men ikke av tryptofan. Den relative mengden av denne aminosyren i blodet øker dermed under sukkertøyspising. Tryptofan omdannes til serotonin, som gir bedre overføring av nerveimpulser og virker inn på reguleringen av søvnbehovet og humøret. Hjerneaktiviteten under depresjons-episoder, målt ved EEG, er svakere enn normalt og er mer usymmetrisk fordelt i høyre og venstre hjernehalvdel (26).

Mørketidsdepresjon ser ut til å være arvelig i en viss utstrekning, men noen studier tyder også på at miljøfaktorer er viktige. De suprachiasmatiske kjernene hos et foster kan skades av morens alkoholmisbruk. Eventuelt påvirker dette depresjonen. En studie viste at 41 % av en gruppe pasienter med mørketidsdepresjon hadde nære slektninger med alkoholisme, mens bare 18 % av en kontrollgruppe uten symptomet hadde slike slektninger.

En stor del av pasientene med mørketidsdepresjon kan få hjelp av lysbehandling. En halvtimes tid om morgenen i lys med en intensitet på 10 000 lux, som er nær den vi har ved middagstid midtsommers, er en mye brukt behandlingsform. Dette gir for mange en bedring, både av subjektive symptomer som nedstemthet og trøtthet, og av objektive symptomer som kan måles med EEG. For å gi en oppfatning om den lysintensiteten som blir brukt i behandling, kan vi nevne at i et godt opplyst rom er den 300–500 lux, mens midt på dagen ved ekvator kan den være opp mot 80 000 lux. Det er derfor liten grunn til å tro at 10 000 lux skulle ha noen skadevirkning på øynene.

Noen nye rapporter antyder at lysbehandling med lavere intensitet og noe lengre varighet gitt tidligere på morgenen har en bedre virkning enn standardbehandlingen. Fargen på lyset er ganske sikkert av betydning, men det er utført lite forskning for å finne ut dette. Generelt brukes hvitt lys. Siden lysbehandling virker, antas det at mørketidsdepresjon skyldes en eller annen uregelmessighet i de sirkadianske rytmene. Kanskje denne depresjonen ville være et

mindre problem om vi lot solen bestemme vår døgnrytme, vinter som sommer, slik man gjorde i gamle dager? Eller er mørketids-depresjonen en pris vi må betale for at vi en gang i urtiden forlot Afrika og tropene?

### Avslutning

Vi har bare overfladisk sett på hvor mye i livet til planter, dyr og mennesker som reguleres av de elektromagnetiske bølger vi kaller lys. Kriger startes om sommeren, vår koordinasjonsevne er best mellom kl 14 og kl 15, hjertet banker sterkest kl 17, og da er også muskelstyrken størst. Blodtrykket er høyest kl 18, og vi er varmest kl 19. Mørkehormonet melatonin, som er av stor betydning for den generelle hormonbalansen, siver inn i blodet fra kl 21, og er der til morgenen gryr. Fordøyelsesapparatet hviler fra kl 23, og vi sover dypest kl 2. Kaldest er vi kl 4.30, og blodtrykket øker raskest kl 7. Mest årvåkne er vi kl 10 om formiddagen. Det systoliske blodtrykket er lavere om natten enn om dagen. Hvis forskjellen er liten hos pasienter med høyt blodtrykk, kan det være en varsel om høy dødsrisiko. Kanskje Hippokrates hadde rett i at ethvert studium av menneskers helse burde begynne med et studium av lysets virkning, med sine variasjoner gjennom døgn og år?

*Manuskriptet ble godkjent 28.2. 2006.*

### Litteratur

1. Wright K. Times of our lives. *Sci Am* 2002; 287: 41–7.
2. Dunlop JC. Molecular basis for circadian clocks. *Cell* 1999; 96: 271–90.
3. Johnsson A, Engelmann W. The biological clock and its resetting by light. I: Björn LO, red. *Photobiology. The science of light and life*. Dordrecht: Kluwer Academic, 2002: 335–89.
4. Wever R. The circadian system of man. Results of experiments under temporal isolation. Heidelberg: Springer, 1979.
5. Johnsson A, Engelmann W, Klemke W et al. Free-running human circadian rhythms in Svalbard. *Z Naturforsch*. 1979; 34c: 470–3.
6. Campbell CS, Murphy PJ. Extraocular circadian phototransduction in humans. *Science* 1998; 279: 396–9.
7. Boehning D, Snyder SH. Carbon monoxide and clocks. *Science* 2002; 298: 2339–40.
8. Ding JM, Chen D, Weber ET et al. Resetting the biological clock: mediation of nocturnal circadian shifts by glutamate and NO. *Science* 1994; 266: 1713–16.
9. Geetha L. Time in a time-less environment. My life in a bunker. *Resonance J Sci Educ* 1996; 1: 66–78.
10. Geetha L, Johnsson A. Klokker uten tidssignaler. *Fra fysikkens verden* 1998; nr. 3: 69–75.
11. Hastings M, Maywood ES. Circadian clocks in the mammalian brain. *BioEssays* 2000; 22: 23–31.
12. Robsahm TE, Tretli S, Dahlback A et al. Vitamin D<sub>3</sub> from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control* 2004; 15: 149–58.
13. King DP, Zhao Y, Sangoram AM et al. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 1997; 89: 641–53.
14. Johnsson A, Engelmann W, Pflug B et al. Influence of lithium on human circadian rhythms. *Z Naturforsch* 1980; 35c: 503–7.
15. Johnsson A, Engelmann W, Pflug B et al. Period lengthening of human circadian rhythms by lithium carbonate, a prophylactic for depressive disorders. *Int J Chronobiol* 1983; 8: 129–47.
16. Engelmann W. A slowing down of circadian rhythms by lithium ions. *Z Naturforsch* 1973; 28c: 733–6.
17. Engelmann W. Lithium effects on circadian rhythms. I: Rensing L, an der Heiden U, Mackey MC, red. *Temporal disorder in human oscillatory systems*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1987.
18. Pflug B, Johnsson A, Martin W. Alterations in the circadian temperature rhythms in depressed patients. I: Wehr TA, Goodwin FK, red. *Circadian rhythms in psychiatry*. Pacific Grove, CA: Boxwood Press, 1983: 71–6.
19. Pflug B, Johnsson A, Ekse AT. Manic-depressive states and daily temperature. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 63: 277–89.
20. Hare EH. Season of birth in schizophrenia and neurosis. *J Am Psychiatry* 1975; 132: 1168–71.
21. Lambert G, Reid C, Kaye D et al. Increased suicide rate in the middle-aged and its association with hours of sunlight. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 793–5.
22. Morken G, Linaker OM. Seasonal variation of violence in Norway. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1674–8.
23. Moos WS, Randall W. Patterns of human reproduction and geographic latitude. *Int J Biometeorol* 1994; 38: 84–8.
24. Lam DA, Miron JA. Global patterns of seasonal variation in human fertility. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 709: 9–28.
25. Mersch PPA, Middentorp HM, Bouhuys AL et al. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord* 1999; 53: 35–48.
26. Passynkova NR, Volf NV. Seasonal affective disorder: spatial organization of EEG power and coherence in the depressive state and in light-induced and summer remission. *Psychiatry Res* 2001; 108: 169–85.