

Université de Montréal

Étude des variations saisonnières de l'exposition à la lumière ambiante et de la
sensibilité rétinienne chez l'humain

par

Marc Hébert

Département de Physiologie

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en Sciences Neurologiques

Avril 1998

©Marc Hébert, 1998

Université de Montréal
Faculté des études supérieures



W
4
U58
1998
V.014

L'Université de Montréal

Il est des restrictions aux droits de l'Université de Montréal et de ses affiliés en matière de reproduction et de diffusion de documents électroniques.

Dr.
Jean Hébert

Le Département de Physiologie
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des Sciences de la Santé
en vue de l'obtention du grade
de Maître en Science (M.Sc.)
en Sciences Biomédicales

1998

Jean Hébert

Université de Montréal



Cette thèse intitulée:

Étude des variations saisonnières de l'exposition à la lumière ambiante et de la
sensibilité rétinienne chez l'humain

présentée par:

Marc Hébert

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

<u>Franco Leporé, Ph.D</u> Dép. Psychologie Université de Montréal	président du jury
<u>Marie Dumont, Ph.D</u> Dép. de psychiatrie, Université de Montréal-Hôpital du Sacré-Coeur	codirecteur de recherche
<u>Pierre Lachapelle, Ph.D</u> Dép. Ophtalmologie Université McGill-Hôpital pour Enfants de Montréal.	codirecteur de recherche
<u>Roger Godbout, Ph.D</u> Centre de Recherche Hôpital du Sacré-Coeur	membre du jury
<u>David G. Birch, Ph.D</u> Retina Foundation of the SW, 9900 North Central Expwy #400, Dallas TX 75231-3303	examineur externe
_____	représentant du doyen

Thèse acceptée le: 03.04.1998

SOMMAIRE

Les recherches en laboratoire ont démontré l'importance de la lumière vive dans le maintien d'une bonne santé physique et mentale chez l'individu. À notre latitude, pour une proportion importante de la population, l'arrivée de l'automne ou de l'hiver annonce le début de troubles de l'humeur plus ou moins sévères. Certaines hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène saisonnier tels qu'une exposition insuffisante à la lumière naturelle ou une anomalie rétinienne. Le premier objectif de cette recherche était donc d'évaluer l'exposition à la lumière ambiante chez une population normale pour fin de comparaison avec les données obtenues chez des sujets souffrant de troubles saisonniers de l'humeur. Le deuxième objectif visait dans un premier temps à développer et valider une méthode fiable et reproductible permettant de faire l'évaluation de la sensibilité rétinienne et dans un deuxième temps, utiliser cette méthode pour déterminer les variations saisonnières de la sensibilité rétinienne chez ces deux populations de sujets.

Dans la première étude nous avons donc évalué le patron saisonnier d'exposition lumineuse en été et en hiver chez des sujets normaux. Nous avons observé une diminution significative dans la durée quotidienne moyenne d'exposition à la lumière naturelle en hiver lorsque comparée à l'été. La très faible exposition hivernale à la lumière vive naturelle chez les sujets normaux (en moyenne 26 minutes par jour) ne supporte pas les données expérimentales obtenues en laboratoire suggérant qu'une exposition de plusieurs heures à la lumière vive soit nécessaire au bien-être physique et mental de l'individu. L'observation d'une constance saisonnière dans les durées d'exposition de faible et moyenne intensités nous a amené à postuler l'hypothèse

qu'en condition naturelle, ces niveaux d'intensité lumineuse lorsque combinés à des facteurs d'entraînement sociaux pourraient s'avérer suffisants pour maintenir une synchronisation des rythmes biologiques de l'organisme avec l'environnement.

Dans la deuxième étude nous avons comparé le patron d'illumination naturelle reçue chez les sujets normaux avec celui observé chez des sujets affectés de troubles saisonniers de l'humeur. Nous avons constaté que le patron d'illumination entre les deux groupes était similaire ce qui suggère que la baisse d'illumination en hiver à elle seule ne peut expliquer les changements saisonniers de l'humeur. De plus, le fait que les sujets affectés de troubles saisonniers de l'humeur obtiennent des scores plus élevés que les sujets témoins aux échelles de dépression et d'anxiété suggère que d'autres facteurs, tel qu'une prédisposition psychologique, pourraient contribuer à l'apparition de troubles de l'humeur.

Dans la troisième étude nous avons développé un protocole de mesure de la sensibilité rétinienne et démontré sa validité avant de procéder dans la quatrième étude à une évaluation des variations saisonnières de la sensibilité rétinienne chez les sujets normaux et les sujets affectés de troubles saisonniers de l'humeur. Les résultats montrent une baisse en hiver de la sensibilité rétinienne observable seulement chez les sujets affectés de troubles saisonniers de l'humeur. Afin d'expliquer ce résultat, nous avançons l'hypothèse que cette baisse de sensibilité rétinienne en hiver pourrait être due à une diminution de la mélatonine rétinienne laquelle pourrait être impliquée dans la modulation de la sensibilité rétinienne. Le fait

que la sérotonine semble impliquée à la fois dans le maintien de l'humeur et la production de mélatonine, suggère qu'une dysrégulation à ce niveau pourrait expliquer à la fois les changements rétinien et les symptômes associés aux troubles affectifs saisonniers.

TABLE DES MATIÈRES

<u>SOMMAIRE</u>	iv
<u>TABLE DES MATIÈRES</u>	viii
<u>LISTE DES TABLEAUX</u>	xii
<u>LISTE DES FIGURES</u>	xiv
<u>LISTE DES ABRÉVIATIONS</u>	xviii
<u>REMERCIEMENTS</u>	xxi
<u>DÉDICACE</u>	xxv
<u>INTRODUCTION GÉNÉRALE...</u>	2

CHAPITRE I

Article #1:

"Seasonal and diurnal patterns of human illumination under natural conditions"

Résumé.....	39
Introduction.....	40
Sujets et Méthode.....	42
Résultats.....	46
Discussion.....	49
Références.....	54
Tableau	60
Figures.....	61

CHAPITRE II

Article #2

"Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations"

Résumé.....	68
Introduction.....	69
Sujets et Méthode.....	71
Résultats.....	76
Discussion.....	79
Références.....	85
Tableaux.....	91
Figures.....	93

CHAPITRE III

Article #3

"Reproducibility of electroretinograms recorded with DTL electrodes"

Résumé.....	98
Introduction.....	99
Sujets et Méthode.....	100
Résultats.....	103
Discussion.....	105
Références.....	107
Figures.....	109

CHAPITRE IV

Article #4

"Electrophysiological evidence suggesting a cyclical modulation of retinal sensitivity in seasonal mood disorder"

Résumé.....	117
Introduction.....	119
Sujets et Méthode.....	121
Résultats.....	125
Discussion.....	126
Références.....	131
Tableau.	140
Figures.....	141
<u>DISCUSSION GÉNÉRALE</u>	150
<u>CONCLUSION GÉNÉRALE</u>	178
<u>RÉFÉRENCES GÉNÉRALES</u>	180
<u>ANNEXES</u>	xxvi

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE I

Tableau 1-p.60 Tableau présentant pour chacune des saisons (été et hiver) le nombre de minutes (moyenne \pm écart-type) passé à quatre niveaux d'illumination entre les heures de lever et de coucher des sujets.

CHAPITRE II

Tableau 1-p.91 Tableau présentant les heures de lever et de coucher (moyenne \pm erreur-type) et la durée moyenne de la période d'éveil, en été et en hiver pour chacun des deux groupes de sujets.

Tableau 2- p.92 Tableau présentant pour chacun des 6 items inclus dans le questionnaire de saisonnalité (SPAQ) le pourcentage (et le nombre) de sujets dans chacun des groupes qui ont rapporté des changements saisonniers modérés.

CHAPITRE IV

Tableau 1- p.140 Tableau présentant les différences saisonnières (été versus hiver) pour les valeurs de K et V_{max} (moyenne \pm écart-type) obtenues chez 9 sujets normaux et 12 sujets S-DAS.

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Figure 1-p.9 Représentation schématique des composantes principales du système circadien.

Figure 2a-p.23 Représentation schématique de l'anatomie de l'oeil.

2b-p.23 Représentation schématique de l'anatomie de la rétine.

Figure 3- p.30 Exemple typique d'une réponse ERG scotopique.

Figure 4- p.35 Exemple typique d'une courbe intensité-réponse obtenue d'un sujet normal.

CHAPITRE I

Figure 1- p.62 Pourcentages moyens de temps éveillé passé à quatre niveaux d'intensité lumineuse en hiver et en été.

Figure 2- p.63 Histogrammes des durées (moyenne \pm écart-type) de temps passé à une illumination entre 100 et 1000 lux à différents moments de la journée, en été et en hiver.

Figure 3- p.64 Histogrammes des durées (moyenne \pm écart-type) de temps passé à une illumination au-dessus de 1000 lux à différents moments de la journée, en été et en hiver.

Figure 4- p.65 Illumination médiane pour chacune des minutes entre 06:00h et minuit, en hiver (aire en noire) et en été (aire délimitée par la ligne noir supérieure). Les lignes horizontales représentent les photopériodes moyennées pour les mois d'enregistrement en été et en hiver respectivement.

CHAPITRE II

Figure 1- p.94 Représentation graphique des durées moyennes (pour chacun des deux groupes) du nombre de minutes (\pm erreur-type) d'exposition à une

illumination de plus de 1000 lux pour quatre moments de la journée en été et en hiver.

Figure 2- p.95 Variations saisonnières (été versus hiver) des scores (moyenne \pm erreur- type) pour chacun des deux groupes aux questionnaires de dépression (version courte du Beck Depression Inventory BDI) et d'anxiété (State-Trait Anxiety Inventory STAI).

CHAPITRE III

Figure 1- p.111 Représentation graphique de courbes intensité-réponse obtenues de deux sujets normaux à un intervalle de 10 jours (en haut) et 14 jours (en bas).

Figure 2- p. 112 Réponses ERG représentatives obtenues à partir des deux sujets normaux illustrés à la Figure 1.

Figure 3- p.113 Représentation graphique de la corrélation entre la première (test 1) et la deuxième (test 2) session enregistrement pour les valeurs de K (graphique du haut) et les valeurs de V_{max} (graphique du bas).

Figure 4- p.114 Pour chacune des intensités, une réponse ERG obtenue de l'oeil gauche et de l'oeil droit ont été superposées pour démontrer la similarité interoculaire.

CHAPITRE IV

Figure 1-p.143 Exemple typique d'une réponse ERG scotopique évoquée avec un stimulus lumineux d'intensité moyenne et de couleur bleu-vert chez un sujet normal.

Figure 2-p.144 Représentation graphique de deux courbes intensité-réponse typiques obtenues en été et en hiver chez deux sujets normaux.

Figure 3- p.145 Représentation graphique de deux courbes intensité-réponse typiques obtenues en été et en hiver chez deux sujets S-DAS.

Figure 4- p.146 Moyennes (\pm erreurs-types) des valeurs de sensibilité rétinienne (K) pour chacune des saisons pour chacun des deux groupes.

Figure 5- p.147 Corrélation entre les scores de saisonnalité (GSS) et les valeurs de sensibilité rétinienne (K), mesurés en hiver pour l'ensemble des sujets des deux groupes.

Figure 6- p.148 Corrélation entre les scores de saisonnalité GSS) et les variations saisonnières de sensibilité rétinienne (K) entre l'été et l'hiver, pour l'ensemble des sujets des deux groupes.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

DAS=	désordre affectif saisonnier
DAT=	Dark Adaptation Threshold (seuil d'adaptation à l'obscurité)
DTL=	Dawson, Trick, Litzkow :électrode cornéenne de type non verre de contact utilisée en électrorétinographie
EOG=	électro-oculogramme
ERG=	électrorétinogramme
EPR=	épithélium pigmentaire rétinien
GSS=	Global Seasonal Score (score global de saisonnalité)
K =	symbole représentant la sensibilité rétinienne et se définit comme l'intensité nécessaire pour obtenir une onde-b dont l'amplitude est 50% de celle observée au point de saturation (V_{max}) sur la courbe intensité-réponse scotopique
NSC=	noyaux suprachiasmatiques
RP=	rétinite pigmentaire
SAD=	seasonal affective disorder
S-DAS=	désordre affectif saisonnier sous-clinique
S-SAD=	subsyndromal seasonal affective disorder
SPAQ=	Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (questionnaire de saisonnalité)

VGH=	voie géniculohypothalamique
V_{max} =	point de saturation sur la courbe intensité-réponse scotopique et qui, croit-on, correspond à la réponse maximale des bâtonnets
VRH=	voie rétinohypothalamique

REMERCIEMENTS

Cette thèse marque la fin de ma formation doctorale qui m'a permis de me spécialiser dans deux domaines de recherche soit la chronobiologie humaine et l'électrophysiologie visuelle. Beaucoup de personnes ont contribué de près ou de loin à cet accomplissement et j'aimerais les remercier dans cette section.

Je dois en premier lieu dire un merci tout particulier aux Drs Marie Dumont et Pierre Lachapelle mes deux directeurs de recherche. C'est le dynamisme, la générosité et la réputation du Dr. Dumont qui m'ont tout d'abord amené à poursuivre mes études graduées à l'université de Montréal. Par la suite l'ajout du Dr. Lachapelle s'est avéré un élément déterminant dans l'élargissement de ma formation doctorale. Les docteurs Dumont et Lachapelle m'ont servi de modèles tant au niveau humain que scientifique. Leur disponibilité, générosité et passion pour la recherche ont rendu cette formation unique. L'oreille attentive des Drs Dumont et Lachapelle a grandement contribué à faciliter cette formation souvent parsemée d'obstacles. Merci Marie... Merci Pierre...

J'aimerais aussi remercier le Dr. Joseph De Koninck. Mon passage dans le laboratoire du sommeil du Dr. De Koninck, durant la dernière année de mon baccalauréat, a été un élément décisif dans mon choix de carrière. Son support constant même après mon départ de l'université d'Ottawa me fut très profitable. Merci Joseph...

J'aimerais aussi remercier les Drs Gilles Hébert, Michèle Fortier, Craig Christ et Julie Carrier. Leur amitié et leur accomplissement personnel ont été les moteurs qui m'ont encouragé à poursuivre ma formation doctorale. Merci Julie pour les longues discussions existentielles et scientifiques. Tu as été une "collègue" de travail sans

pareil. Merci aussi particulièrement aux amis (es) qui ont partagé autant mes problèmes que mes succès durant ces cinq dernières années, Lucie Ouellette, Anik Gosselin, Ann Germain, Josée Guillemette, Chantale Lafrance, Luc Laberge, Farid Hassainia, Laure McCormick et Eric Lefebvre. Un merci très spéciale pour certains d'entre-eux, les Drs Paul Lespérance et Dominique Petit, Chantale Lafrance, Lucie Ouellette, les Drs Laure McCormick et Farid Hassainia, pour l'aide (fort appréciée) apportée lors de l'examen pré-doctoral.

Un merci particulier au Dr. Julie Carrier, à Josée Guillemette, Chantal Lafrance et au Dr. Jean Paquet pour leur collaboration à cette recherche, au Dr. Antonio Zadra pour les corrections (nombreuses) de la langue de Shakespeare de même qu'aux assistants de recherche trop nombreux pour tous les nommer. Merci à toute l'équipe du laboratoire d'ophtalmologie pour leur stimulation autant intellectuelle que sociale, Sophie Rousseau, Sébastien Jutras, Darren Behn, Olga Dembinska, Luz Marina Rojas, Martine Émond, Magali Loyer, Wayel Orfali et plus particulièrement à Julie Benoît, Michelle McKerral et Sophie Rousseau pour leur contribution importante à ma formation en électrophysiologie... Un merci tout spécial aux volontaires courageux (ses) qui ont participé aux différentes études rapportées dans cette thèse.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Cette équipe stimulante et solidaire a su rendre très agréable ce passage au laboratoire de chronobiologie.

Merci aux organismes subventionnaires du FCAR et du FRSQ pour leur support financier durant les quatre dernières années de ma formation.

J'aimerais terminer en remerciant ma bonne étoile pour m'avoir mis sur la route d'une femme extraordinaire et très compréhensive, Kathy Francis et de m'avoir donné un enfant qui lui ressemble....

DÉDICACE

À l'avenir de mes enfants...

INTRODUCTION GÉNÉRALE

CADRE DE CE PROGRAMME DE RECHERCHE

L'objectif général de notre programme de recherche visait une meilleure compréhension du rôle de la lumière et de la sensibilité rétinienne dans le maintien d'une santé physique et mentale chez l'humain. Afin d'atteindre ce but, notre étude a mesuré, dans un premier temps, le degré d'exposition à la lumière ambiante ainsi que la sensibilité rétinienne chez des personnes en bonne santé physique et mentale. Dans un second temps, notre étude a comparé ces données à celles recueillies chez des sujets démontrant des troubles saisonniers de l'humeur.

Autant chez l'animal que chez l'humain, il existe une multitude de variations physiologiques et comportementales montrant une cyclicité temporelle parallèle au cycle de 24 heures imposé par la rotation terrestre. La synchronisation entre ces rythmes biologiques et le cycle lumière-obscurité de l'environnement est de première importance afin que l'organisme puisse produire les bons comportements aux bons moments. Ce synchronisme entre l'organisme et son environnement est maintenu par une horloge biologique située à l'intérieur du cerveau. Chez tous les organismes vivants étudiés jusqu'à maintenant, cette horloge a une période endogène voisine de 24 heures, d'où son nom d'oscillateur circadien (du latin *circa*, environ, *diem*, jour). Toutefois, la période de l'oscillation circadienne étant légèrement différente de 24 heures, un recalibrage quotidien est donc nécessaire. Cet entraînement est rendu possible grâce à la capacité qu'a l'oscillateur circadien de répondre aux indices externes de temps. C'est ce qui nous permet, par exemple, lors d'un voyage transméridien, de se resynchroniser

avec l'heure locale. Autant chez l'animal que chez l'humain, le cycle lumière-obscurité est actuellement reconnu comme l'indice temporel environnemental le plus puissant pour l'entraînement de l'oscillateur circadien. Cependant, l'intensité de la lumière de même que la durée d'exposition nécessaires à cet entraînement demeurent inconnues.

Dans la dernière décennie, les recherches en laboratoire ont surtout mis l'accent sur l'importance de l'intensité lumineuse dans la régulation des rythmes biologiques tant chez l'animal que chez l'humain. Lorsque nous avons jeté les bases de notre programme de recherche, le consensus scientifique général découlant de ces recherches en laboratoire, indiquait qu'une exposition quotidienne de plusieurs heures à une lumière vive de plus de 1500 lux était nécessaire pour permettre la synchronisation de l'oscillateur circadien avec son environnement. On a par conséquent conclu que l'intensité lumineuse que l'on retrouve habituellement dans les maisons et milieux de travail et qui dépasse rarement 500 lux, était insuffisante pour l'entraînement de l'oscillateur circadien. Or, les premières études en milieu naturel ont remis en question ces affirmations en montrant que chez des sujets en bonne santé physique et mentale, la quantité de lumière naturelle reçue était bien en deçà de la limite minimale.

L'objectif de notre première étude était donc d'évaluer le patron d'illumination par la lumière naturelle et artificielle, auquel les personnes en bonne santé sont habituellement soumises. Parce que la quantité de lumière naturelle varie avec les saisons à cause des changements dans la durée de clarté naturelle (photopériode) et dans la fréquence des activités extérieures, il nous apparaissait pertinent de comparer l'exposition ambiante

reçue chez les mêmes sujets en été et en hiver. L'évaluation du patron saisonnier de l'exposition à la lumière ambiante chez des personnes en bonne santé constitue donc la première étude de notre programme de recherche.

En plus de son rôle dans l'entraînement de l'oscillateur circadien, la lumière a aussi été impliquée dans le maintien de la santé psychologique. À notre latitude, pour bien des gens, la diminution de lumière naturelle en hiver est synonyme d'une baisse d'énergie et de l'apparition de troubles de l'humeur plus ou moins importants, pouvant aller du simple "winter blues" à la dépression saisonnière sévère nécessitant une aide professionnelle. Dans la majorité des cas on observe un effet thérapeutique du traitement à la lumière vive ce qui supporte l'hypothèse qu'une carence en lumière naturelle, en hiver, soit l'élément déclencheur du syndrome. Une première cause de cette carence pourrait être que les personnes souffrant de troubles affectifs saisonniers sont, en hiver, moins exposées à la lumière naturelle que les personnes en bonne santé. Cependant il n'existe aucune évaluation objective où sont comparées les variations saisonnières dans les patrons d'illumination auxquels sont soumises les personnes normales et celles ayant des troubles affectifs saisonniers. Toutefois cette information est critique si l'on veut, comme dans le cas du syndrome de dépression saisonnière, élaborer des théories scientifiques sur l'étiologie de maladies affectives qui seraient basées sur la réduction de l'illumination naturelle. L'évaluation des variations saisonnières dans l'exposition à la lumière naturelle chez des personnes avec et sans troubles affectifs saisonniers constitue donc la deuxième étude de notre travail.

La quantité de lumière reçue par l'organisme dépend évidemment de son exposition à une source lumineuse qu'elle soit naturelle ou artificielle, de l'intensité de la source mais aussi de la sensibilité de son système de photoréception qui a pour fonction de médier le signal lumineux vers l'oscillateur circadien. Chez certaines espèces animales, des changements saisonniers dans la sensibilité rétinienne ont été observés en fonction des changements d'illumination dans l'environnement. Certains chercheurs ont proposé chez l'humain l'existence d'un mécanisme similaire d'adaptation rétinienne saisonnière qui compenserait pour le manque de lumière naturelle en hiver. A l'inverse, chez les personnes souffrant de dépression saisonnière, certains chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une sensibilité rétinienne plus faible que chez les normaux les rendrait plus vulnérables à une baisse d'illumination en hiver. Toutefois, les mesures de la sensibilité rétinienne utilisées jusqu'à maintenant présentaient de sérieuses failles méthodologiques et les résultats demeuraient non-concluants. Nous avons donc, dans un premier temps, consacré nos efforts à développer une technique valide et fiable pour mesurer la sensibilité rétinienne. Par la suite, nous avons utilisé cette technique pour évaluer la sensibilité rétinienne en été et en hiver, chez des personnes avec ou sans troubles affectifs saisonniers afin de tester la validité des hypothèses avancées. Ces deux études constituent donc les troisième et quatrième parties de cette thèse.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le système circadien

Pour le bien-être de l'organisme, la synchronisation des rythmes circadiens avec l'environnement est primordiale. Les rythmes circadiens tels que le cycle veille-sommeil, la température centrale du corps, la sécrétion de la mélatonine et du cortisol pour ne citer que les plus étudiés, sont sous le contrôle d'une horloge circadienne dont l'oscillation endogène anticipe la transition entre le jour et la nuit et enclenche les modes de comportements ou variations physiologiques appropriés (Pittendrigh, 1960). Cependant, cet oscillateur circadien a une période endogène légèrement différente de 24h et doit donc être remis à l'heure quotidiennement. Pour qu'un tel entraînement soit possible, il faut que le système circadien soit réceptif aux indices externes de temps appelés "*zeitgebers*" par Aschoff (1951), ce qui signifie "donneurs de temps". Plusieurs *zeitgebers* peuvent être responsables de l'entraînement circadien: le cycle lumière-obscure, les interactions sociales, la température ambiante, les sons, peuvent tous influencer l'ordre temporel des événements biologiques (Weitzman, 1982; Winget et al. 1984). Par exemple, chez l'humain, on a longtemps cru que les indices sociaux représentaient les *zeitgebers* les plus importants pour la synchronisation des rythmes circadiens (Wever, 1979). Cependant, des études plus récentes tendent à confirmer que, tant chez l'animal que chez l'humain, la lumière est le facteur d'entraînement le plus puissant (Aschoff, 1981; Gwinner, 1986; Meijer et Rietveld, 1989).

Comme chez l'humain la période endogène de l'oscillateur circadien est généralement plus longue que 24 h (Wever, 1979), une avance quotidienne est donc nécessaire pour éviter un décalage avec l'heure réelle. Une façon indirecte d'évaluer la relation temporelle entre l'oscillateur circadien et l'environnement, consiste à évaluer la phase d'un rythme biologique utilisé comme marqueur de l'activité de l'oscillateur endogène. L'évaluation de la phase consiste à estimer l'heure d'apparition d'un point de référence de l'oscillation circadienne. Par exemple, dans le cas du rythme de la température centrale du corps, le point de référence est l'heure d'apparition du pic ou du minimum de l'oscillation circadienne. Avec cette technique, les recherches en laboratoire ont démontré chez l'humain que seule une exposition lumineuse en fin de nuit ou tôt en matinée, était capable de produire une avance de phase des rythmes circadiens. En revanche, une exposition en soirée ou début de nuit avait pour résultat de produire un délai de phase, tandis qu'une exposition en après-midi n'avait aucun effet sur la phase des rythmes biologiques étudiés (Czeisler et al. 1989; Dawson et al. 1993; Minors et al. 1991).

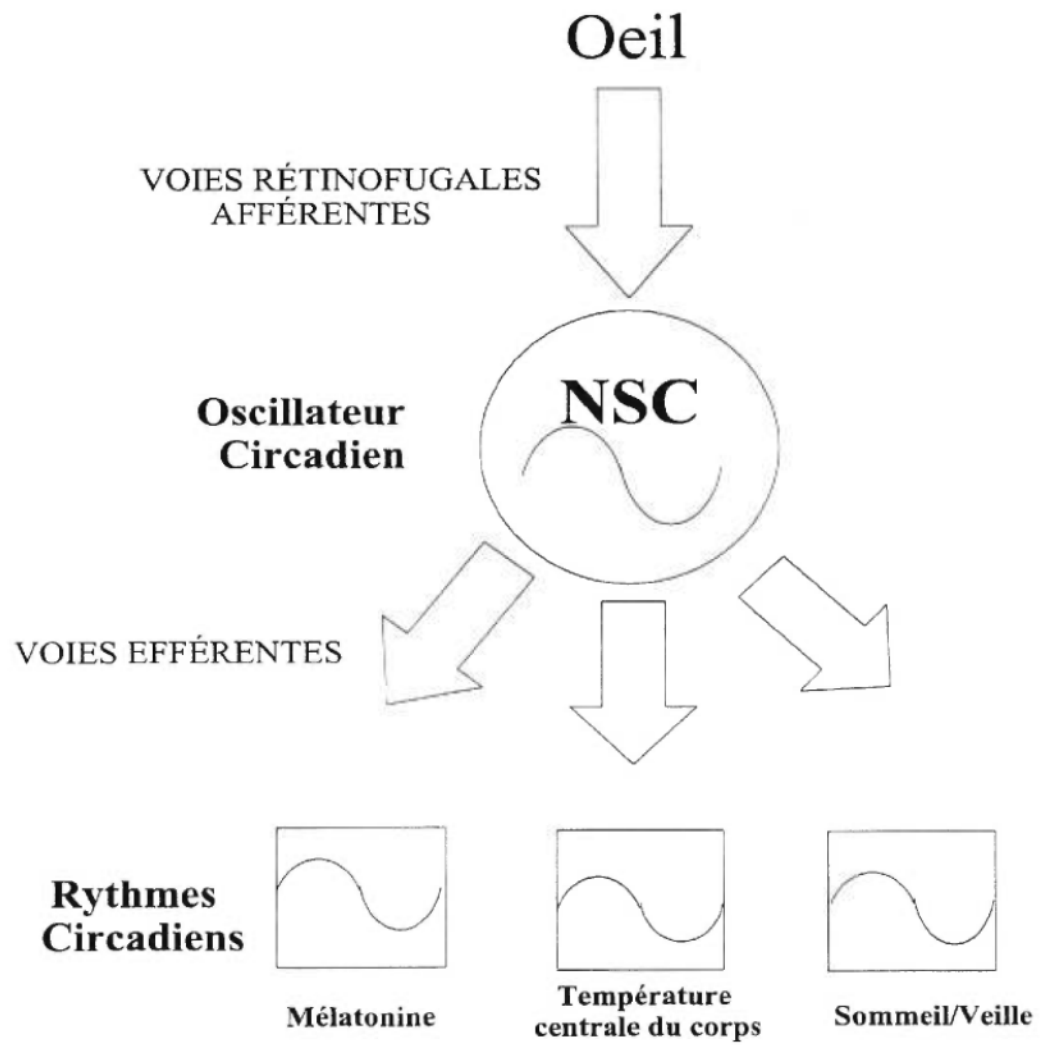
Organisation anatomique du système circadien chez l'humain

Deux fonctions primaires sont dévolues au système circadien soient: 1- fournir une organisation temporelle pour les processus physiologiques et comportementaux, et 2- permettre que les changements dans ces processus soient coordonnés de façon optimale avec les changements environnementaux quotidiens. Pour ce faire le système circadien dispose de trois composantes principales (Pittendrigh, 1960). La première, est

l'oscillateur circadien qui a été localisé chez les mammifères dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) (Ralph et Lehman, 1991). Les NSC sont situés dans la partie antérieure de l'hypothalamus, immédiatement au-dessus du chiasma optique, de part et d'autre du troisième ventricule. La deuxième composante regroupe les afférences aux NSC dont les plus importantes, sont les voies visuelles du système de photoréception qui sont spécialisées dans l'entraînement circadien. Ce sont ces afférences visuelles qui permettent d'acheminer la lumière vers les NSC. La troisième composante regroupe les voies efférentes reliant l'oscillateur aux différents systèmes qui montrent une variation circadienne (Moore, 1992). Les différentes composantes du système circadien sont schématisées à la Figure 1.

Le signal lumineux parvient aux NSC via deux projections rétino-fugales. La première, la voie rétino-hypothalamique (VRH), correspond à une route directe partant d'une population de cellules ganglionnaires rétiniennes spécialisées dans la transmission du niveau de luminosité ambiante vers les NSC (Moore et Lenn, 1972; Klein et Moore, 1979; Johnson et al. 1988). La deuxième est une voie secondaire qui parvient aux NSC indirectement par la voie géniculohypothalamique (VGH) (Pickard, 1985). Celle-ci émerge du feuillet intergénéculé, du complexe du corps genouillé latéral. Par ces voies visuelles, le signal lumineux est transmis à des neurones du NSC qui ont été nommés "cellules visuelles" puisqu'ils répondent spécifiquement à des signaux lumineux (Groos et Meijer, 1985). Ces cellules visuelles possèdent un champ récepteur large et répondent de façon maximale à une illumination continue de toute la rétine. Deux types de cellules visuelles ont été identifiées selon qu'elles soient activées ou inhibées par la

Figure 1. Schéma des composantes principales du système circadien



lumière (Groos et Meijer, 1985). Ces deux types de cellules ont un taux de décharge qui dépend de l'intensité du stimulus lumineux. En deçà de certaines intensités, aucune réponse ne peut être produite. Les cellules visuelles des NSC fournissent donc au système circadien une information globale sur la présence et sur l'intensité de la lumière dans l'environnement (Groos et Meijer, 1985).

Les voies visuelles provenant de la rétine représentent la composante principale des afférences lumineuses de l'oscillateur circadien. Il existe cependant d'autres afférences aux NSC, comme celles provenant des noyaux du raphé médian (Moore et al. 1978) dont la production de sérotonine durant le jour pourrait contribuer à la régulation du système circadien (Cagampang et Inouye, 1994). En effet, on a en effet observé qu'une lésion de cette région allongeait la période d'activité (allongement) chez le hamster (Meyer-Bernstein et al. 1997). Toutefois, on note que très peu de fibres sérotoninergiques sont nécessaires au maintien de l'entraînement circadien. D'autres afférences sérotoninergiques en provenance des noyaux du raphé dorsal pourraient aussi, via le feuillet intergénéculé, influencer indirectement l'entraînement de l'oscillateur circadien. Toutefois, jusqu'à présent, les expériences de lésions du raphé dorsal n'ont montré aucun effet sur l'entraînement circadien.

A ce jour, le rôle et la nature de l'activité rythmique du système sérotoninergique demeurent inconnus. Certaines études ont indiqué que le rythme de production de la sérotonine était endogène (Semba et al. 1984), exogène sous le contrôle du cycle photique (Ferraro et Steger, 1990) ou endogène avec une régulation par la lumière

(Cagampang et Inouye 1994). Toutefois, dans cette dernière étude, les auteurs suggèrent que l'augmentation et la diminution de sérotonine dans les NSC résulteraient plus de la transition obscurité/lumière et lumière/obscurité respectivement que de l'activation directe de la lumière. Ces derniers émettent l'hypothèse que la production de la sérotonine puisse fournir aux NSC un entraînement au cycle lumière-obscurité. Toutefois, des études plus récentes ont montré que la stimulation par un agoniste des récepteurs sérotoninergiques des NSC inhibait l'effet de changement de phase habituellement induit par une stimulation lumineuse transmise par la voie RHT (Pickard et al. 1996). À l'inverse, une déplétion sérotoninergique, augmente l'effet de changement de phase induit par la lumière (Meyer-Bernstein et al. 1997). Ces observations suggèreraient que le rôle neuromodulateur de la sérotonine aurait pour but d'inhiber l'effet de la lumière sur la rythmicité des rythmes circadiens. La sérotonine pourrait aussi être impliquée dans la transmission des stimuli non-photiques tel que suggéré avec les résultats d'expériences de déplétion sérotoninergique dans les NSC du hamster, où l'on a observé une diminution des réponses aux stimuli environnementaux (Morin et Blanchard, 1991).

La mélatonine: messagère du cycle lumière-obscurité

L'information sur le cycle lumière-obscurité est aussi transmise sous forme hormonale par la mélatonine. La mélatonine est une hormone sécrétée par la glande pinéale selon un rythme circadien généré par les NSC (Moore, 1983). Autant chez les mammifères nocturnes que diurnes, la sécrétion de mélatonine est maximale durant la

nuit et minimale durant le jour (Reiter, 1985). En plus de l'entraînement au cycle lumière-obscurité via les NSC, la sécrétion nocturne de la mélatonine peut être supprimée de façon directe par l'exposition à la lumière, à partir d'un seuil dont l'intensité varie selon les espèces animales. Par exemple, alors que chez le rat, une exposition à 500 lux (Lewy et al. 1980) est plus que suffisante pour produire une suppression maximale de la sécrétion de la mélatonine, chez l'humain, Lewy et al. (1980) ont montré qu'une intensité de 2500 lux était nécessaire afin d'obtenir une suppression maximale. Le système de régulation de la mélatonine par la lumière est fort complexe, empruntant le système nerveux central (rétine et NSC) puis le système sympathique (ganglion cervical supérieur) avant d'atteindre la glande pinéale (Klein et Moore, 1979). L'information hormonale est ensuite captée par les NSC par des récepteurs mélatoninergiques qui ont été identifiés sur les cellules des NSC (Reppert et al. 1988).

La dualité qui existe entre l'entraînement et la suppression de la mélatonine par la lumière, permet donc à la glande pinéale de transmettre par rétroaction au système circadien l'information sur la photopériode. Cette information quotidienne, permet à l'organisme de se situer à l'intérieur du cycle lumière-obscurité de 24 h, puisque la présence de mélatonine signifie nécessairement absence de lumière. A ce titre, la mélatonine pourrait se comparer aux aiguilles d'une montre. Toutefois, la durée d'obscurité naturelle variant avec les saisons, la durée de sécrétion de mélatonine peut aussi transmettre à l'organisme une information sur le moment de l'année, puisque la courte photopériode hivernale est nécessairement associée à une longue durée

d'obscurité. À ce titre, la mélatonine pourrait aussi se comparer à un calendrier (Goldman, 1983). Chez l'animal, des changements importants sont associés aux saisons tels que la reproduction, la maturation physique, l'accumulation de graisse, la thermorégulation et les fonctions métaboliques et endocriniennes (Bittman, 1984; Bartness et Wade, 1985; Bronson, 1985; Dark et Zucker, 1985; Mrosovsky, 1985). L'anticipation des variations saisonnières dans la disponibilité de la nourriture et les exigences métaboliques sont importantes pour l'animal, afin qu'il puisse ajuster ses activités, particulièrement la mise bas des petits, en fonction des saisons. Les changements saisonniers dans la durée de sécrétion de la mélatonine apparaissent chez l'animal comme un élément important dans ces ajustements saisonniers (Bartness et Goldman, 1989).

Récemment un groupe de chercheurs a rapporté suite à des études en laboratoire, que les humains avaient conservé au cours de leur évolution ce mécanisme observé chez l'animal, qui permet de détecter des changements dans la durée du jour et de répondre à ces changements par des ajustements dans le cycle veille-sommeil, la sécrétion de la mélatonine et autres fonctions rythmiques quotidiennes (Wehr, 1991; Wehr et al. 1993). Toutefois, en condition naturelle, les variations saisonnières dans le rythme de sécrétion de la mélatonine chez l'humain sont moins évidentes. Chez les femmes, une étude a montré, dans une région avec un fort contraste saisonnier dans la luminosité (Oulu, Finlande 65°N), que la sécrétion quotidienne de mélatonine était maintenue plus longtemps durant la saison d'hiver, où la durée du jour n'est que 3-4 h, que durant la saison d'été où la photopériode est de 20-22 h (Kauppila et al. 1987). Les auteurs ont

aussi observé une relation inverse entre la durée de sécrétion de la mélatonine et la sécrétion d'hormones utiles à la reproduction (hormones de l'axe pituitaire antérieur-ovarien). Cette observation suggère que, tout comme chez l'animal, la mélatonine serait impliquée dans la reproduction du moins chez les humains vivant dans les régions nordiques. Toutefois, les auteurs d'une autre étude saisonnière effectuée à une latitude plus près de la nôtre, soit à Washington DC (39°N), n'ont rapporté chez les hommes aucun changement saisonnier tant dans la durée de production de la mélatonine que dans l'élévation du cortisol, le niveau de thyrotropine (TSH) ou la durée du minimum de la température centrale du corps. Toutefois, des données préliminaires obtenues chez les femmes suggéraient un allongement dans la durée de sécrétion de mélatonine en hiver (Wehr et al. 1995). D'autres recherches sont nécessaires afin de confirmer ces résultats, principalement ceux obtenus chez les femmes. Toutefois, chez les hommes il semblerait que les changements saisonniers dans la sécrétion de la mélatonine soient supprimés par la lumière artificielle ambiante qui permettrait de maintenir constante, d'une saison à l'autre, la durée d'illumination. Si une différence sexuelle s'avérait exacte, des études sur le type d'illumination reçue et la sensibilité à la lumière seraient nécessaires afin de mieux comprendre ce phénomène.

Mesures d'illumination ambiante chez des sujets normaux

Suite à la démonstration dans les années '80 (Lewy et al. 1980) qu'une lumière vive (>2500 lux) était nécessaire pour produire une suppression maximale de la mélatonine,

plusieurs études ont confirmé l'hypothèse que la lumière vive, lorsque utilisée pour certaines durées et à des moments spécifiques de la journée, devenait un agent de synchronisation efficace chez l'humain (Honma et Honma, 1988; Czeisler et al. 1989; Wever, 1989; Minors et al. 1991; Dawson et al. 1993; Van Gauter et al. 1994). Par la suite, on a supposé que l'illumination artificielle ordinaire, que l'on retrouve habituellement à l'intérieur des bâtiments et qui dépasse rarement 500 lux, n'avait aucun effet significatif sur l'entraînement de l'oscillateur circadien chez l'humain (Wever, 1989). Jusqu'à tout récemment, les modèles scientifiques découlant des études en laboratoire persistaient à entretenir la notion romantique voulant que la population contemporaine soit exposée à une illumination se rapprochant de la photopériode naturelle malgré le fait que, sur ce plan, l'humain vivant en pays industrialisé ait perdu depuis longtemps sa dépendance envers la nature. Cependant, des études plus récentes ont montré que la lumière de faible intensité (300-500 lux) pouvait supprimer de façon significative (environ 40%) la sécrétion nocturne de mélatonine (Bojkowski et al. 1987; Cumming et al. 1989; McIntyre et al. 1989; Thompson et al. 1990; Gaddy et al. 1993) et qu'une illumination de 180 lux appliquée en fin de nuit pouvait produire une avance de phase et donc maintenir une synchronisation de l'oscillateur circadien, du moins en conditions de laboratoire (Boivin et al. 1996).

Des études en condition naturelle étaient donc nécessaires afin d'étudier l'illumination réelle reçue par des sujets en santé, surtout à des moments de l'année où l'on observe les plus grandes variations, à la fois dans la photopériode et dans la

fréquence des activités extérieures. Jusqu'à présent, peu d'études ont été consacrées à l'évaluation de l'exposition à la lumière naturelle et artificielle en condition naturelle. De plus, la presque totalité des recherches visant l'étude des habitudes d'exposition à la lumière ambiante chez des sujets normaux ont été produites seulement durant l'été, et seulement à San Diego (Californie). Elles ont toutefois démontré, à l'aide de données recueillies en ambulatoire avec un capteur photosensible se portant au poignet, que même dans un endroit aussi ensoleillé que San Diego, les sujets ne recevaient en moyenne que 90 minutes de lumière vive (plus de 2000 lux) par période de 24 heures (Okudaira et al. 1983; Savides et al. 1986; Espiritu et al. 1994). Jusqu'à maintenant, une seule recherche s'est intéressée à l'évaluation des variations saisonnières de l'exposition à la lumière. Dans cette étude, deux villes ont été comparées soit Rochester au Minnesota (latitude 44° 1'N) et San Diego en Californie (latitude 32°43'N) (Cole et al. 1995). Dans les deux villes, les auteurs ont observé des variations saisonnières significatives dans la durée de l'exposition en deçà et au-dessus de 1000 lux. À Rochester, soit à une latitude similaire à celle de Montréal (latitude 45°31' N), les auteurs ont rapporté une différence saisonnière importante dans l'exposition à la lumière vive, avec une exposition quotidienne six fois moins élevée en hiver (23 minutes par jour) qu'en été (2h 23 min par jour). Les auteurs ont suggéré que l'illumination naturelle et artificielle des gens en général était bien en deçà de ce qui semble être nécessaire pour une synchronisation quotidienne des rythmes biologiques. Cependant, dans cette étude, aucune mesure de la distribution diurne des moments d'exposition à la lumière vive n'a été rapportée, malgré le fait que

cette caractéristique soit un élément crucial pour la synchronisation de l'oscillateur circadien.

Premier objectif du programme de recherche

Le premier objectif de cette recherche était de fournir une description complète des variations saisonnières de l'illumination artificielle et naturelle chez des sujets en bonne santé physique et psychologique. Ces mesures devaient permettre de caractériser, au cours de la période d'activité, les différents paramètres d'illumination qui semblent nécessaires à la synchronisation des rythmes biologiques, c'est-à-dire la durée et les moments d'apparition des épisodes d'exposition aux différents niveaux d'intensité. Pour ce faire, les mesures d'illumination ont été recueillies en ambulatoire à l'aide de deux capteurs photosensibles portés l'un au poignet et l'autre sur le collet de chemise, pendant 6 jours consécutifs, en été et en hiver. Le port des capteurs photosensibles a pour principal avantage de permettre une mesure objective de l'illumination reçue par les sujets dans leur environnement naturel sans toutefois interférer avec leurs activités quotidiennes. Cette étude en condition naturelle avait pour objet de caractériser le schème saisonnier d'illumination naturelle et artificielle auquel l'oscillateur circadien est normalement soumis chez des citadins en bonne santé vivant à une latitude où les changements saisonniers d'illumination sont marqués. Les résultats de cette étude sont présentés dans le premier article de ce travail.

Rôle de la lumière dans l'étiologie de la dépression saisonnière

Même si, chez l'humain, plusieurs rythmes saisonniers comportementaux et fonctionnels ont été documentés tels que pour le poids, l'appétit et le sommeil (Aschoff, 1981), ce n'est qu'à la suite de l'identification formelle de la dépression saisonnière (Rosenthal et al. 1984) que les changements saisonniers d'humeur ont suscité un intérêt dans la communauté scientifique. L'identification du syndrome de désordre affectif saisonnier (DAS) revient à la découverte de l'effet antidépresseur du traitement par la lumière vive chez une patiente souffrant de dépression récurrente en hiver (Rosenthal et al. 1984). La caractéristique principale du DAS est la récurrence de symptômes dépressifs en automne et en hiver avec rémission de ceux-ci au printemps et en été (Rosenthal et al. 1984). Dans la majorité des cas, en plus des symptômes classiques de dépression tels que trouble de l'humeur et baisse d'énergie, la dépression saisonnière se caractérise par des symptômes atypiques tels que une augmentation de l'appétit avec un penchant particulier pour les hydrates de carbones, un gain de poids et une augmentation de la durée du sommeil (Wehr, 1992). Une autre caractéristique du syndrome DAS est l'augmentation de sa prévalence avec la latitude. Par exemple, au New Hampshire (42,5°N) la prévalence a été estimée à 9.7% comparativement à la Floride (27°N) où la prévalence a été estimée à 1.4% (Rosen et al. 1990). Toutefois on a estimé qu'entre 13 et 25 % de la population en général éprouvait des difficultés saisonnières semblables au DAS mais à un degré sous-clinique (Terman 1988; Kasper et al. 1989a; Rosen et al. 1990). Cette dernière

catégorie (S-DAS) (Kasper et al.1989b) ne se distinguerait du DAS que par son intensité. Il a été suggéré, sur la base d'une étude épidémiologique, que le syndrome S-DAS représenterait le niveau intermédiaire et le DAS l'extrême du "spectre saisonnier" qui affecte une grande proportion de la population en général (Kasper et al. 1989a). A ce jour, la thérapie la plus efficace dans le traitement des cas S-DAS et DAS demeure l'exposition à la lumière vive qui consiste à soumettre quotidiennement, préférablement en matinée, le patient à une source de lumière brillante fluorescente de 10000 lux pour une durée de 30 minutes (Tam et al. 1995). Toutefois, le mécanisme par lequel la thérapie par la lumière agit comme antidépresseur dans le traitement de la dépression saisonnière demeure encore inconnu (Rosenthal et Wehr, 1992). Une des hypothèses avancées suggère que la lumière aurait pour effet de renforcer l'entraînement des différents rythmes biologiques générés par l'oscillateur circadien qui seraient chez le DAS en délai par rapport au cycle environnemental de 24 h (Lewy, 1987a). Cependant, on ignore de quelle façon le mécanisme fonctionne et comment une désynchronisation des rythmes circadiens pourrait être reliée au développement de troubles affectifs.

L'aspect saisonnier des syndromes S-DAS et DAS, l'augmentation de la prévalence avec la latitude et l'effet thérapeutique de la lumière vive, sont autant d'évidences en faveur de l'hypothèse d'une carence en lumière naturelle en hiver comme élément déclencheur du syndrome. En appui à cette hypothèse, on retrouve une étude en condition naturelle produite à Chicago chez 12 patients DAS (27-53 ans) qui a montré que l'exposition à la lumière naturelle des patients était deux fois plus grande

en été qu'en hiver (Eastman, 1990) Cependant les résultats de cette étude demeurent imprécis puisque les mesures d'exposition à la lumière naturelle ont été recueillies à partir d'agendas où les patients devaient consigner les heures et où ils étaient à l'extérieur, en voiture, en autobus ou en train durant la journée, ce qui représente une évaluation beaucoup moins précise et objective que celle qu'il est possible d'obtenir à partir d'un capteur photosensible. De plus, il est impossible de savoir si ces variations saisonnières étaient anormales puisque l'étude ne comprenait aucun groupe témoin.

En fait, une étude plus récente, utilisant un capteur photosensible, indique qu'en hiver le profil d'exposition à la lumière ambiante au cours de la journée chez les DAS n'est pas différent de celui observé chez les sujets normaux (Oren et al. 1994). A première vue, ce résultat n'est pas surprenant puisque les individus d'une même population sont habituellement soumis aux mêmes variations saisonnières de photopériode et de climat. Malgré tout, il est possible que la dépression saisonnière soit reliée à une différence saisonnière dans le patron d'exposition à la lumière naturelle puisque non seulement l'intensité mais aussi les moments d'expositions affectent la synchronisation circadienne et, donc possiblement, l'humeur. De plus, le contraste saisonnier dans l'illumination peut être amplifié chez certains individus dont la fréquence des activités extérieures est plus fortement affectée par le climat.

Deuxième objectif du programme de recherche

Le deuxième objectif de notre programme de recherche était donc de comparer les variations saisonnières de l'illumination naturelle entre des sujets en bonne santé physique et psychologique et des sujets souffrant de troubles saisonniers de l'humeur (S-DAS). L'intérêt pour les S-DAS est relié au fait que, jusqu'à présent, cette population sous-clinique a été très peu étudiée malgré sa forte prévalence et le fait que les symptômes risquent d'augmenter en sévérité avec l'âge. Ainsi, si des changements saisonniers plus prononcés dans l'exposition des individus à la lumière naturelle sont responsables du déclenchement de la pathologie, il devenait pertinent de tenter d'observer cette différence au stade plus précoce de la maladie. Les résultats des comparaisons saisonnières entre des sujets normaux et des sujets S-DAS sont rapportés dans le deuxième manuscrit de cette thèse et se concentrent surtout sur les mesures d'illumination naturelle (>1000 lux) étant donné l'attention particulière apportée à la lumière vive dans l'élaboration des théories sur l'étiologie du syndrome.

Hypothèse d'une anomalie rétinienne

Même si la thérapie par la lumière est efficace dans le traitement de la dépression saisonnière ceci ne veut pas dire nécessairement qu'un manque de lumière soit la cause directe du syndrome. En fait, certains chercheurs ont émis l'hypothèse qu'il existerait, chez certains individus, une vulnérabilité physiologique à la baisse d'illumination hivernale qui se situerait au niveau de la rétine (Beersma, 1990, Remé

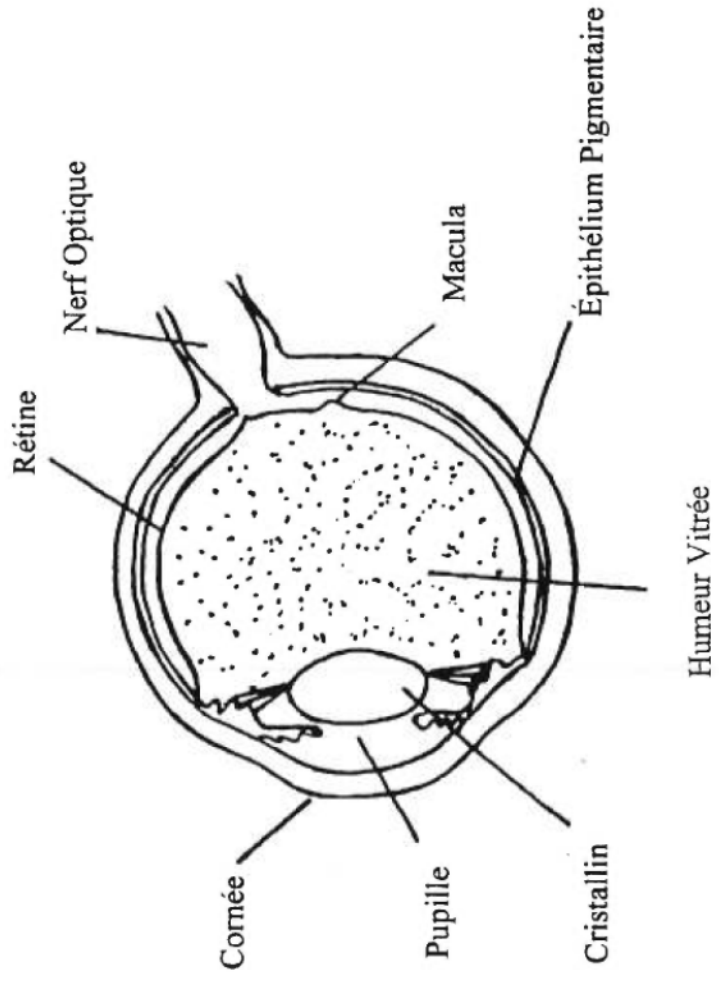
et al. 1990). Cette hypothèse provient du fait que l'effet thérapeutique de la lumière vive semble être médié par les yeux et non la peau (Wehr et al. 1987), et que la rétine est le premier site modulateur du signal lumineux. En effet, la dépression saisonnière pourrait être reliée à une désynchronisation circadienne causée par une hypo-sensibilité de la rétine qui enverrait alors une information insuffisante ou incomplète aux noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Pour mieux comprendre la littérature entourant l'étude des fonctions visuelles, la section suivante présente une brève description de la rétine et de son fonctionnement.

Anatomie de la rétine

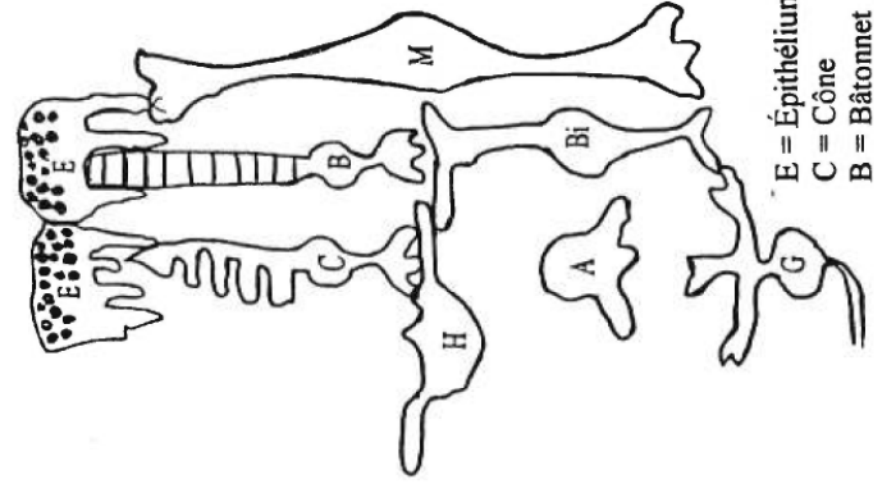
Au niveau de l'oeil, la lumière est tout d'abord concentrée par la pupille et le cristallin, avant de traverser l'humeur aqueuse et vitrée qui remplit la cavité de l'oeil pour ensuite être captée par les cellules photoréceptrices (voir Fig. 2a). L'ouverture de la pupille (plus grande à la noirceur et plus petite à la lumière) contrôle principalement la quantité de lumière qui pénètre dans l'oeil. La transduction et la transmission de l'information lumineuse qui s'ensuit, s'opèrent au niveau de la rétine, laquelle repose à l'arrière de l'oeil juste devant la couche de l'épithélium pigmentaire qui recouvre la partie interne de l'oeil. Les cellules de l'épithélium pigmentaire sont remplies de pigments noirs, appelés mélanines, qui ont pour fonction d'absorber toute lumière qui n'est pas captée par la rétine. Les photorécepteurs sont les premiers éléments neuronaux à capter et traduire le signal lumineux en réponse électrique. Ce signal électrique est ensuite transmis à d'autres éléments neuronaux connectés en

Figure 2.

A) Anatomie de l'oeil



B) Anatomie de la rétine



- E = Épithélium Pigmentaire
- C = Cône
- B = Bâtonnet
- H = Cellule Horizontale
- Bi = Cellule Bipolaire
- A = Cellule Amacrine
- G = Cellule Ganglionnaire
- M = Cellule de Müller

série, soit les cellules bipolaires et ganglionnaires, et en parallèle via les cellules horizontales et amacrines. On retrouve aussi dans la rétine des cellules gliales de support et donc non neuronales appelées cellules de Müller (voir figure 2b). Il est toutefois à noter qu'en raison de la très grande perméabilité des cellules de Müller aux ions potassium (K^+), ces dernières contribuent aussi de façon significative aux potentiels de champs rétiniens engendrés par une stimulation lumineuse (Dowling, 1987).

Dans la rétine humaine, deux types de photorécepteurs ont été identifiés jusqu'à maintenant, soit les cônes et les bâtonnets. Les cônes sont responsables de la vision diurne et chromatique tandis que les bâtonnets sont responsables de la vision nocturne et ne permettent pas de différencier les couleurs. Les cônes sont concentrés dans le centre de la rétine, plus particulièrement dans la macula, ce qui permet une discrimination fine et détaillée. Les bâtonnets par contre sont surtout concentrés en périphérie de la rétine. Leur pouvoir de résolution (acuité) est faible mais leur sensibilité est très élevée (Tessier-Lavigne, 1991).

Sensibilité des photorécepteurs

Le photon est tout d'abord capté par le pigment photosensible qui est localisé dans le segment externe du photorécepteur. Suite à une excitation lumineuse, le pigment photosensible se dégrade partiellement et il faut une certaine période plus ou moins longue pour qu'il se régénère. Pour les cônes, la période de régénération est très

courte. Pour les bâtonnets, une période d'obscurité d'au moins 30 minutes (Hecht, 1937) est nécessaire pour une régénération quasi complète de la rhodopsine, soit l'élément actif du pigment photosensible des bâtonnets. Toutefois, la quantité de pigment photosensible contenue dans le segment externe des bâtonnets dépasse largement celle des cônes ce qui permet aux bâtonnets de capter plus de photons. De plus, les bâtonnets amplifient davantage la lumière que les cônes. Un seul photon suffit pour évoquer une réponse électrique d'un bâtonnet tandis qu'une centaine sont nécessaires pour évoquer une réponse similaire d'un cône (Tessier-Lavigne, 1991). Une autre caractéristique propre à chacun des types de photorécepteur, est la capacité de répondre à différentes longueurs d'ondes. La perception des couleurs provient du degré de réaction de trois type de cônes aux différentes longueurs d'onde lumineuse qui atteignent la rétine. Un premier type de cône réagit mieux à la lumière rouge, un deuxième à la lumière verte et un troisième à la lumière bleue. Jusqu'à présent, un seul type de bâtonnet a été identifié et sa sensibilité maximale se situe dans la région bleu-vert du spectre lumineux (Gouras, 1991).

Dans la rétine, la communication entre les différents éléments anatomiques est tout aussi complexe que celle que l'on retrouve dans le cerveau et demeure peu connue. Toutefois, sur la base des études animales, il semblerait que les neuromodulateurs impliqués dans la modulation de la sensibilité rétinienne soient la mélatonine et la dopamine. La mélatonine rétinienne est apparemment produite au niveau des photorécepteurs et montre un rythme parallèle à celui observé dans la glande pinéale avec une concentration maximale la nuit et minimale le jour (Dubocovich et al. 1985).

Cependant, à la différence de la pinéale, la mélatonine produite dans la rétine n'est pas seulement inhibée par la lumière mais aussi par la production de dopamine par les cellules amacrines (Zalwilska et al. 1994). Cette production de dopamine est elle-même dépendante de la présence de lumière (Iovune, 1984; Brainard et Morgan, 1987; Godley et Wurtman, 1988; Nowak et Zawilska, 1989). Il a été démontré que durant la période de clarté, la libération de dopamine favorisait la transmission de l'influx des cônes. Comme la mélatonine a pour effet de faciliter l'excitation des cellules horizontales par les bâtonnets, l'inhibition de la mélatonine par la dopamine réduit donc l'influx rétinien en provenance des bâtonnets (Iovune et al. 1990; Zawilska et Iovune, 1989; Cahill et Besharse, 1991). De façon réciproque, durant la période de noirceur, la synthèse de mélatonine par les photorécepteurs (Wiechmann et al. 1985) inhibe la libération de dopamine (Dubocovich, 1983; Nowak 1988; Nowak et al. 1992; Boatright et al. 1994) et favorise l'expression optimale de la contribution des bâtonnets à la réponse des cellules horizontales. Les bâtonnets étant surtout utiles pour la vision nocturne ou à faible luminosité et les cônes pour la vision diurne, cette inhibition réciproque dopamine-mélatonine apparaît donc comme un mécanisme d'adaptation qui favoriserait la sensibilité d'un système par rapport à l'autre en fonction du niveau d'illumination. Ces changements qui surviennent au cours de l'adaptation normale à la lumière et à l'obscurité (Witkosky, 1988; Redburn et Mitchell, 1989) semblent aussi être sous le contrôle d'un oscillateur circadien (Tosini et Menaker, 1996) qui, croit-on, serait localisé au niveau des photorécepteurs (Cahill et Besharse, 1995).

En bref, la sensibilité rétinienne peut dépendre de plusieurs facteurs. Au niveau des photorécepteurs, la quantité de lumière transmise par la rétine peut varier en fonction de l'ouverture de la pupille, de la longueur d'onde du stimulus et de l'état d'adaptation rétinienne qui peut être photopique (condition d'adaptation à la lumière) ou scotopique (condition d'adaptation à l'obscurité). La sensibilité de la rétine peut aussi être modulée au niveau post-synaptique des photorécepteurs, en fonction de l'activité des neuromodulateurs mélatoninergiques et/ou dopaminergiques.

Techniques utilisées dans les mesures des fonctions visuelles

Peu d'études se sont attardées au rôle de la rétine dans le syndrome de dépression saisonnière même si celle-ci représente un choix logique, étant donné qu'elle est le premier site modulateur du signal lumineux. Ceci est peut-être dû en partie à la difficulté de mettre au point une technique et un protocole standardisés permettant de mesurer la sensibilité rétinienne de façon adéquate et reproductible. Les techniques habituellement utilisées pour évaluer la fonction rétinienne sont: le seuil d'adaptation à l'obscurité (Dark Adaptation Threshold: DAT), l'électro-oculogramme (EOG) et l'électrorétinogramme (ERG).

Seuil d'adaptation à l'obscurité (DAT)

Le DAT représente une mesure psychophysique, et donc subjective, qui permet de quantifier le seuil de sensibilité à la lumière à la suite d'une adaptation complète à

l'obscurité. Le seuil de sensibilité est habituellement obtenu après 25-30 minutes d'adaptation à la noirceur, soit le temps nécessaire pour la régénération presque complète de la rhodopsine (Spalton et al. 1984).

Electro-oculogramme (EOG)

Nous savons que le potentiel de la partie externe de l'oeil (la cornée) est plus positive par rapport à la partie interne de l'oeil. Ce dipôle résulte d'une différence de potentiel entre la couche interne et externe de la rétine. Cette différence de potentiel varie en fonction de l'état d'adaptation de la rétine: elle augmente pendant l'adaptation à la lumière et diminue pendant l'adaptation à l'obscurité. L'EOG a pour objectif de mesurer la différence de potentiel maximale obtenue à la suite d'une adaptation à la lumière et la différence de potentiel minimale obtenue à la suite d'une adaptation à l'obscurité. Le ratio EOG, aussi appelé le "ratio Arden", représente le rapport entre ces deux mesures de potentiel en condition d'adaptation à la lumière versus adaptation à la noirceur. Seul un ratio faible (i.e. plus petit que 1.8) est considéré comme cliniquement anormal et est un indicateur d'une anomalie de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), site où le potentiel EOG est en grande partie généré (Spalton et al. 1984).

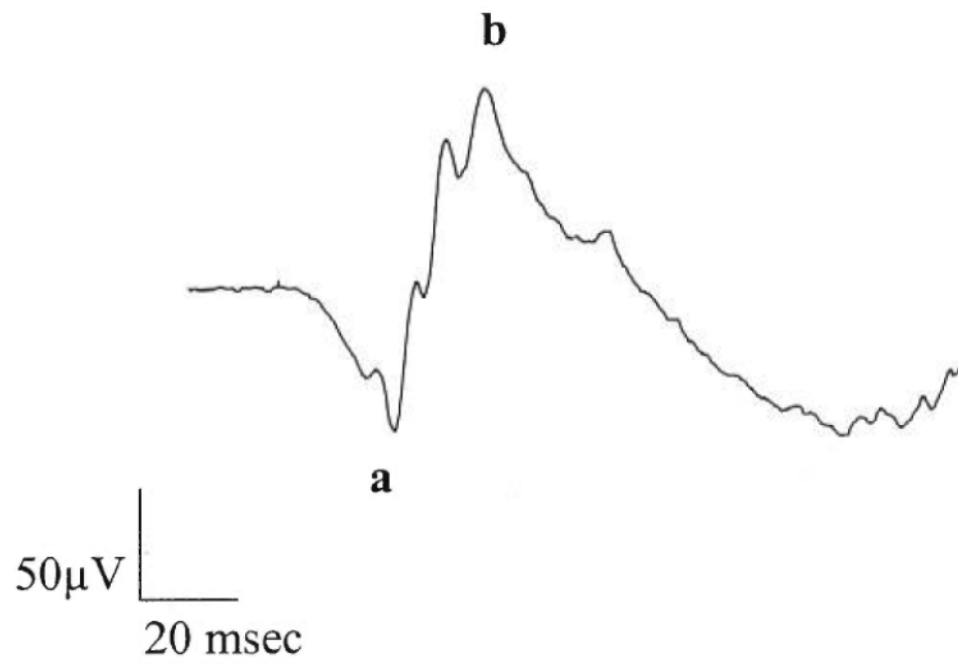
Électrorétinogramme (ERG)

L'ERG est une mesure de la réponse électrique rétinienne évoquée par des stimuli lumineux et enregistrée soit à la suite d'une adaptation à la lumière (réponse photopique) ou à l'obscurité (réponse scotopique). L'ERG se compose habituellement d'une onde biphasique comprenant un creux initial de polarité négative appelé onde-a qui est suivi d'un plus grand pic positif ou onde-b (Spalton, 1984). Un exemple d'ERG scotopique est présenté à la Figure 3. Il est assez bien établi que l'onde-a provient de l'activité des photorécepteurs tandis que l'onde-b est générée dans la couche nucléaire interne (probablement par le complexe cellules bipolaires et de Müller) (Dowling, 1987). En faisant varier l'intensité, la longueur d'onde du stimulus lumineux et le niveau d'adaptation de la rétine, l'ERG permet donc d'étudier spécifiquement l'activité des cônes et/ou des bâtonnets (Berson, 1975).

Évaluation des fonctions rétiniennes dans la dépression saisonnière

Si certains chercheurs ont émis l'hypothèse que la dépression saisonnière pouvait être reliée à une hypo-sensibilité à la lumière (Remé et al. 1990), d'autres ont suggéré l'inverse, soit une hyper-sensibilité à la lumière (Seggie, 1987; Beersma, 1990). Par exemple Lam et al. (1991) ont montré chez des patients DAS qu'en hiver, le rapport EOG de Arden était plus faible par rapport à un groupe contrôle apparié pour l'âge et le sexe. Les auteurs ont interprété ce résultat comme indicatif d'une baisse de sensibilité rétinienne chez les DAS et ont postulé, afin d'expliquer cette diminution, la

Figure 3. Exemple typique d'une réponse ERG scotopic



présence d'une anomalie subtile au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Cette interprétation découle de recherches animales qui ont démontré que durant l'hiver ou en conditions de faible luminosité, il y avait une diminution de la fonction des photorécepteurs. Afin de compenser pour cette réduction, les photorécepteurs s'allongent et la quantité de pigments photosensibles (rhodopsine) augmente afin de maintenir au même niveau le taux d'absorption journalier de photons. Ce phénomène d'adaptation des cellules visuelles, en fonction de la lumière ambiante, a été appelé "photostasie" (Penn et William, 1986). Cependant, les auteurs sont incertains si un tel mécanisme est présent chez l'humain. Si tel était le cas, toutefois, la dépression saisonnière s'expliquerait par une déficience dans l'adaptation de l' EPR durant l'hiver étant donné que c'est l'EPR qui facilite la régénérescence des pigments photosensibles et contrôle l'allongement des photorécepteurs (Bok, 1985).

Une autre étude effectuée chez 16 patients DAS a aussi confirmé cette baisse dans les ratios EOG comparés à ceux de sujets normaux appariés pour l'âge et le sexe (Ozaki et al. 1993). Toutefois, lorsque les mêmes auteurs ont procédé à une évaluation saisonnière avec l'EOG, ils ont constaté que le ratio plus faible observé chez les DAS était en réalité dû à une augmentation en hiver du ratio EOG chez les normaux (Ozaki et al. 1995). Les auteurs ont interprété ce résultat comme une augmentation de la sensibilité rétinienne chez les normaux afin de compenser pour la baisse d'exposition à la lumière en hiver. Par ailleurs, un autre groupe de chercheurs a observé une augmentation de la sensibilité rétinienne avec la technique du DAT chez 10 patients DAS lorsque comparés à 10 sujets contrôles appariés selon l'âge et le sexe

(Oren et al. 1991). Cependant, le même groupe n'a pu répliquer ce résultat avec un nombre plus important (n=25) de sujets (Oren et al. 1993). Encore plus troublante est l'observation de Lam et al. (1992) d'une différence sexuelle chez des patients DAS dans l'amplitude de l'onde-b (plus faible chez les femmes et plus grande chez les hommes DAS) lorsque comparés avec des sujets normaux appariés pour l'âge et le sexe.

Même si les résultats obtenus avec l'EOG demeurent les plus convaincants, ils doivent être interprétés avec beaucoup de prudence. Tel que rapporté par Lam et al. (1991), l'interprétation de ces résultats souffre d'une limite importante puisque les origines de la réponse EOG ne sont pas spécifiques ni complètement élucidées. De plus, même avec des enregistrements répétés chez un même sujet, Seggie et al.(1991) ont montré que la fidélité de la mesure EOG atteint difficilement 0.70 dans le meilleur des cas.

Problématique reliée à une mesure de la sensibilité rétinienne

Ces inconsistances entre les différentes recherches sont sans aucun doute reliées à la non-spécificité des techniques et protocoles utilisés pour évaluer la sensibilité rétinienne. C'est pourquoi, en tenant compte des critiques faites aux techniques et protocoles utilisés par le passé, nous avons élaboré un protocole utilisant l'ERG pour mesurer spécifiquement la sensibilité rétinienne. Étant donné que les bâtonnets sont

les photorécepteurs les plus sensibles à la lumière, nous avons élaboré notre protocole de façon à mesurer spécifiquement la sensibilité de ce système.

Le choix de l'ERG pour mesurer la sensibilité rétinienne revient en grande partie aux différentes interprétations que l'on peut tirer suivant les différentes variantes dans le protocole. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, il est possible selon l'état d'adaptation de la rétine, de la longueur d'onde ou de l'intensité du stimulus de susciter des réponses provenant spécifiquement des cônes ou des bâtonnets.

Toutefois avec l'ERG, il est techniquement difficile de définir la sensibilité rétinienne à l'aide d'un seuil absolu comme c'est le cas avec la technique du DAT. Ceci découle du fait que le seuil psychophysique de perception visuelle pour un stimulus est bien en-deçà de ce qu'il est techniquement possible de mesurer avec l'ERG. Par exemple, un sujet peut rapporter la perception d'un stimulus de très faible intensité même si aucune réponse ERG n'est mesurée. Ceci est en partie dû au fait que l'ERG, est une réponse électrique en provenance de la rétine qui est captée au niveau de la cornée et décroît donc en amplitude lors de son voyage à travers la rétine et l'humeur aqueuse de l'oeil. Cependant, au lieu d'utiliser un seuil absolu comme mesure de la sensibilité rétinienne, il est possible d'utiliser un seuil relatif à partir d'un point de référence sur une courbe d'intensité-réponse.

La courbe d'intensité-réponse s'établit comme suit (voir Figure 4): en condition d'adaptation à l'obscurité, l'amplitude de l'onde-b telle que mesurée à partir du niveau

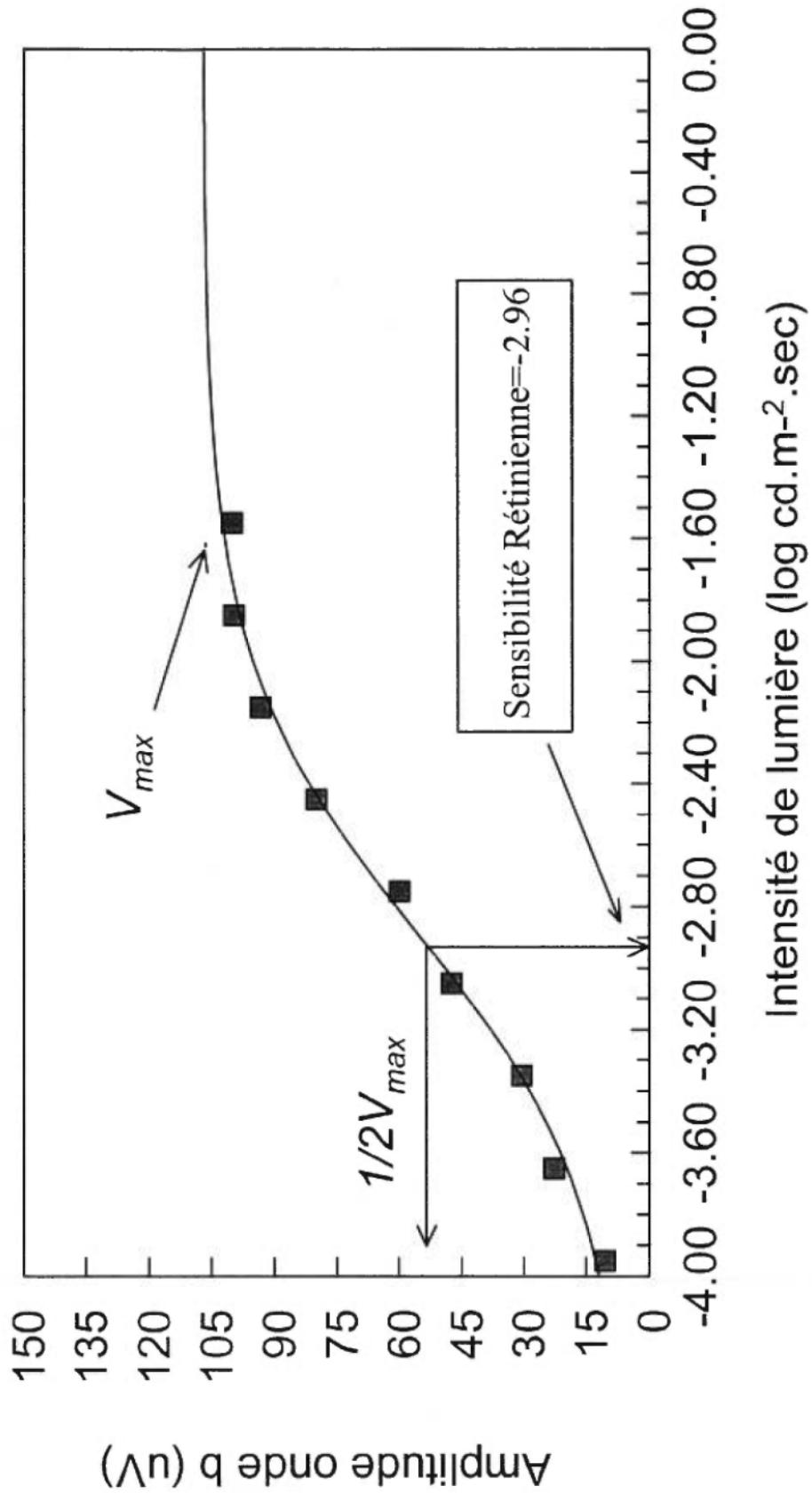
de base, augmente en fonction de l'intensité, tout d'abord de façon linéaire avant d'atteindre un point de saturation. Ce point de saturation qui, croit-on, correspond à la réponse maximale des bâtonnets, est appelé le V_{max} . La sensibilité rétinienne, exprimée par le symbole K , est définie comme l'intensité nécessaire pour obtenir une onde-b dont l'amplitude est 50% de celle observée au V_{max} . Ainsi, plus l'intensité nécessaire pour atteindre le K est faible plus la rétine est sensible. La sensibilité rétinienne s'exprime donc à l'aide d'une intensité lumineuse qui est dépendante d'un point de référence relatif, sur la courbe d'intensité-réponse.

Troisième objectif du programme de recherche

Reproductibilité des mesures de sensibilité rétinienne

Les électrodes habituellement utilisées pour l'ERG ne permettent pas des enregistrements de longue durée puisqu'elles sont incluses à l'intérieur d'un verre de contact rigide. Puisque la durée d'enregistrement nécessaire pour produire une courbe d'intensité-réponse risquait d'engendrer des problèmes d'abrasion de la cornée, nous avons donc fait appel à une électrode cornéenne de type non verre de contact, appelée DTL. Cependant, pour pouvoir utiliser ce type d'électrode non-standardisée il nous incombait de procéder à une évaluation de la reproductibilité des ondes ERG et des paramètres servant à l'évaluation de la sensibilité rétinienne. Pour ce faire, des courbes d'intensité-réponse ont donc été recueillies lors de deux sessions d'enregistrement espacées par un intervalle de une à deux semaines chez des sujets

Figure 4. Exemple typique d'une courbe intensité-réponse



qualifiés de normaux sur la base d'un examen ophtalmologique complet. Les résultats de cette étude sont présentés dans le troisième article de cette thèse.

Quatrième objectif du programme de recherche

Évaluation saisonnière de la sensibilité rétinienne chez les normaux et les S-DAS

Suivant la démonstration de la validité de notre protocole de mesure de la sensibilité rétinienne, il devenait intéressant de procéder à des mesures de sensibilité rétinienne chez des sujets avec et sans troubles saisonniers de l'humeur. Notre objectif dans un premier temps était d'évaluer l'existence d'une variation saisonnière dans la sensibilité rétinienne chez les normaux se traduisant par une augmentation de la sensibilité en hiver pour compenser un manque de lumière naturelle. Dans un deuxième temps, nous voulions vérifier chez les S-DAS l'hypothèse d'une anomalie rétinienne représentant un trait chez ces individus, et qui se traduirait par une sensibilité plus faible à la lumière que les sujets normaux, les rendant ainsi plus vulnérables aux changements saisonniers d'illumination. Afin de vérifier ces hypothèses saisonnières, les mesures de sensibilité rétinienne ont donc été obtenues une fois en été et une fois en hiver pour les deux groupes. Les résultats de cette dernière étude sont présentés dans le quatrième article de cette thèse.

CHAPITRE I

**SEASONAL AND DIURNAL PATTERNS OF HUMAN ILLUMINATION
UNDER NATURAL CONDITIONS**

Marc Hébert^{1,3}, Marie Dumont^{1,2,3} and Jean Paquet¹

¹Laboratoire de chronobiologie, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal,

²Département de psychiatrie and ³Centre de recherche en sciences neurologiques,

Faculté de médecine, Université de Montréal, Québec, Canada

Supported by a grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (M.D.) and by a fellowship from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (M.H.)

Running Title: Seasonal Pattern of Human Illumination

Chronobiology International 15(1): 59-70, 1998.

Correspondence address:

Marie Dumont, Ph.D.
Chronobiologie/sommeil
Hôpital du Sacré-Coeur
5400, boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec)
Canada H4J 1C5

tel: (514) 338-2222, ext. 2246
fax: (514) 338-2531
email: dumomari@crhsc.umontreal.ca

These results were presented in part at the Fifth Meeting of the Society for Research on Biological Rhythms, Jacksonville (FL, USA), May 1996.

ABSTRACT

Little is known about the natural pattern of seasonal and diurnal illumination to which normal people are exposed, especially in northern latitudes. In this study, ambient illumination of normal volunteers living at a latitude of 45°31' N was recorded with ambulatory photosensors worn for 5 to 6 days in winter and summer. Results from 12 normal subjects (6 men; 6 women) aged 18 to 35 years were included in the analyses. The mean daily duration of time awake was similar in both seasons: 14.6 h in the summer and 14.9 h in the winter. However, the phase of the sleep-wake cycle was advanced in the summer compared to the winter, as shown by an earlier averaged waketime and bedtime in the summer. Illumination recorded by the ambulatory monitor between waketime and bedtime was categorized according to four ranges of light intensities: very dim (< 1 lux), dim (1-100 lux), moderate (100-1000 lux) and bright (> 1000 lux) illumination. There was no seasonal difference for the time spent in illumination lower than 1000 lux, but the duration of daily exposure to bright light averaged 2.6 h in the summer compared to only 0.4 h in the winter ($p=0.0004$). To evaluate the diurnal distribution of ambient illumination, time spent awake was divided into four time intervals: morning (waketime to 12:00), afternoon (12:00 to 16:00), early evening (16:00 to 20:00) and late evening (20:00 to bedtime). Except for late evening, the time spent in bright illumination was significantly longer during the summer for all time intervals, but the relative distribution of bright light throughout the day was the same in both seasons. The subjects spent more than 50% of their time awake in illumination dimmer than 100 lux, even in the summer. More naturalistic studies are needed to determine whether very short exposure to bright light or longer exposure to light of moderate intensity (100-1000 lux) are sufficient to maintain circadian entrainment and euthymia in normal young subjects.

Key Words: light, light exposure, light intensity, seasonal variations, diurnal variations, human.

INTRODUCTION

Presently, there is no consensus on the intensity and duration of light exposure necessary for the entrainment of circadian rhythms in normal human subjects. It is now well accepted that the light-dark cycle is the principal synchronizer of the circadian pacemaker in most mammals including humans (1,2). Since Lewy and colleagues (3) demonstrated that only bright light (1500-2500 lux) can maximally suppress human melatonin secretion, many studies have confirmed that bright light is an effective circadian synchronizer in humans when used for a certain duration and at specific circadian times (4-9). Conversely, it has been assumed that ordinary indoor illumination (rarely brighter than 500 lux) does not have significant synchronizing effects on human circadian rhythms (6,10,11). However, more recent studies have demonstrated that ordinary room light can significantly suppress melatonin secretion when administered in the evening (12), and that timed exposure to artificial light of moderate intensity (180 lux) can phase shift the human circadian pacemaker and thus maintain synchronization at least in controlled laboratory conditions (13).

In addition to its role in circadian synchronization, light exposure has been involved in the maintenance of optimal mental health. The high incidence of seasonal affective disorder (SAD) during the winter and the fact that the prevalence increases with latitude (14) suggest that environmental illumination could be a factor in the etiology of this syndrome. In fact, many clinicians have shown that in a majority of SAD patients a daily 2-hour exposure to bright light (~2,500 lux) was necessary and sufficient for the maintenance of euthymia in the winter (15). While the

physiological and psychological effects of light exposure are being progressively unraveled under laboratory conditions, the question remains as to how much illumination, bright or dim, is necessary for mental and physical health under natural conditions.

Little is known about the natural pattern of illumination to which normal people are exposed on a daily basis, especially during the winter in northern latitudes. Until now, most studies using ambulatory photosensors to measure ambient illumination objectively have been conducted in San Diego, California (latitude 32°43'N), and have focused only on bright light exposure. These studies have shown that even in the summer in San Diego, normal subjects are exposed to bright light (>1000 lux) for very brief durations dispersed throughout the day, totaling less than 1.5 h per day (16-18). One study evaluated the seasonal changes in light exposure at different intensities in Rochester, Minnesota (latitude 44°1'N), in addition to San Diego (19). In both cities, the authors observed significant seasonal variations in the duration of illumination below and above 1000 lux. They also observed that the seasonal variation in outdoor exposure was far more pronounced in Rochester than in San Diego, confirming the common knowledge that geographic location strongly influences light exposure. However, in that study the diurnal distribution of bright light exposure was not specified. This parameter is of interest since the timing of bright light exposure is a crucial factor in circadian synchronization (2) and could be instrumental in optimizing the efficacy of phototherapy in SAD patients(20).

In the present study, ambulatory photosensors were used to describe the diurnal distribution during both summer and winter of dim (1-100 lux), moderate (100-1000 lux) and bright (>1000 lux) illumination in normal volunteers living at a northern latitude.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

For the study, 16 subjects (8 men and 8 women, 19-31 years old), were recruited in Montreal, Canada (latitude 45°31'N). Volunteers reporting the use of drugs or medications (except hormonal contraceptives) were excluded from the study, as were those reporting transmeridian travel or night-shift work in the past three months. All subjects were non-smokers and were in good physical and psychological health, as assessed with a detailed health questionnaire and the short form of the Beck Depression Inventory (21). They all reported a regular sleep schedule without sleep problems. Subjects signed an informed consent form approved by the institutional ethical committee and were paid for their participation.

Illumination recording

Each subject was evaluated twice, once in the summer (June 1st - September 1st) and once in the winter (December 1st - March 1st), with an interval of six months between the two evaluations. The research was conducted over a three-year period (1993-1996).

Illumination was recorded with an Actillum monitor (Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, NY). The Actillum is a wrist monitor with a built-in photosensor transducer that measures photopic illumination. A clip-on remote photosensor can also be connected to the wrist monitor by a cable. The photosensors contain a glass filter with spectral transmittance between photopic and scotopic response curves of the human eye. The transducer response varies in log-linear manner with illuminance and has a range of about 0.1 to 100,000 lux. Light data were sampled every second and the maximum value was stored every minute by the monitor. In addition to light recording, the Actillum monitor contains an accelerometer which records wrist activity. During the recording period, the 10 sec of maximum wrist activity was also sampled and stored every two minutes by the monitor. The data were then downloaded on a personal computer (PC) at the end of the week of recording.

During the week of ambulatory recording, the subjects were instructed to wear the Actillum monitor from awakening to bedtime, to maintain their normal activities and to avoid unusual bedtimes and waketimes. During the time awake, the wrist photosensor was placed on the non-dominant wrist and the remote photosensor was attached to the lapel. Subjects were allowed to take off the monitor for showers and sports activities. While the subjects were in bed, the monitor was placed close to the subject, but not under a direct source of light (e.g., a desk lamp). Subjects were also instructed to keep a sleep diary in which they recorded waketimes, bedtimes, hours when they went outdoors and times when they took off the monitor.

Treatment of illumination data

Two different Actillum monitors were used in this study. At different times during the three-year experiment, light-intensity readings of artificial light sources were compared between the two monitors. For light intensities ranging from 1000 to 5000 lux, there was a 30% difference in the readings from the two monitors; below 1000 lux, the difference was about 20%. These differences remained stable throughout the experiment. They were the same for both the remote and the wrist sensors, and compensation was made in the analyses by adjusting the thresholds for 100 and 1000 lux to make the two monitors equivalent. For both Actillumes, readings from the remote photosensors were about 10% lower than those from the wrist photosensor. No correction was made for this discrepancy that since only the highest reading of the two sensors was used in the analyses. Due to a technical problem with the remote photosensor, two subjects were excluded from the analyses and half of the remaining subjects wore only the wrist photosensor in at least one of the seasons.

Only light recordings obtained during the time awake were included in the analyses. Both illumination and activity recordings were used to identify daily waking episodes. The beginning of the waking episode was estimated by the start of the activity or by a sudden increase in illumination, depending on which appeared first. The end of illumination data (< 1 lux) was used to determine the end of the waking episode.

Since illumination readings below 1 lux could be artifacts due to the covering of the photosensor by clothes or to the position of the wrist, only complete recording

days when the total number of minutes below 1 lux was less than an hour were kept for the analyses. Data below 1 lux were observed mostly in the evening and were kept only when they were related to subjects' comments such as being in a car at night or watching TV in dim light. Five days of recording were used for each seasonal evaluation of each subject, except for two recordings of only four days' duration in the winter. A total of 56 days were used to characterize winter illumination and 58 days to characterize summer illumination.

Statistical Analyses

A large variability in the intensity of illumination was observed from day to day in each subject as well as between subjects, making average lux meaningless. Consequently, average duration of illumination at different ranges of intensities was used to characterize the pattern of light exposure in the two seasons. Chosen ranges of light intensity were dim light (1-100 lux), moderate light (100-1000 lux), and bright light (above 1000 lux). Illumination data below 1 lux, which correspond to artifacts or very dim illumination, were also analysed separately. To compare the diurnal distribution of illumination between the two seasons, each day was divided into four time intervals: morning (from estimated waketime to noon), afternoon (from noon to 16:00 h), early-evening (from 16:00 h to 20:00 h) and late-evening (from 20:00 h to estimated bedtime). For each subject, all the calculations were first completed for each day and subsequently averaged over the 4 or 5 days of recording.

Paired t-tests were used to compare the mean number of minutes of illumination at each intensity range between summer and winter. Significance levels were set at 0.01

(Bonferroni correction). Analysis of variance (ANOVAs) with season and time interval as repeated factors were used to compare the seasonal variations of light exposure across the day, one for moderate and one for bright light exposure. The late evening time interval was not included in the ANOVA on bright light exposure because of the rare occurrence of light intensity higher than 1000 lux after 20:00 in both seasons. All significance levels for repeated measures with more than two levels were adjusted with the Greenhouse-Geiser correction for sphericity, but the original degrees of freedom are reported. Significant effects were followed by post-hoc analyses (Tukey tests).

RESULTS

In addition to the 2 subjects excluded due to technical difficulties, 2 other subjects had to be excluded because they changed from a day to an evening work schedule between the two recordings. Thus, 12 subjects (6 men, 6 women) were included in the final analyses. Occupations varied among subjects. In both seasons, 3 subjects were unemployed, 3 were working full time, and 1 was a graduate student. The other 5 subjects were undergraduate students with a summer job. Also, 9 subjects had their first evaluation in the winter and 3 in the summer.

Waketime, as estimated with the Actillum, was significantly earlier in the summer than in the winter (mean \pm SD: 08:21 \pm 68 min in the summer, 09:04 \pm 86 min in the winter; $p= 0.03$), as was the estimated bedtime (23:15 \pm 48 min in the summer and 23:43 \pm 57 min in the winter; $p= 0.05$). However, there was only a 15-min difference in the total duration of daily light exposure (waketime to bedtime)

between the two seasons: 14 h 53 min (± 71 min) in the summer and 14 h 38 min (± 91 min) in the winter. The mean number of minutes spent at different light-intensity ranges in both seasons are shown in Table 1. The only significant seasonal difference was for the duration of illumination exceeding 1000 lux, which was about 6 times longer in the summer than in the winter. In Fig. 1, these durations are expressed in percentages of time awake. The mean duration of the recordings lower than 1 lux, which could be related to artefacts, was about 30 min and was similar in both seasons.

Insert Table 1 about here

Insert Fig. 1 about here

The number of minutes in moderate (100-1000 lux) and bright (> 1000 lux) illumination was examined to determine its distribution across the day. Results for moderate illumination are illustrated in Fig. 2. The 2x4 ANOVA (Season x Time Interval) revealed a significant effect of the time interval with $F(3,33)= 13.72$, $p= 0.0001$, but no season-by-time-interval interaction $F(3,33)= 2.18$, n.s. Post-hoc Tukey tests identified significant differences ($p < 0.05$) between late-evening (20:00 to bedtime) and the other three time intervals and between early evening (16:00 to 20:00) and the afternoon (12:00 to 16:00). As expected from results shown in Table 1, the Season factor was not statistically significant.

Insert Fig. 2 about here

Results for bright illumination are illustrated in Fig. 3. The 2x3 ANOVA (Season x Time interval) essentially showed an important seasonal effect, with $F(2,22)=3.14$, $p=0.0003$, with more bright light exposure during the summer for all three time intervals. The time interval factor was not statistically significant, and there was no season-by-time-interval interaction. As expected, there was almost no indication of bright light illumination after 20:00 in any of the two seasons' recordings.

Insert Fig. 3 about here

Figure 4 represents graphically the median of light intensities for the 12 subjects recorded every minute between 06:00 and midnight, during both summer and winter. The natural photoperiods for both seasons are also indicated to illustrate the relationship between the photoperiod and the morning and evening illumination.

Insert Fig. 4 about here

DISCUSSION

In this study, the most drastic difference in illumination between the two seasons was observed for light above 1000 lux which represents outdoor light exposure. Specifically, a sixfold increase in daily duration of bright light exposure (>1000 lux) was observed in the summer (2 h 37 min) compared to the winter (26 minutes). Bright light exposure was found to be dispersed throughout the day, and the relative daily distribution was the same in both seasons. Exposure to moderate (100-1000 lux) or dim (1-100 lux) light was similar in summer and winter. Duration of time awake was maintained across the seasons, but a significant advance in both waketime and bedtime was observed in the summer when compared to the winter.

For bright light exposure, our data support the study of Cole et al. (19) conducted at a similar latitude. As in our study, their median subject received a daily average of 23 minutes of bright light exposure in the winter compared to 2 h 23 minutes in the summer; unlike our study, they found a seasonal difference in the pattern of indoor light exposure. However, the results from the two studies are not directly comparable: first, we analysed illumination only during the waking episode as opposed to the entire 24h period; second, we used exclusive ranges of illumination to measure indoor light exposure (0.1-1 lux, 1-100 lux, 100-1000 lux) instead of inclusive thresholds (>1 lux, >10 lux, >100 lux). In our study, the 15% decrease of bright light exposure found in the winter was compensated by an increase of indoor illumination distributed as follow: 5% of light between 100 and 1000 lux, 9% of light

between 1 and 100 lux, and 1% of light between 0.1 and 1 lux. The seasonal differences for each of these ranges of light intensity were not statistically significant.

The subjects of our study were younger (18-31 years old) than those recorded by Cole et al. (22-57 yrs old). Nevertheless, the similarity of the results supports their observation that age is not a major factor for bright light exposure, at least between 18 and 57 years of age. Furthermore, an earlier study in San Diego (22) did not find any significant difference in bright light exposure between healthy older adults and younger subjects. It remains possible, however, that seasonal variations can be more pronounced in older subjects living at a northern latitude where the winters are colder. Thus, the present data, along with those reported by Cole et al. (19) for the Rochester population, may represent typical durations of bright light exposure in healthy adult urban dwellers living at a latitude of 44-45°N.

It should be mentioned that a large variability in light exposure was observed from day to day in the same subject, and there was also a large variability among subjects. For this reason, the illumination was split into large ranges of light intensity rather than into small ones that would have been meaningless. It is also known that the light intensity reaching the retina may vary drastically, depending on the direction of the gaze and on the size of the pupil (23). Therefore, the results reported here represent only estimates of the illumination received by the subjects and may not be representative of the true light exposure, especially when the subjects were wearing sunglasses, reading a book, and so on. Information derived from the monitor recordings was useful mostly to identify times when the subjects were exposed to

different levels of light intensity (e.g., indoor versus outdoor illumination) rather than when they were exposed to specific absolute light intensities.

At a latitude of 45°N, there are large seasonal variations in the photoperiod and in the weather. Both factors may have had an influence on bright light exposure in our subjects. Since bright light exposure is essentially composed of outdoor sunlight, the photoperiod limits bright light availability in the morning and in the evening. From Fig. 4, it is clear that the seasonal change in the photoperiod was associated with the earlier appearance of morning ambient light in the summer. There was also a noticeable decrease in median light intensity in both seasons when the natural source of illumination was no longer available, (around 20:00 in the summer and around 16:00 in the winter). The shortening of the photoperiod in the winter may have affected mostly the subjects commuting in early morning or in late afternoon, but this cannot explain the significant seasonal difference in bright light exposure between 12:00 and 16:00 when sunlight was equally available in both seasons. This suggests that the seasonal change in the weather was another environmental factor affecting subjects' behavior and consequently bright light exposure. Average outdoor temperatures in Montreal vary from +19.4°C in the summer to -8.6°C in the winter, when cold weather is likely to affect subjects' choices of outdoor activities.

Analyses per time intervals showed that the relative distribution of bright light exposure throughout the day was similar in both seasons. In addition, these analyses showed that bright light exposure was not concentrated at a specific time of day, but was equally distributed across all times, when bright light was available (from waketime to 16:00 in the winter and from waketime to 20:00 in the summer). If

bright light exposure was necessary for circadian entrainment and for the maintenance of euthymia, the present data suggest that a very short duration of bright light exposure is sufficient. The subjects who participated in this study did not have sleep or mood disorders and appeared to be happy and healthy with less than 30 min of bright light per day in the winter. Moreover, if morning bright light is of primary importance for circadian entrainment, as well as for euthymia, then our subjects seemed to be well adapted to a regimen of about 10 minutes of morning bright light on average in the winter. This contrasts with laboratory experiments, which showed that bright light administered after the habitual waketime produce little or no phase advances, even when given at very high intensities (5,000 to 10,000 lux) for 3 to 5 consecutive hours (24,25). However, this may not apply to natural conditions, for which short and irregular exposures to bright light occur for many weeks rather than for the 1 to 3 days used in the laboratory. This pattern might be sufficient to maintain synchrony with the 24h environmental cycle, particularly if, as previously suggested, the endogenous circadian period is very close to 24h (26,27) and only small phase shifts are required. In that perspective, it is possible that the small but significant delay of waketime and bedtime in the winter reflects a delay of the circadian pacemaker due to the four-fold decrease of morning bright light exposure compared to the summer (see Fig. 3).

Our subjects passed about a third of their time awake in illumination of moderate intensity (100-1000 lux). This proportion was the same in both seasons and showed the same daily distribution in the summer and winter. It is possible that this range of light intensity has more physiological effects than previously thought and can be

adequate for circadian entrainment. Wehr and colleagues (28) have shown that artificial lighting may counteract the effect of seasonal changes in the photoperiod in normal men. In addition, previous studies have indicated that light-dark cycles using artificial light of moderate intensity are "nearly ineffective" as synchronizers, but gain effectiveness when supplemented with other kinds of zeitgebers (11). In natural conditions, behavioral synchronizers such as rest-activity, sleep-wake and social interaction cycles, which do not have significant phase-shifting properties in the laboratory (29), might gain strength when combined with a light-dark cycle of moderate intensity. This combination may be sufficient to maintain normal circadian entrainment.

In summary, these results stress the fact that normal young subjects spend more than 50% of their time awake in an illumination below 100 lux, even in the summer, and that only a small percentage of the day is spent at light intensity above 1000 lux, especially in the winter. More naturalistic studies are needed to understand the effects of light-dark cycles of different intensities when repeated over long periods of time in combination with other zeitgebers.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to Dr. Antonio Zadra for his help with the manuscript. This research was supported by a grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (M.D.) and by a fellowship from the Fonds de la recherche en santé du Québec (M.H.).

REFERENCES

1. Rusak B. Neural mechanisms for entrainment and generation of mammalian circadian rhythms. *Federation Proceedings* 1979; 38:2589-2595.
2. Czeisler CA. The effect of light on the human circadian pacemaker. In: Chadwick DJ, Ackrill K, eds. *Circadian clocks and their adjustment*. New York: John Wiley and Sons, 1995: 254-302.
3. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210:1267-1269.
4. Honma K, Honma S. A human phase response curve for bright light pulses. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988; 42:167-168.
5. Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, Ronda JM. Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 1989; 244:1328-1333.
6. Wever RA. Light effects on human circadian rhythms: A review of recent Andechs experiments. *J Biol Rhythms* 1989; 4(2):161-185.

7. Minors DS, Waterhouse JM, Wirz-Justice A. A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett* 1991; 133:36-40.
8. Dawson D, Lack L, Morris M. Phase resetting of the human circadian pacemaker with use of a single pulse of bright light. *Chronobiol Int* 1993; 10:94-102.
9. Van Cauter E, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, Leproult R, Ofek G, L'Hermite-Balériaux M, Refetoff S, Turek FW, Van Reeth O. Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers. *Am J Physiol* 1994; 266:E953-E963.
10. Winget CM, Lyman J, Beljan JR. The effect of low light intensity on the maintenance of circadian synchrony in human subjects. In: Holmquist R, ed. *Life Sciences and Space Research*. New York: Pergamon Press, 1977: 233-237.
11. Wever RA. Use of light to treat jet lag: differential effects of normal and bright artificial light on human circadian rhythms. *Ann NY Acad Sci* 1985; 453:282-304.

12. Trinder J, Armstrong SM, O'Brien C, Luke D, Martin MJ. Inhibition of melatonin secretion onset by low levels of illumination. *J Sleep Res* 1996; 5:77-82.
13. Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 1996; 379:540-542.
14. Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, Hamovit JR, Docherty JP, Welch B, Rosenthal NE. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* 1990; 31:131-144.
15. 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.
16. Okudaira N, Kripke DF, Webster JB. Naturalistic studies of human light exposure. *Am J Physiol* 1983; 245:R613-R615.
17. Savides TJ, Messin S, Senger C, Kripke DF. Natural light exposure of young adults. *Physiol Behav* 1986; 38:571-574.
18. Espiritu RC, Kripke DF, Ancoli-Israel S, Mowen MA, Mason WJ, Fell RL, Klauber MR, Kaplan OJ. Low illumination experienced by San Diego adults:

- association with atypical depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 1994; 35:403-407.
19. Cole RJ, Kripke DF, Wisbey J, Mason WJ, Gruen W, Hauri PJ, Juarez S. Seasonal variation in human illumination exposure at two different latitudes. *J Biol Rhythms* 1995; 10:324-334.
 20. 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.
 21. Beck AT, Beck RW. Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgrad Med* 1972; 52:81-85.
 22. Campbell SS, Kripke DF, Gillin JC, Hrubovcak JC. Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiol Behav* 1988; 42:141-144.
 23. Brainard GC, Gaddy JR, Barker FM, Hanifin JP, Rollag MD. Mechanisms in the eye that mediate the biological and therapeutic effects of light in humans. In: Wetterberg L, ed. *Light and biological rhythms in man*. Oxford: Pergamon Press, 1993: 29-53.

24. Carrier J, Dumont M. Sleep propensity and sleep architecture after bright light exposure at three different times of day. *J Sleep Res* 1995; 4:202-211.
25. Dijk DJ, Boulos Z, Eastman CI, Lewy AJ, Campbell SS, Terman M. Light treatment for sleep disorders: consensus report. II. Basic properties of circadian physiology and sleep regulation. *J Biol Rhythms* 1995; 10:113-125.
26. Campbell SS, Dawson D, Zulley J. When the human circadian system is caught napping: evidence for endogenous rhythms close to 24 hours. *Sleep* 1993; 16:638-640.
27. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Dijk DJ, Rimmer DW, Ronda JM, Allan JS, Emens JS, Kronauer RE. Reassessment of the intrinsic period (τ) of the human circadian pacemaker in young and older subjects. *Sleep Res* 1995; 24A:505.
28. Wehr TA, Giesen HA, Moul DE, Turner EH, Schwartz PJ. Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting. *Am J Physiol* 1995; 269:R173-R178.

29. Duffy JF, Kronauer RF, Czeisler CA. Phase-shifting human circadian rhythms: influence of sleep timing, social contact and light exposure. *J Physiol* 1996; 495:289-297.

Table 1. Mean (and SD) Number of Minutes of Illumination Recorded at the Four Intensity Ranges, between Waketime and Bedtime in the Two Seasons

Light-Intensity Ranges	Summer (n=12)	Winter (n=12)	p (paired t-test)
0.1 to 1 lux	26.16 (27.08)	32.01 (13.36)	n.s.
1 to 100 lux	466.58 (187.72)	536.92 (96.40)	n.s.
100 to 1000 lux	242.77 (91.26)	283.11 (133.49)	n.s.
Above 1000 lux	157.42 (75.41)	25.98 (20.99)	0.0004
Total *	892.92 (71.04)	878.00 (91.36)	n.s.

* The mean duration of total light intensity is the same measure as the mean duration of the waking episode.

FIGURE CAPTIONS

Figure 1.

Mean percentage of the time awake passed at four different light intensity ranges in the winter and in the summer.

Figure 2.

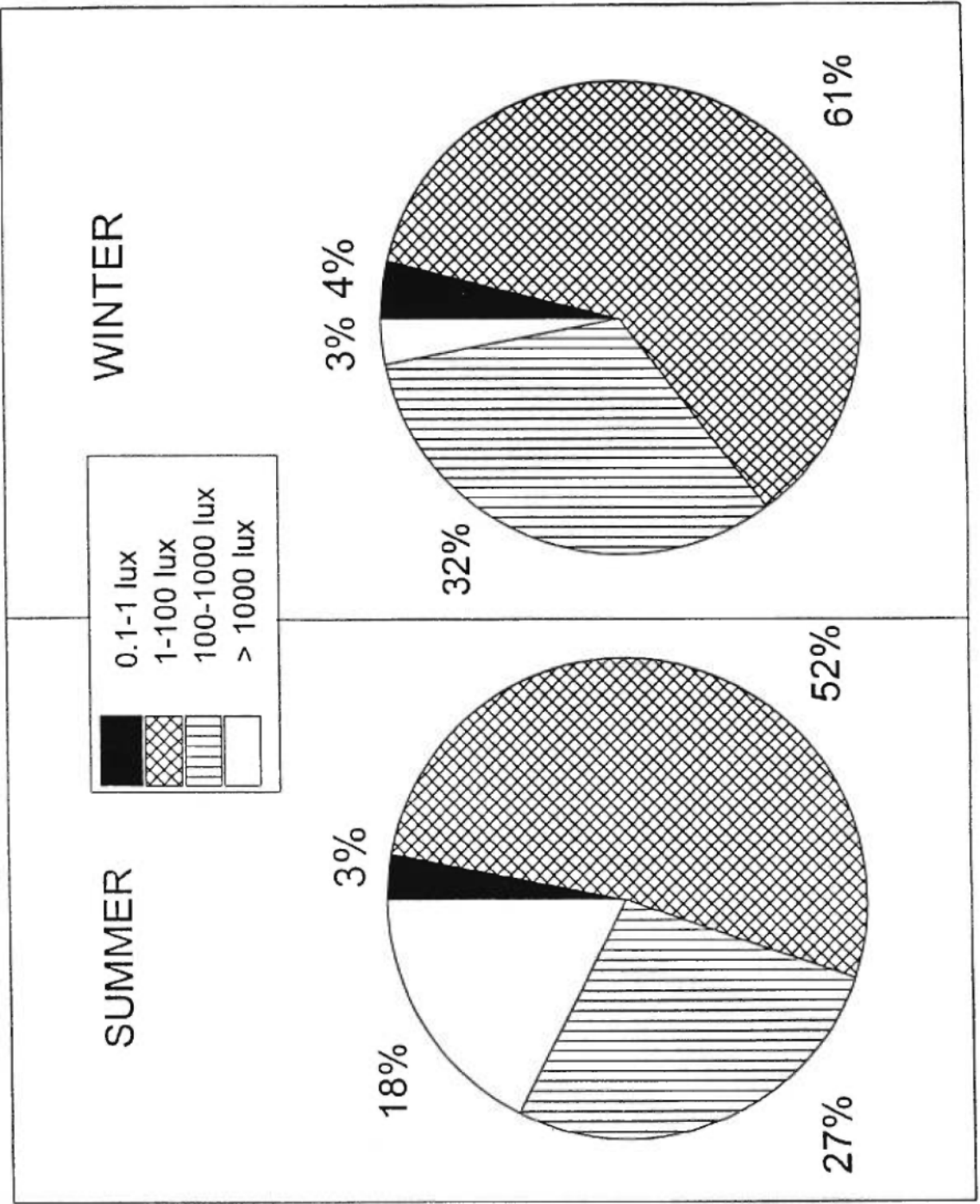
Mean duration (\pm SD) of time spent in illumination between 100 and 1000 lux at different time intervals during the day in the summer and in the winter (WT= estimated waketime; BT= estimated bedtime).

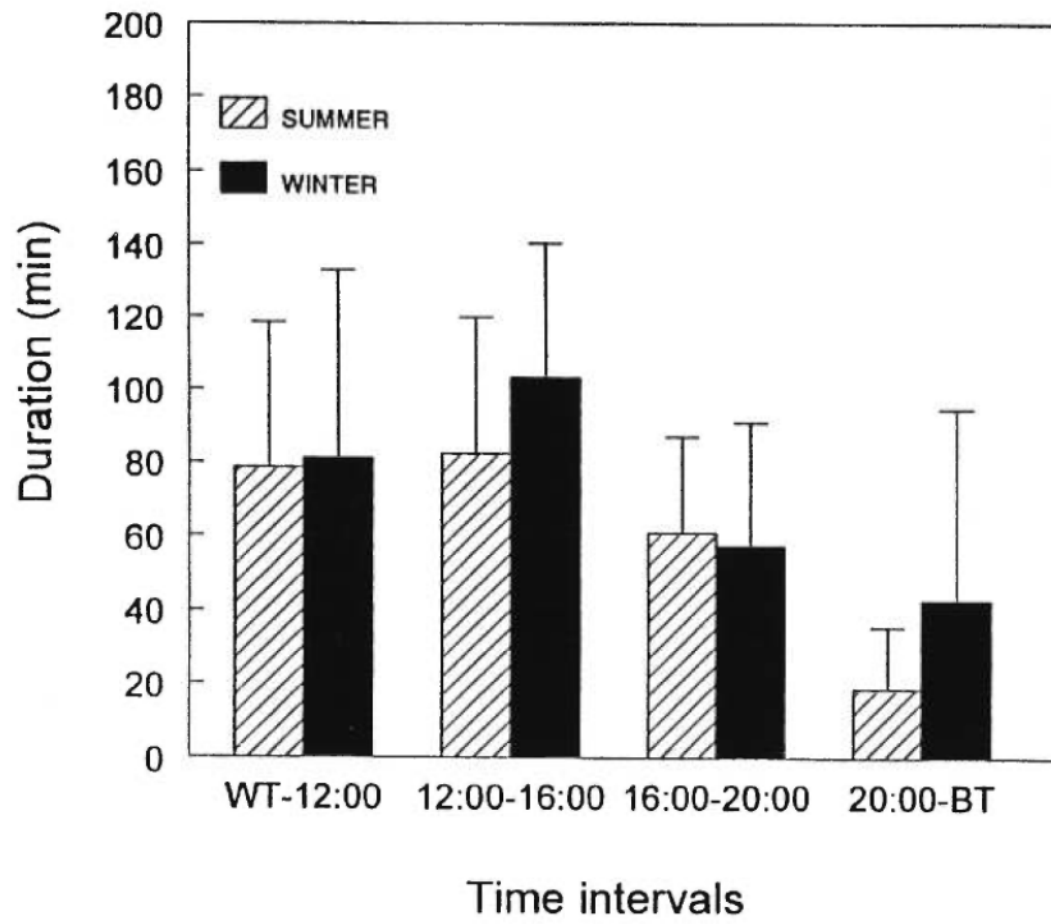
Figure 3.

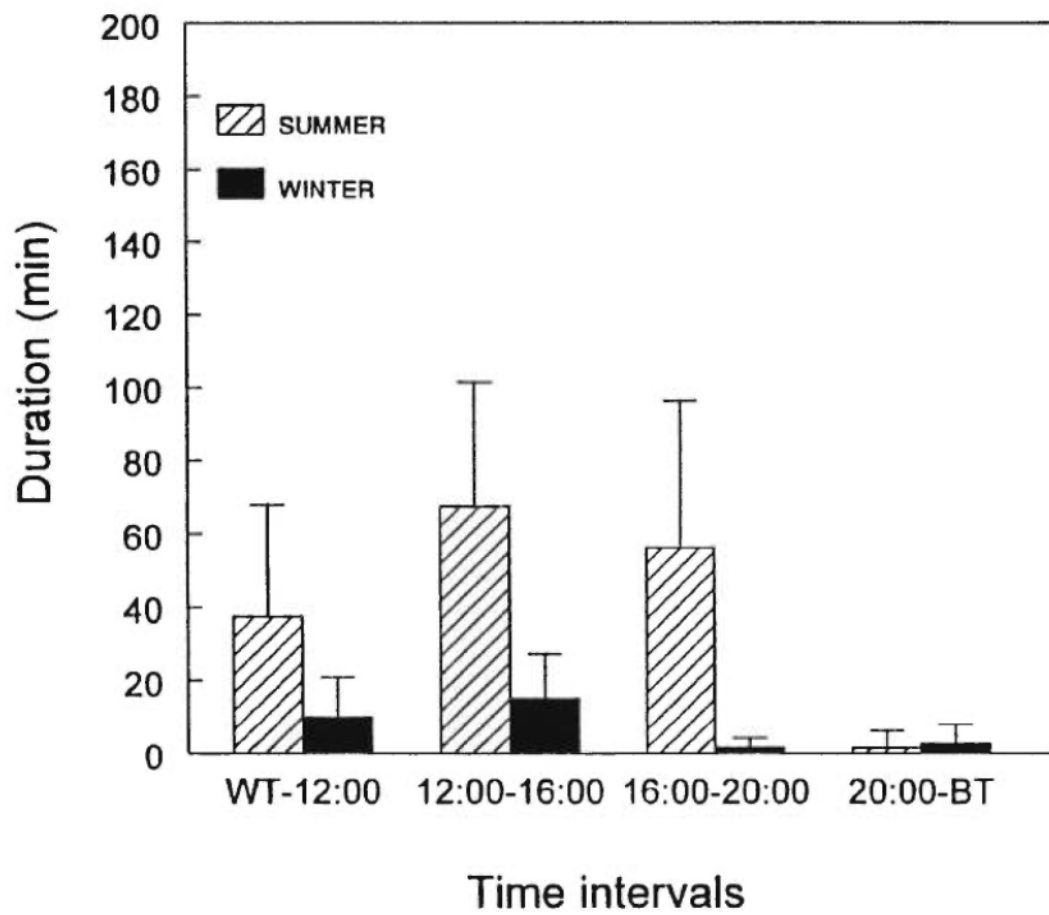
Mean duration (\pm SD) of time spent in illumination above 1000 lux at different time intervals during the day in the summer and in the winter (WT= estimated waketime; BT= estimated bedtime).

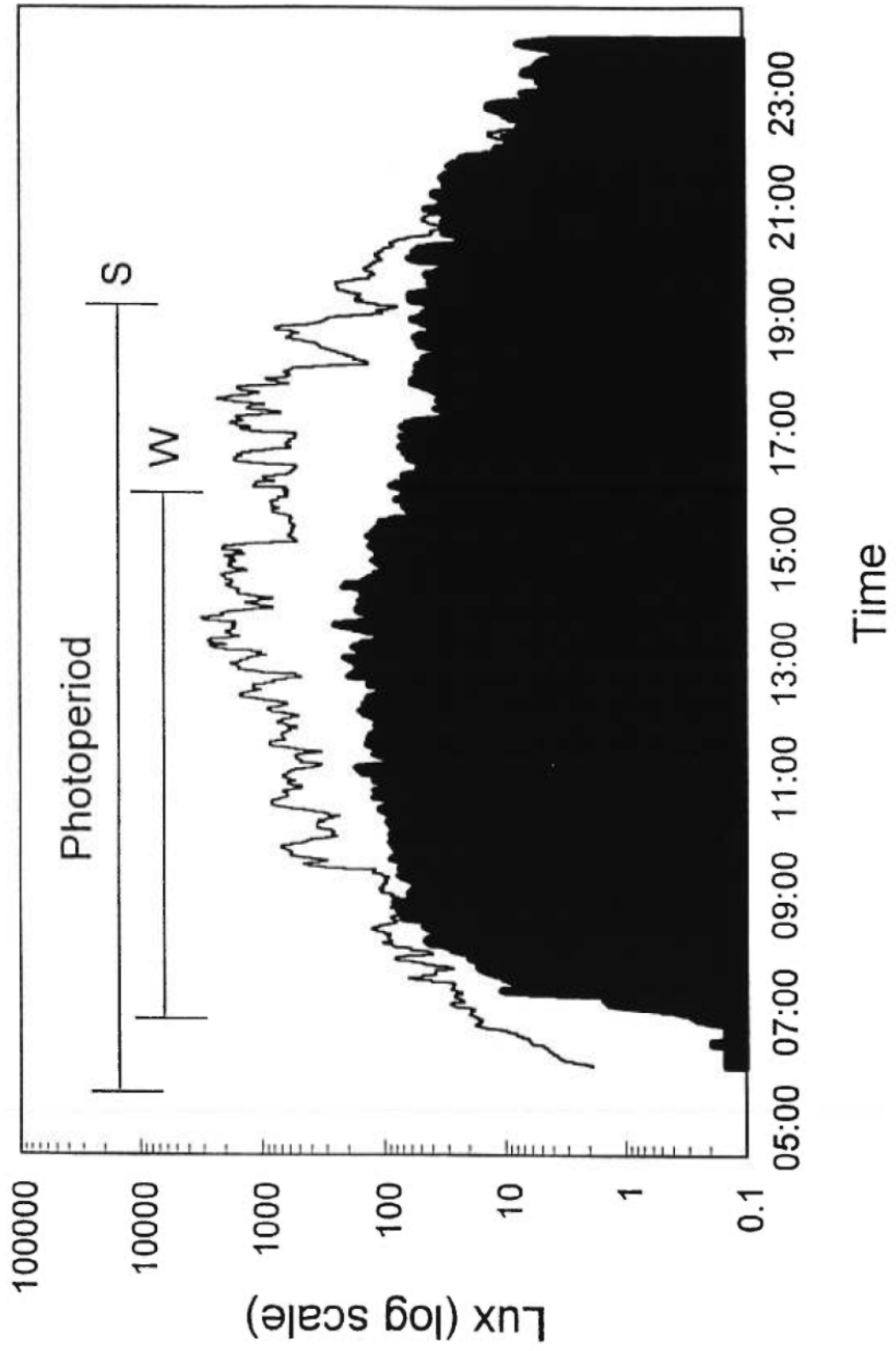
Figure 4.

Median value for the 12 subjects of light intensity measured every minute between 06:00 and midnight, in the winter (solid black area) and in the summer (area delimited by upper black line). Bold horizontal lines represent photoperiods averaged over the recording months in the winter (W) and in the summer (S).









CHAPITRE II

**NATURAL BRIGHT LIGHT EXPOSURE IN THE SUMMER AND WINTER
IN SUBJECTS WITH AND WITHOUT COMPLAINTS
OF SEASONAL MOOD VARIATIONS**

Josée Guillemette, Marc Hébert, Jean Paquet and Marie Dumont

Laboratoire de chronobiologie, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

and Département de psychiatrie, Université de Montréal, Québec, Canada

Research supported by grants to Marie Dumont from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), and by group grant GR-13305 from the Medical Research Council of Canada (MRCC).

Running Title: Seasonal mood variations and light exposure

Biological Psychiatry, 1998 (In press)

Correspondence address:

Marie Dumont, Ph.D.
Associate professor in psychiatry
Chronobiologie/sommeil
Hôpital du Sacré-Coeur
5400, boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec)
Canada, H4J 1C5

tel: (514) 338-2222, ext. 2246
fax: (514) 338-2531
email: dumomari@crhsc.umontreal.ca

ABSTRACT

Background: Considering the success of bright light therapy in seasonal affective disorders, it was suggested that seasonal mood disorders are triggered by decreased exposure to bright light in the winter. However, no previous studies have used objective measures to assess seasonal patterns of bright light illumination in subjects with seasonal mood variations.

Methods: Eleven subjects reporting seasonal mood variations (S-SAD) and 8 control subjects (N-SAD) had their levels of natural bright light (BL) exposure measured for 5 to 6 days with an ambulatory monitor during both the summer and winter, at a latitude of 45°31'N.

Results: Both groups received significantly more BL in the summer than in the winter but there was no difference between the two groups for the pattern of BL exposure, including total duration, daily distribution or amplitude of seasonal variation.

Conclusions: These results suggest that complaints of seasonal mood variations are not caused by a differential pattern in bright light exposure compared to normals. It is possible, however, that some individuals are more sensitive than others to variations in natural bright light. Whether an increased vulnerability is due to a more fragile affective state or to a lower sensitivity to light remains to be determined.

Keywords: Seasonal rhythms, seasonal affective disorder, light, depression, anxiety, sleep.

Introduction

Humans show seasonality in several aspects of their physiology and behavior, including sleep and hormonal secretions (Aschoff 1981; Lacoste and Wirz-Justice 1989; Kohsaka et al 1992; Danilenko and Putilov 1993). Mood seasonality has become the focus of considerable research, particularly since the description of the seasonal affective disorder syndrome (SAD) by Rosenthal and his colleagues in 1984. SAD is characterized by recurrent episodes of depression occurring in the fall or winter with subsequent remission of the symptoms in spring or summer. The diagnostic criteria established by Rosenthal et al (1984) are: 1) a history of major affective disorder; 2) the onset of depression in fall or winter with remission in spring or summer over at least two consecutive years; 3) the absence of any other Axis I disorder; and 4) the absence of seasonal psychosocial explanations for the depression. The symptoms typically reported by SAD patients are sadness, increased appetite, carbohydrate craving, weight gain, loss of energy and hypersomnia.

The prevalence of SAD in the general population is estimated to be between 4% and 7% and increases as a function of latitude (Potkin et al 1986; Rosen et al 1990). However, between 13% and 25% of the population complain of mood difficulties in the winter although their depressive symptoms do not reach clinical levels (Terman 1988; Kasper et al 1989; Rosen et al 1990). This "subsyndromal seasonal affective disorder" (S-SAD) is very similar to SAD and it has been suggested that the two disorders differ only in intensity and vary on the same continuum (Kasper et al 1989; Kasper and Rosenthal 1989).

Several hypotheses have been proposed to explain the pathophysiology of SAD and S-SAD but so far none of them has been found to be entirely satisfying (Oren and Rosenthal 1992; Rosenthal and Wehr 1992). Considering the success of artificial bright light therapy in SAD patients (Rosenthal et al 1988; Terman et al 1989; Blehar and Lewy 1990) and S-SAD (Kasper et al 1990), the hypotheses suggest that seasonal mood disorders are triggered by decreased exposure to bright light in the winter, secondary both to the shortening of the photoperiod and to fewer outdoor activities. One study measured ambient light exposure in SAD patients and in normals during the winter and found that the two groups showed a similar light exposure profile (Oren et al 1994). However, no seasonal measures were collected in that study. Only one study tried to measure seasonal variations in natural illumination in SAD patients (Eastman 1990). The results indicated that on average, SAD patients spent two more hours in outdoors illumination in the summer than they did in the winter. However, since these measures were obtained by daily logs of inside/outside activities, they cannot give an objective approximation of the light intensity to which the patients were exposed. Furthermore, it is not possible to know if this seasonal variation in natural illumination was unusual since there was no comparison with normal subjects.

Recent studies have confirmed that normal subjects receive more bright light in the summer than in the winter and that this seasonal difference is more pronounced in northern latitudes (Cole et al 1995; Hébert et al in press). Nevertheless, relatively little is known about the levels of exposure to natural illumination in humans during winter and summer and there is no indication on how much light is necessary for optimal mental and physical health. Even if artificial lighting reduces modern humans exposure

to photoperiodic changes, bright light exposure (intensity higher than 1000 lux) rarely occurs inside of buildings where the level of light intensity usually does not exceed 300 to 500 lux.

The main goal of the present study was to obtain objective measures of illumination during both the winter and summer to test the hypothesis that the pattern of bright light illumination differs between subjects reporting seasonal mood variations (S-SAD) and subjects without such a complaint (N-SAD). A secondary goal was to gain a better understanding of the nature of the complaints related to seasonal mood variations. Depression and anxiety questionnaires were thus administered in both seasons and individual items of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) were compared between the two groups.

Methods

Subjects

Nineteen subjects completed the study. Potential subjects were recruited through advertisements in university newspapers and by personal contacts. Subjects reporting the use of drugs or medications (except oral contraceptive) were excluded, as were those reporting a history of psychiatric disorders including unipolar or bipolar depression. Selected subjects were divided into two groups according to their scores on a French version of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) (Rosenthal et al 1987), administered in the winter. The SPAQ includes four sections. The first section concerns the extent of seasonal changes (scored 0 to 4, from "no change" to "extremely marked change") for each of the following items: sleep

duration, social activities, mood, weight, appetite and energy. This section gives the Global Seasonality Score (GSS) which may vary from 0 to 24. The second section of the SPAQ gives the pattern of seasonality: the subject indicates in which months each of the items are at their worst. The third section asks whether seasonal changes are viewed as a problem by the subject, and if so, classifies the intensity of the problem according to five categories: mild, moderate, marked, severe, or disabling. Like the "Swiss SPAQ+" (A. Wirz-Justice, personal communication), our version of the questionnaire also included a section on seasonal variations in eating behavior and occupation.

S-SAD group Subjects having a minimum global seasonality score (GSS) of 9 and reporting at least a mild problem with seasonality were assigned to the group with seasonal mood variations (S-SAD group). These criteria were slightly more severe than the criteria used in other studies (Kasper et al 1989; Norden and Avery 1993) where subjects did not have to report any problem with seasonality to be classified as S-SAD if they obtained a minimum seasonality score of 10. In addition, the pattern of seasonality had to reflect greater difficulties in the winter and these difficulties had to be independent from any social or occupational explanations as determined through a telephone interview (many potential subjects were excluded because their winter difficulties were obviously related to problems at school). With these criteria, eleven subjects were included in the S-SAD group: 4 men and 7 women (mean age= 30.6 yrs, SD= 9.1, range 21-44 yrs). The GSS varied from 9 to 17 (mean= 12.6, SD= 3.0). Six of the eleven subjects (54.5%) obtained a GSS of 11 or higher and reported at least a moderate problem with seasonality. Since no clinical interview was conducted

to establish a diagnosis of major affective disorder and since no subject had ever consulted for depression, all subjects meeting our criteria were included in the category S-SAD. Among the S-SAD subjects, eight were working full time, two were students during the winter and had a summer job, and one was unemployed during both seasons.

N-SAD group Eight subjects were included in the group without seasonal mood variations (N-SAD group). They were selected from a larger pool of subjects participating in another study on seasonal variations in normal subjects conducted in our laboratory. To be included in the present study, subjects were required to have a GSS of 8 or less and to report no problem with seasonality. Thus, potential subjects with a high GSS but reporting no problem with seasonality, as well as subjects with a low GSS but reporting a problem with seasonality were excluded from the study. This decision was taken to avoid any overlap between the two groups of subjects. The N-SAD group tended to be younger than the S-SAD group (mean age= 23.9 yrs, SD= 2.5, range 20-28 yrs; $p= 0.06$). The group included 4 men and 4 women with a mean GSS of 4.6 (SD= 3.0, range 0 to 8). Two N-SAD subjects were working full time, four were students during the winter and had a summer job, and two subjects were unemployed during both seasons.

All subjects were paid for their participation and signed an informed consent form approved by the Ethics Committee of the Sacre-Coeur Hospital.

Protocol

Each subject was evaluated twice; once in the summer (May to August) and once in the winter (December to February). Six subjects (54.5%) from the S-SAD group and two subjects (25%) from the N-SAD group had their first evaluation in the summer. Each evaluation included questionnaires on depression and anxiety, 6 days of sleep diaries and of ambulatory recording of illumination, and an electroretinogram (ERG). ERG results will be reported elsewhere (Hébert et al submitted). The research was conducted in Montreal, Canada (latitude 45°31'N).

Two Actillum monitors (Ambulatory Monitoring, Ardsley, NY) were used to measure the subjects' exposure to illumination. The Actillum was worn on the non-dominant wrist and, in some subjects, an additional photosensor was attached to the lapel. Amongst the 8 subjects of the N-SAD group, 6 wore the two sensors in the winter and 4 in the summer while amongst the 11 subjects of the S-SAD group, 3 wore the two sensors both in winter and summer. Illumination data (in log lux) and averaged wrist activity were sampled and stored every minute. When the two sensors were worn, the maximum illumination reading was kept for the analyses.

Each subject wore the Actillum during 5 to 6 days in both seasons. Subjects were instructed to wear the Actillum from the time of awakening to bedtime and to place the monitor on a bedside table during the night. To ensure that waketime would be correctly recorded on the monitor when they were showering upon arising, the subjects were instructed to pick up and shake the monitor after their final awakening even if they were not wearing it immediately. They were asked to keep normal activities and to avoid unusual bedtimes and waketimes. Subjects were allowed to

take off the monitor for showers and intense activities, and had to write down the time of these events in their sleep diaries.

Symptoms of depression and anxiety were measured by the short form of the Beck Depression Inventory (BDI, Beck and Beck 1972) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI, Spielberger et al 1970), respectively.

Sleep diaries completed during the 6 days of ambulatory light recordings included waketimes, bedtimes, hours when subjects went outdoors and times when they took off the monitor.

Data analysis

Only periods between waketime and bedtime were used in the analyses. Waketimes and bedtimes estimated with the light and activity data from the monitor were compared with those reported in the sleep diaries. Since there were no significant differences between the times recorded by the monitor and those reported in the sleep diaries (less than 15 min on average), only waketimes and bedtimes estimated from the monitors were used in the analyses. Periods when the Actillum was not worn were deleted before the analysis, as were periods of apparent artifacts. On average, these periods represented a total of 9.3% (SD= 6.7) of the time between waketime and bedtime. Sudden occurrences of absolute darkness in the daytime with simultaneous positive recording of activity were considered as artifacts caused by the covering of the photosensor by the subject's clothing. All subjects had at least 5 complete days of recording both in summer and winter, except for one subject who had only 4 days of recording in both seasons. For each subject, the number of

minutes of illumination above 1000 lux (bright light illumination) was averaged over all complete days of recording to obtain the mean daily duration of illumination above this threshold for each of the two seasons. Days were divided into four periods: Morning (from monitored waketime to noon), Afternoon (from noon to 16:00 h), Evening-1 (from 16:00 to 20:00 h), and Evening-2 (from 20:00 h to monitored bedtime).

For illumination data, a 2x2x3 ANOVA was conducted on groups, seasons and periods of the day, these last two factors being repeated measures (the period Evening-2 could not be included in statistical analyses because of the rare occurrence of light intensity higher than 1000 lux at this time of day). ANOVAs were also used to compare waketime, bedtime and duration of the wake episode, as well as the scores obtained on the depression and anxiety questionnaires.

An additional analysis was made to compare the S-SAD and N-SAD groups on the items composing the Global Seasonality Score (GSS) of the SPAQ. For each of the 6 items, subjects were classified in one of two categories: those with a score of 1 or less (slight or no seasonal changes) and those with a score of 2 to 4 (at least moderate seasonal changes). The proportion of subjects in each category was compared between the two groups with the Fisher exact test.

Results

Sleep-wake cycle and duration of daily light recordings

Table 1 shows the mean waketime, bedtime, as well as mean duration of the wake episode, for the two groups across both seasons. There were no significant

differences between the two groups on any of these variables. Both groups showed a tendency to delay their waketime ($F_{1,17} = 2.9$, $p = 0.11$) and their bedtime ($F_{1,17} = 3.5$, $p = 0.08$) in the winter, but there was no seasonal difference in sleep duration. Duration of wake episodes correspond to the duration of light recordings used in the analyses. There was some tendency for the S-SAD group to have longer wake duration in both seasons ($F_{1,17} = 3.0$, $p = 0.10$) but there were no significant differences between groups nor between seasons.

Duration of illumination above 1000 lux

As illustrated in Fig. 1, the pattern of bright light exposure was the same in both groups. Specifically, there was no significant difference between the two groups ($F_{1,17} = 0.19$, n.s.) and no interactions group by season ($F_{1,17} = 1.30$, n.s.), group by time-of-day ($F_{2,34} = 1.22$, n.s.), or between the 3 factors ($F_{2,34} = 0.46$, n.s.). Both groups received more bright light in the summer compared to the winter, with a mean daily difference of 84 min for the S-SAD group (119.3 min \pm 15.9 vs 34.8 min \pm 6.0) and 118 min for the N-SAD group (144.7 min \pm 27.2 vs 26.8 min \pm 10.5). There was a significant interaction of season by time-of-day ($F_{2,34} = 9.02$, $p < 0.001$): in the summer, subjects received more bright light between waketime and 20:00 h but this seasonal difference was less pronounced in the morning ($p < 0.01$) than in the afternoon or early evening (both $p < 0.0001$, contrast analyses).

Insert Figure 1 about here

Depression and anxiety questionnaires

Two subjects in each group did not complete the STAI in the winter, leaving 9 subjects in the S-SAD group and 6 subjects in the N-SAD group for the analysis of anxiety scores. These results are illustrated in Fig. 2. There was a significant difference between the two groups for the scores of depression ($F_{1,17} = 6.1, p < 0.05$), trait anxiety ($F_{1,13} = 6.7, p < 0.05$), and state anxiety ($F_{1,13} = 6.0, p < 0.05$). There was a tendency ($p = 0.10$) for a main effect of season for depression and for trait anxiety but, contrary to expectations, there was no group-by-season interaction for any of the three measures. The pattern of scores from one subject in the S-SAD group differed completely from those of the other subjects. Contrary to her self-report on the SPAQ, she obtained a higher depression score in the summer (score of 11) than in the winter (score of 3). Similarly, her state and trait anxiety scores were also higher in the summer than in the winter. This subject reported that she was going to get married about two weeks after her summer evaluation and this event obviously affected her scores. When the data from this subject were removed from the analyses, the main effect for season became significant for depression ($F_{1,16} = 6.9, p < 0.05$), but the other results were not affected. In summary, subjects reporting seasonal mood variations (S-SAD) had higher scores of depression and anxiety than the N-SAD subjects across both seasons, and both groups had higher scores of depression in the winter than in the summer.

Insert Figure 2 about here

Individual items of the SPAQ

Table 2 shows the number and the percentage of subjects reporting at least moderate seasonal changes (i.e., a score of 2, 3 or 4) on each of the 6 items of the SPAQ, as well as the results of the Fisher test used to compare these proportions between the two groups. Significantly more seasonal variations were reported by the S-SAD group on all but one of the items. A majority of subjects in both groups reported at least moderate seasonal changes in energy level. On the other hand, seasonal variations on the two items related to eating behavior (appetite and weight) were only reported by subjects in the S-SAD group. As expected, the mood item showed the largest difference between the two groups, with all of the S-SAD subjects reporting at least moderate seasonal changes in their mood compared to only one subject in the N-SAD group.

Discussion

The results do not support the idea that there exists a differential pattern of exposure to natural bright light in subjects complaining of seasonal mood variations when compared to subjects without such a complaint. Subjects in both groups

received a daily average of about half an hour of bright light (>1000 lux) in the winter and all subjects were exposed to more bright light in the summer than in the winter. The seasonal difference in daily bright light exposure was about the same in the 2 groups. The subjects were exposed to an average of an additional 98.6 min (1.6 h) of bright light in the summer compared to the winter. This observation is consistent with the 2-hour seasonal difference reported by Cole et al (1995) at a comparable latitude (Rochester, 44°1'N). For both groups, analyses per periods of the day revealed that the extra minutes of bright light in the summer were distributed among the morning, afternoon and early evening periods, with the greatest seasonal differences (more than 80%) occurring between noon and 20:00 h. This observation suggests that seasonal variations in bright light exposure were due as much to seasonal differences in outdoor activities (between 12:00 and 16:00 h) as to the change in the timing of dusk (between 16:00 and 20:00 h). Since our subjects woke up after dawn in both winter and summer, their exposure to morning bright light was not affected by the seasonal changes in the photoperiod. Finally, there were no significant differences in waketime and bedtime between the 2 seasons in either of the 2 groups, indicating that the seasonal variations in bright light exposure were not due to a change in the sleep-wake cycle nor to the duration of light recording.

For any given individual, there were large variations in bright light exposure from one day to another and this is the reason why at least 4 consecutive days of recording were used in the analyses of each season. In a previous study in normal subjects using the same monitors, Cole et al (1995) showed that a 4-day recording accounted

for 92% of the variance of light exposure >1000 lux recorded over 6 days. The use of 1000 lux as a cut-off point should be viewed as an approximation, essentially reflecting exposure to sunlight. The rare occurrence of recordings of light brighter than 1000 lux after 20:00 h in both seasons, as well as the large seasonal variation in bright light recorded between 16:00 and 20:00 h, support the interpretation that the present results represent natural outdoor light exposure.

The greater proportion of N-SAD subjects wearing the two photosensors in both seasons could have increased the mean number of minutes of bright light exposure in that group. However, since our goal was to detect outdoor light exposure and since, most of the time, outdoor exposure was well above the threshold of 1000 lux, the wrist photosensor was usually sufficient to detect it. The absence of difference in bright light exposure between the two groups in any of the two seasons suggests that it is unlikely that the use of the lapel photosensor biased significantly the present results.

Seasonal mood variations were reported by subjects in both the S-SAD and the N-SAD groups. On the SPAQ, 5 of the 8 N-SAD subjects reported at least a moderate decrease in energy level during the winter. In addition, although scores on the depression scale were quite low, they were nevertheless significantly higher in the winter than in the summer in the N-SAD subjects. Seasonal variations in "subjective tiredness" and "depressivity" in normals have already been reported by others (Terman 1988; Kasper et al 1989; Lacoste and Wirz-Justice 1989). Our results are consistent with the suggestion that the seasonal changes found in SAD patients may represent the extreme end of a behavioral spectrum which can also be observed in

normals, albeit to a lesser extent (Kasper et al 1989; Kasper and Rosenthal 1989; Wirz-Justice et al 1989). One surprising observation was the absence of seasonal difference in sleep duration in the S-SAD group. Hypersomnia or longer sleep duration in the winter is frequently reported by SAD patients (Rosenthal et al 1984) and 73% of the subjects in our S-SAD group reported at least moderate changes in this variable during the winter. However, when sleep duration was measured with both sleep diaries and ambulatory monitors, mean sleep duration was in fact identical in both seasons. It is possible that the low energy level reported in the winter, in association with a less recuperative sleep (Anderson et al 1994), increases the desire or the need for sleep even if the subjects do not actually sleep longer. This observation underlines the need for objective measures in the study of seasonal mood variations.

The results of the present study suggest that complaints of seasonal mood variations are not caused by a differential pattern in bright light exposure compared to normals. This appears to be true regardless of which variable is considered: the duration of bright-light exposure in the winter, the daily pattern of exposure, or the amplitude of the seasonal difference in bright light exposure. It is possible, however, that some individuals are more sensitive than others to variations in natural bright light. It has been suggested that any individual's mood can be affected by a lack of light exposure, but that some people are more vulnerable than others (Kasper et al 1989). Whether an increased vulnerability is due to a more fragile affective state or to a lower sensitivity to light remains to be determined. In the present study, S-SAD subjects obtained higher depression and anxiety scores than N-SAD subjects, even in

the summer, indicating that the former possess a greater vulnerability to mood disorders or to psychological distress. In S-SAD individuals, winter in northern latitudes may constitute an aggravating factor: the normal decrease in mood and energy may reach a level where it is more noticeable, interferes with a normal functioning, and generates a complaint.

Some other studies have reported a relationship between affective disorders and light sensitivity (Beersma 1990; Lam et al 1991; Lam et al 1992; Lewy et al 1985; Oren et al 1991; Ozaki et al 1993; Ozaki et al 1995; Remé et al 1990; Thompson et al 1990), and it was proposed that an abnormal light sensitivity may cause the circadian phase delay which might be related to the pathophysiology of SAD (Beersma 1990, Lewy et al, 1988). However, both higher and lower light sensitivity were found in patients with depressive symptoms. Our own studies suggest that S-SAD subjects possess a lower retinal sensitivity (as measured with scotopic ERG) in the winter than in the summer, while there is no seasonal variations in N-SAD subjects (Hébert et al 1997, Hébert et al, submitted). It is thus possible that a given illumination level could be perceived as being of lower intensity by S-SAD subjects in the winter, thereby increasing their mood reactivity to a normal decrease in bright light exposure. Whether there is a causal relationship between retinal light sensitivity and mood disturbances, or whether both seasonal changes are the consequence of an anomaly in a third factor remains to be determined.

Acknowledgments

We thank Julie Carrier, Chantal Lafrance, Dr Jean Leblanc and Antonio Zadra for their thoughtful comments on the manuscript.

REFERENCES

- Anderson JL, Rosen LN, Mendelson WB, Jacobsen FM, Skwerer RG,
Joseph-Vanderpool JR, Duncan CC, Wehr TA, Rosenthal NE (1994): Sleep in
fall/winter seasonal affective disorder: effects of light and changing seasons. *J
Psychosom Res* 38:323-337.
- Aschoff J (1981): Annual rhythms in man. In Aschoff J (ed), *Handbook of Behavioral
Neurobiology*. New York: Plenum Press, pp 475-487.
- Beck AT, Beck RW (1972): Screening depressed patients in family practice. A rapid
technic. *Postgrad Med* 52:81-85.
- Beersma DGM (1990): Do winter depressives experience summer nights in winter?
Arch Gen Psychiatry 47:879-880.
- Blehar MC, Lewy AJ (1990): Seasonal mood disorders: consensus and controversy.
Psychopharmacol Bull 26:465-494.
- Cole RJ, Kripke DF, Wisbey J, Mason WJ, Gruen W, Hauri PJ, Juarez S (1995):
Seasonal variation in human illumination exposure at two different latitudes. *J
Biol Rhythms* 10:324-334.
- Danilenko KV, Putilov AA (1993): Diurnal and seasonal variations in cortisol,
prolactin, TSH and thyroid hormones in women with and without seasonal
affective disorder. *J Interdiscipl Cycle Res* 24:185-196.
- Eastman CI (1990): Natural summer and winter sunlight exposure patterns in
seasonal affective disorder. *Physiol Behav* 48:611-616.

- Hébert M, Dumont M, Guillemette J, Lachapelle P: Electrophysiological evidence suggesting a cyclical modulation of retinal sensitivity in seasonal mood disorder (Submitted for publication).
- Hébert M, Dumont M, Paquet J: Seasonal and diurnal patterns of human illumination under natural conditions. *Chronobiol Int* 15(1):59-70, 1998.
- Hébert M, Guillemette J, Dumont M, Lachapelle P : Decrease in retinal sensitivity associated with winter mood disorder. *Abstracts of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms (SLTBR)* 9: 9, 1997.
- Kasper S, Rogers SLB, Madden PA, Joseph-Vanderpool JR, Rosenthal NE (1990): The effects of phototherapy in the general population. *J Affective Disord* 18:211-219.
- Kasper S, Rogers SLB, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE (1989): Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 46:837-844.
- Kasper S, Rogers SLB, Yancey A, Skwerer RG, Schultz PM, Rosenthal NE (1989): Psychological effects of light therapy in normals. In Rosenthal NE, Blehar MC (eds), *Seasonal affective disorders and phototherapy*. New York: Guilford Press, pp 260-270.
- Kasper S, Rosenthal NE (1989): Anxiety and depression in seasonal affective disorders. In Kendall PC, Watson D (eds), *Anxiety and depression*. San Diego: Academic Press, pp 341-375.

- Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE (1989): Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 46:823-833.
- Kohsaka M, Fukuda N, Honma K, Morita N (1992): Seasonality in human sleep. *Experientia* 48:231-233.
- Lacoste V, Wirz-Justice A (1989): Seasonal variations in normal subjects: an update of variables current in depression research. In Rosenthal NE, Blehar MC (eds), *Seasonal affective disorders and phototherapy*. New York: Guilford Press, pp 167-229.
- Lam RW, Beattie CW, Buchanan A, Mador JA (1992): Electroretinography in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 43:55-63.
- Lam RW, Beattie CW, Buchanan A, Remick RA, Zis AP (1991): Low electrooculographic ratios in patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 148:1526-1529.
- Lewy AJ, Nurnberger Jr JI, Wehr TA, Pack D, Becker LE, Powell RL, Newsome DA (1985): Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 142(6):725-727.
- Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM, Hoban TM (1988): Winter depression and the phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic effects: history, theory, and experimental evidence. *J Biol Rhythms* 3:121-134.
- Norden MJ, Avery DH (1993): A controlled study of dawn simulation in subsyndromal winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 88:67-71.

- Oren DA, Joseph-Vanderpool JR, Rosenthal NE (1991): Adaptation to dim light in depressed patients with seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 36:187-193.
- Oren DA, Moul DE, Schwartz PJ, Brown C, Yamada EM, Rosenthal NE (1994): Exposure to ambient light in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 151:591-593.
- Oren DA, Rosenthal NE (1992): Seasonal affective disorders. In Paykel ES (ed), *Handbook of affective disorders*, 2nd ed. New York: Guilford Press, pp 551-567.
- Ozaki N, Rosenthal NE, Moul DE, Schwartz PJ, Oren DA (1993): Effects of phototherapy on electrooculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 49:99-107.
- Osaki N, Rosenthal NE, Myers F, Schwartz PJ, Oren DA (1995): Effects of season on electrooculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 59: 151-155.
- Potkin SG, Zetin M, Stamenkovic V, Kripke D, Bunney WE, Jr. (1986): Seasonal affective disorder: prevalence varies with latitude and climate. *Clin Neuropharmacol* 9 (suppl.4):181-183.
- Remé C, Terman M, Wirz-Justice A (1990): Are deficient retinal photoreceptor renewal mechanism involved in the pathogenesis of winter depression? *Arch Gen Psychiatry* 47:878-879.
- Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, Hamovit JR, Docherty JP, Welch B, Rosenthal NE (1990): Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* 31:131-144.

- Rosenthal NE, Genhardt M, Sack DA (1987): Seasonal affective disorder and its relevance for the understanding and treatment of bulimia. In Hudson JI, Pope HG Jr (eds), *The Psychobiology of Bulimia*. Washington: American Psychiatric Press Inc, pp 205-228.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA (1984): Seasonal affective disorder - A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 41:72-80.
- Rosenthal NE, Sack DA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Wehr TA (1988): Phototherapy for seasonal affective disorder. *J Biol Rhythms* 3:101-120.
- Rosenthal NE, Wehr ThA (1992): Towards understanding the mechanism of action of light in seasonal affective disorder. *Pharmacopsychiat* 25:56-60.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (1970): *STAI Manual*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press Inc.
- Terman M (1988): On the question of mechanism in phototherapy for seasonal affective disorder: Considerations of clinical efficacy and epidemiology. *J Biol Rhythms* 3(2):155-172.
- Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rafferty B (1989): Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2:1-22.
- Thompson C, Stinson D, Smith A (1990): Seasonal affective disorder and season-dependent abnormalities of melatonin suppression by light. *Lancet* 336:703-706.

Wirz-Justice A, Graw P, Bucheli C, Schmid AC, Gisin B, Jochum A, Poldinger W
(1989): Seasonal affective disorder in Switzerland: a clinical perspective. In
Thompson C, Silverstone T (eds), *Seasonal affective disorder*. London: CNS Publ,
pp 69-76.

Table 1. Mean (\pm SEM) waketime, bedtime and wake duration, as estimated with the ambulatory monitor in the summer and the winter, in both groups of subjects.

	S-SAD Group (n=11)		N-SAD Group (n=8)	
	Summer	Winter	Summer	Winter
Waketime	08:04 (\pm 19 min)	08:25 (\pm 32 min)	08:38 (\pm 14 min)	09:17 (\pm 27 min)
Bedtime	23:24 (\pm 13 min)	23:46 (\pm 17 min)	23:25 (\pm 17 min)	23:44 (\pm 26 min)
Duration of wake episode	15 h 20 min (\pm 18 min)	15 h 20 min (\pm 24 min)	14 h 46 min (\pm 12 min)	14 h 27 min (\pm 31 min)

Table 2. Percentage (and number) of subjects in each group reporting at least moderate seasonal changes on each of the 6 items included in the Global Seasonality Score of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Results of the Fisher tests comparing the 2 groups are also shown.

SPAQ item	S-SAD Group (n= 11)	N-SAD Group (n= 8)	p (Fisher)
Sleep duration	72.7% (8)	12.5% (1)	0.02
Social activities	90.9% (10)	37.5% (3)	0.04
Mood	100% (11)	12.5% (1)	0.0002
Weight	45.5% (5)	0% (0)	0.04
Appetite	63.6% (7)	0% (0)	0.01
Energy	81.8% (9)	62.5% (5)	n.s.

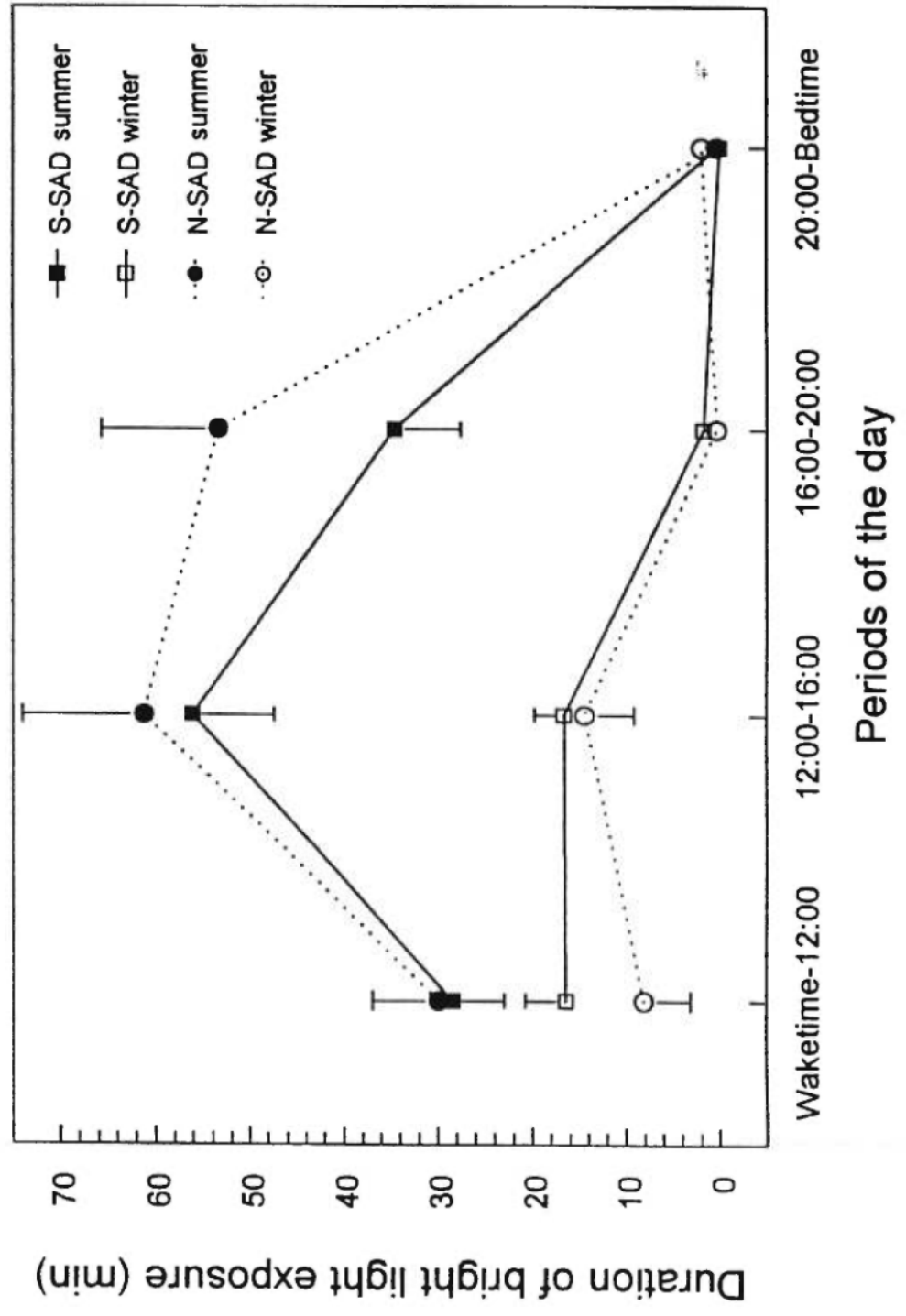
FIGURE LEGENDS

Figure 1.

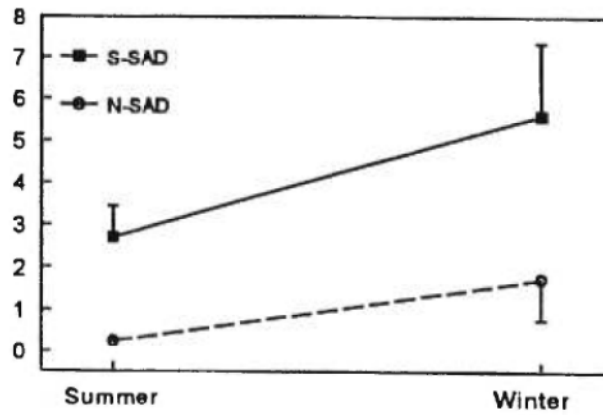
Mean number of minutes (and SEM) of exposure to light above 1000 lux at each period of the day in summer and in winter, for each group.

Figure 2.

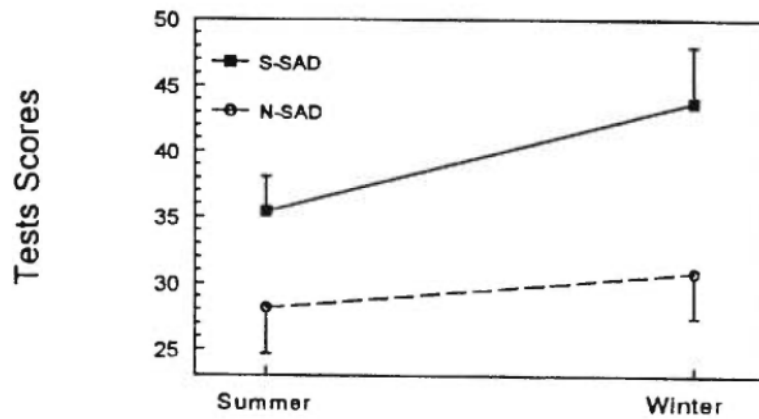
Scores (means and SEM) obtained on the short form of the Beck Depression Inventory (BDI) and on the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), in the summer and winter. BDI results are reported for 8 N-SAD and 11 S-SAD subjects, and STAI results include 6 N-SAD and 9 S-SAD subjects (see text).



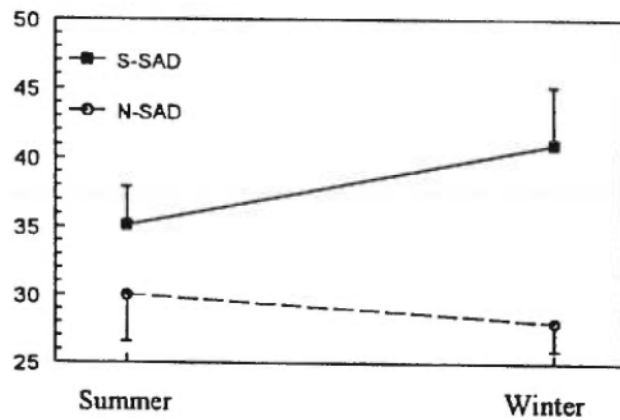
DEPRESSION



TRAIT ANXIETY



STATE ANXIETY



CHAPITRE III

**REPRODUCIBILITY OF ELECTRORETINOGRAMS RECORDED WITH
DTL ELECTRODES**

Marc Hébert,^{1,2} Pierre Lachapelle,¹ and Marie Dumont ².

¹Department of Ophthalmology McGill University-Montreal Children's Hospital
Research Institute. ²Chronobiology Laboratory, Sacré-Coeur Hospital, University of
Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

Running title: Reproducibility of DTL ERGs

Documenta Ophthalmologica 91: 333-342, 1996.

Correspondence address:

Pierre Lachapelle, PhD
Department of Ophthalmology (D-289),
McGill University- Montreal Children's Hospital Research Institute,
2300 Tupper Street
Montreal, Quebec,
Canada H3H 1P3

tel:(514) 934-4400 loc. 3890
fax:(514) 934-4331
email: mdpl@musica.mcgill.ca

ABSTRACT

PURPOSE. The purpose of this study was to examine if the use of the DTL fibre electrode yielded stable and reproducible ERG recordings. **METHODS.** Luminance response function derived from dark-adapted ERGs were obtained from the two eyes of 10 normal subjects at two different recording sessions spaced by 7-14 days. Naka-Rushton V_{max} and k parameters were calculated for the two eyes using an iterative, non-linear regression curve fitting software and values obtained at the two sessions were compared. **RESULTS.** Our results show that there is no significant differences in the values of V_{max} and k calculated from the data obtained following the two recording sessions. **CONCLUSIONS.** Our results clearly indicate that use of the DTL fibre electrode does not jeopardise, in any way, the stability and reproducibility of ERG responses.

Key words: Amplitude, electrode, electroretinogram, reproducibility, scotopic.

Introduction

According to the *Standard for clinical electroretinography* [1] corneal non-contact lens electrodes are believed to yield less stable and reproducible ERG responses making them less suitable, than the standard contact lens electrodes, to record replicable ERGs. There is no challenge possible to the advantage of contact lens electrodes in obtaining stable and reproducible ERG responses. The recording surface is always positioned at the same place, usually on the cornea where maximal voltage is obtained. Furthermore, due to the presence of a blepharostat, the electrode usually remains optimally positioned throughout the recording session thus optimising its stability and reproducibility features. However there are some side effects to the use of this electrode. For instance, due to the relative steadiness of the electrode with respect to the eye ball, use of contact lens electrodes are prone to induce corneal abrasion, thus limiting in time the recording sessions. Also, minimal co-operation is needed from the patients making its use somewhat complicated in a paediatric setting. For such reasons, in recent years, some investigators have turned to alternate electrodes types such as the DTL fibre electrode [2] which is less invasive, does not need anaesthesia of the eye and can be used for lengthy recording periods. The purpose of this study was to examine if the DTL electrode did represent a valid alternative in allowing the recording of stable and reproducible ERGs in a normal clinical set-up. To do so, we compared, in 10 normal subjects, Naka-Rushton parameters derived from DTL-recorded ERG responses obtained on two different sessions spaced by an interval of 7-14 days. Since the Naka-Rushton parameters are derived from a luminance response curve obtained from a wide range of ERG responses, we thought that this approach would represent an interesting challenge to the demonstration that the DTL electrode produces stable responses. The Naka-

Rushton parameters that we choose to compare were V_{max} which is the maximum b-wave amplitude observed at the saturation point of the luminance curve, and k the intensity necessary to produce half of the V_{max} amplitude and interpreted physiologically as retinal sensitivity. Our results indicate that there is no significant difference in the evaluation of V_{max} and k parameters calculated from the data obtained from the same subject at the two recording sessions, thus illustrating that the DTL electrode does yield stable and reproducible responses provided that care is taken to ascertain proper placement.

Material and method

All the subjects (n=10; mean age 24.8; range 21-31 years old) who participated in this study received a complete ophthalmologic evaluation and signed an informed consent form prior to testing. The electroretinograms were recorded from both eyes with DTL electrodes (27/7 X-Static® silver coated conductive nylon yarn: Sauquoit Industries, Scranton, PA, USA) according to a method previously described [3]. Briefly, a clean (fibre wiped with isopropyl alcohol 70%) DTL electrode was positioned deep into the inferior conjunctival bag and secured with double-sided adhesive tape at the external and internal canthi. At no time did the electrode make direct contact with the skin of the subject. The free end of the DTL fibre was looped around a modified skin electrode (Grass gold cup electrode) where two dents were made to facilitate the coiling. Reference and ground electrodes (Grass gold cup electrode filled with Grass EC2 conductive cream) were pasted at the external canthi and on the forehead respectively after the skin had been properly cleaned (Omni Prep solution, D.O. Weaver & Co., Aurora, CO, USA). The overall impedance of the above recording configuration was less than 2 K Ω as measured with a Grass (model EZM 5A) electrode impedance meter. The subject's pupils were dilated (Tropicamide

1%) to at least 8mm and the pupil was measured at the beginning and at the end of the recording procedure. In three cases we observed a difference of 1 mm which affected only one eye so that the other eye could still be used for test-retest comparison. Corneal anaesthesia was not used and the subjects did not report pain or discomfort while wearing the fibre electrodes.

Medium blue-green (Rosco E-colour filter #116) flashes were delivered with a Grass PS-22 photostimulator (I-16: 7 $\text{cd}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{sec}$) housed in a Ganzfeld of 60 centimetres in diameter which also included the rod desensitizing background light ($30 \text{ cd}\cdot\text{m}^{-2}$). In order to normalise the level of retinal adaptation, the subjects were first light-adapted for 5 minutes to the $30 \text{ cd}\cdot\text{m}^{-2}$ background following which the background was turned off and the subjects dark-adapted for 30 minutes. At the end of the dark-adaptation period a luminance-response function was obtained with the use of 14 flashes whose intensities ranged from -3.95 to -0.05 $\log \text{ cd}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{sec}$ in 0.3 log-unit increments. Signals were amplified 10000x within a 1-1000 Hz bandwidth. Averages of 5 responses/intensity were obtained off-line with the EGAA software (RC Electronics Inc. Santa Barbara, CA). In order to avoid the conditioning flash effect previously reported to affect the dark-adapted ERGs [4-5], the interstimulus interval was varied between 1-10 seconds depending on the intensity of the stimulus used. Furthermore to limit the diurnal changes known to affect the ERG responses, [6] recordings were always obtained between 10:30 and 11:30 AM. For each subjects the above experimental procedure was performed on two separate occasions spaced by an interval of 7-14 days. All the recordings were obtained by the same experimenter (M.H.).

Analysis of the waveform thus obtained was limited to amplitude measurements where the amplitude of the b-wave was measured from the trough of the a-wave to the

peak of the b-wave. In recordings with no obvious a-wave, the amplitude of the b-wave was measured from the baseline. Given the wide range of intensities used, the amplitude of the resulting ERG responses varied from less than 10 mvolts to more than 200 mvolts. In order to minimize the influence that the noise level might have on our amplitude measurements (especially when reporting low amplitude ERGs) for each response, the noise level was measured in the 20 msec prestimulus baseline and subtracted from the

b-wave amplitude measured. The resulting b-wave amplitudes were then plotted against flash luminance to generate a luminance-response function where two limbs could be observed. As suggested by others we limited our analysis to the initial portion of the luminance-response function ending with the first plateau [7-9]. Other models, such as the computational model proposed by Hood and Birch (1992) [10] might be more appropriate, since they can account for the whole luminance response function, but as indicated by Evans et al. (1993) [9] they are less frequently used and in order to be applied more parameters must be derived from the ERG responses.

The Naka-Rushton parameters were calculated with the use of an iterative, non-linear, regression curve fitting program (Slide Write software; Advanced Graphics Software, Inc.). This technique was preferred over that advocated by Arden et al. [7], where the Naka-Rushton equation is fitted based on the assumption that the slope (n) of the linear portion of the curve is always equal to 1. The latter assumption may not be valid for all subjects particularly those with retinal disorders [11]. As suggested by others [12-13] a better fit is usually found with the use of non-linear regression analysis.

V_{max} identification:

In a preliminary set of experiments, we noted that the visual identification of V_{max} at the saturation point of the curve was also closely linked to the emergence of the a-wave as monitored with single sweep responses. Consequently, in order to reduce some of the subjectivity inherent to the determination of V_{max} (a feature that could have a significant impact on the reproducibility of the Naka-Ruston parameters), V_{max} was determined as follows: 1- on the luminance response-curve, with the visual identification of the first plateau, the latter usually occurring at about $-1.55 \log \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{sec}$ (based on preliminary results) and 2- more precisely, in single sweep ERG responses, with the appearance of a clear a-wave, the latter being, by our definition, of an amplitude at least twice that of the noise level measured on the prestimulus baseline.

The reliability of V_{max} and k estimates was measured with the *intraclass correlation coefficient of reliability* (R), which is recommended in simple test-retest reliability study [14]. Briefly, R represents a ratio of the variability between subjects (variability among the means between subjects) over the variability within subjects (the average of several within-subjects variances) summed with the variability between subjects. Thus the smaller the difference between test-retest scores for each subject (variability within subjects) is, the higher the reliability score will be. R scores range between 0 to 1, where 1 represents a perfect reliability score.

Results

At figure 1 are illustrated typical luminance-response curves obtained from two subjects at 10 (subject 1) and 14 (subject 2) day intervals as well as their respective

waveforms (figure 2) for the first 12 intensities recorded. As shown at figure 1, the curves and the values of V_{max} and k are almost identical for the two sessions. The latter similarity is even more striking when the morphology of the waveforms are compared (figure 2). For example, at both session, subject 1 yielded high intensity ERGs with prominent OPs while subject 2 did not. Superposition of the waveforms (figure 2 bottom) better illustrates this aspect. Similarly, superposing the waveforms obtained at the two recording sessions also illustrates the high reproducibility of the temporal features (peak times of different ERG components) of the ERGs. Furthermore note also that, for subject 1, the appearance of a clear a-wave and consequently V_{max} occurred at a dimmer intensity than that needed for subject 2 and that, at both recording sessions. At figure 3 are correlated V_{max} and k measurements obtained at the two recording sessions. The mean intersession variation was of 9.3 uvolts (range 1.6-18.1 uvolts) or 6.5 % and 0.06 log cd·m⁻²·sec (range 0.00-0.14 log cd·m⁻²·sec) or 2 % for V_{max} and k respectively. The test-retest intraclass correlation coefficient was found to be $R=0.97$ and $R=0.91$ for estimates of V_{max} and k respectively.

Our experimental protocol also offered another possibility of testing the reproducibility of DTL recordings by comparing the luminance response curves derived from both eyes. A two-tailed paired Student's t -test revealed no significant difference between the left and right eyes of our 10 subjects in the estimates of V_{max} (157.6 ± 48.2 mvolts and 158.06 ± 42.8 mvolts) and k ($-2.94 \pm .18$ log cd·m⁻²·sec and $-2.94 \pm .16$ cd·m⁻²·sec). Translated in percentage, the average variability between the two eyes was 3.2% and 1.5% respectively for V_{max} and k estimates. Pearson's coefficient correlation was found to be .97 between the two eyes when comparing the amplitude of the b-waves obtained from the first 12 intensities. The lack of

significant interocular differences is best exemplified qualitatively at figure 4 where single sweep tracings, obtained from the two eyes, are superposed.

Discussion

Our results clearly demonstrate that stable and highly reproducible ERG waveforms are obtained with the use of the DTL electrodes. The high test-retest intraclass correlation coefficients of $R = .97$ for V_{max} and $R = .91$ for k quantitatively attest to the reliability of our recording technique. The high reliability score and small variability of 6.5 % in the V_{max} amplitude between recordings compares favourably with the 8 % validity reported by Prager et al. 1992 [15] for Pattern ERG (PERG) recordings obtained with the DTL electrode a value which was significantly lower than the 15 % they found when using the gold foil electrode. More recently, a study by Hennessy et al. [16] compared the DTL electrode to other corneal electrodes such as the Burian Allen or the gold foil electrodes and reported that the DTL electrode was the only one to lack of statistical differences in the test-retest reliability performances indicating that the DTL electrode is highly dependable. In a previous study [3] we also observed that OPs recorded with the DTL electrode showed less variability when compared to those obtained with the LOVAC electrode (14% and 24% respectively). The above thus clearly indicate that the DTL electrode is highly reliable and should consequently be considered as a valid alternative to contact lens electrodes. Notwithstanding the above, we must stress again that added precautions are imposed upon the experimenter using the DTL electrode. For example, it is imperative that the electrode always be positioned at the same place, since its position relative to the centre of the cornea will have a significant impact on the absolute amplitude of the ERG thus recorded. It was previously shown that the

amplitude of the ERG signal was maximal at the centre of the cornea , and gradually decreased as the electrode was displaced away from it [17-18]. In our previous study [3] we estimated that the amplitude of the OPs recorded with a DTL electrode touching the cornea were, on average, 30 % larger than OPs recorded with a DTL electrode positioned deep in the conjunctival bag. Despite the reduction in the overall amplitude of the responses we suggest, that the latter electrode position be adopted since it is least prone to electrode displacement and as demonstrated by Prager et al. (1992) [15] gives a better signal-to-noise ratio. However in order to maximise electrode stability, the electrode must be placed loosely in the conjunctival bag. DTL fibres placed too tight in the conjunctival bag can be pulled out, with blinking or eye movements, thus resulting in a sudden change in the absolute amplitude of the responses. Experimenter should be aware of this possibility and always control electrode placement at the beginning as well as at the end of the recording procedure.

In conclusion, our results indicate that the DTL electrode does yield stable and reproducible ERG recordings, provided that care is taken to ascertain proper positioning, and represent a less invasive and much safer alternative to corneal electrodes for human ERG testing. Furthermore to our knowledge, our study is the first one that examined the stability and reproducibility of the Naka-Rushton parameters suggesting that V_{max} and k thus obtained can be used to compare data originating from different laboratories.

Supported by a grant-in-aid from the McGill University-Montreal Children's Hospital Research Institute and by grant MT12153 from the Medical Research Council of Canada (PL), an operating grant by the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (MD) and a scholarship from the Fonds pour la Formation de Chercheurs et l'Aide a la Recherche (MH).

REFERENCES

1. Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography (1994 update). *Doc. Ophthalmol* 1995; 89: 199-210.
2. Dawson WW, Trick GL, and Litzkow CA. Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 988-91
3. Lachapelle P, Benoit J, Little JM, Lachapelle B. Recording the oscillatory potentials with the DTL electrode. *Documenta Ophthalmol.* 1993; 83: 119-130.
4. Lachapelle P, Benoit J, Blain L, Guité P, Roy MS. The oscillatory potentials in response to stimuli of photopic intensities delivered in dark-adaptation: an explanation for the conditioning flash effect. *Vision Res.* 1990; 30: 503-513.
5. Peachey NS, Alexander KR, Fishman GA. Rod and cone system contributions to oscillatory potentials: an explanation for the conditioning flash effect. *Vision Research.* 1987; 27: 859-866.
6. Birch DG, Berson EL, Sandberg MA. Diurnal rhythm in the human rod ERG. *Invest Ophthalmol & Visual Sci.* 1984; 25: 236-38.
7. Arden GB, Carter RM, Hogg CR, Powell CR, Ernst WJK, Clover GMM, Lyness AL, Quinlan MP. A modified ERG technique and the results obtained in X-linked retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 1983; 67: 419-30.
8. Aylward GW. A simple method of fitting the Naka-Rushton equation. *Clin Vision Sci.* 1989; 4(3): 275-77.
9. Evans LS, Peachey NS, Marchese AL. Comparison of three methods of estimating the parameters of the Naka-Ruhston equation. *Doc Ophthalmol.* 1993; 84(1): 19-30.

10. Hood DC, Birch DG. A computational model of the amplitude and implicit time of the b-wave of the human ERG. *Visual Neuroscience*. 1992; 8: 107-126.
11. Johnson MA, Marcus S, Elman MJ, McPhee TJ. Neovascularization in central retinal vein occlusion: electroretinographic findings. *Archs Ophthalmol*. 1988; 106: 348-52.
12. Wu L, Massof RW, Starr SJ. Computer assisted analysis of clinical electroretinographic intensity-response functions. *Documenta Ophthalmol Proc Ser*. 1983; 37:231-39.
13. Birch DG, Fish GE. Rod ERGs in retinis pigmentosa and cone-rod degeneration. *Invest Ophthalmol. & Vis Sci*. 1987; 28: 140-50.
14. Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. John Wiley & Sons: New York. 1985; 1-14.
15. Prager TC, Saad N, Schweiter FC, Garcia CA, Arden GB. Electrode comparison in pattern electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 390-4
16. Hennessy MP, Vaegan. Amplitude scaling relationships of Burian-Allen, gold foil and Dawson, Trick and Litzkow electrodes. *Documenta Ophthalmologica*. 1995; 89: 235-248.
17. Doslak MJ, Plonsey R, Thomas CW. The effects of variations of the conducting media inhomogeneities on the electroretinogram. *IEEE Transactions on Biomed Engineering*. 1980; 27: 88-94.
18. Cringle SJ, Alder VA, Brown MJ, Yu DY. Effect of scleral recording location on ERG amplitude. *Current Eye Research*. 1986; 5: 959-965.

FIGURE 1

Graphic representation of the intensity-response functions obtained from two normal subjects at an interval of 10 days (top) and 14 days (bottom). V_{max} can be observed at $-2.15 \log \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{sec}$ (top) and $-1.55 \log \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{sec}$ (bottom).

FIGURE 2

Representative ERG recordings obtained from the two subjects illustrated at figure 1. Each ERG tracing represents an average of 5 responses at each of the first 12 intensities ($-3.95 \log \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{sec}$ (bottom) to $-0.65 \log \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{sec}$ (top) recorded for test 1 (first set of tracings) and test 2 (second set of tracings). At the bottom of each column, selected ERG responses obtained at test 1 and test 2 are superposed to illustrate the reproducibility of amplitude, morphology and peak time parameters. Horizontal arrows identify V_{max} . Vertical arrows identify flash onset. Vertical calibration: 50mvolts.

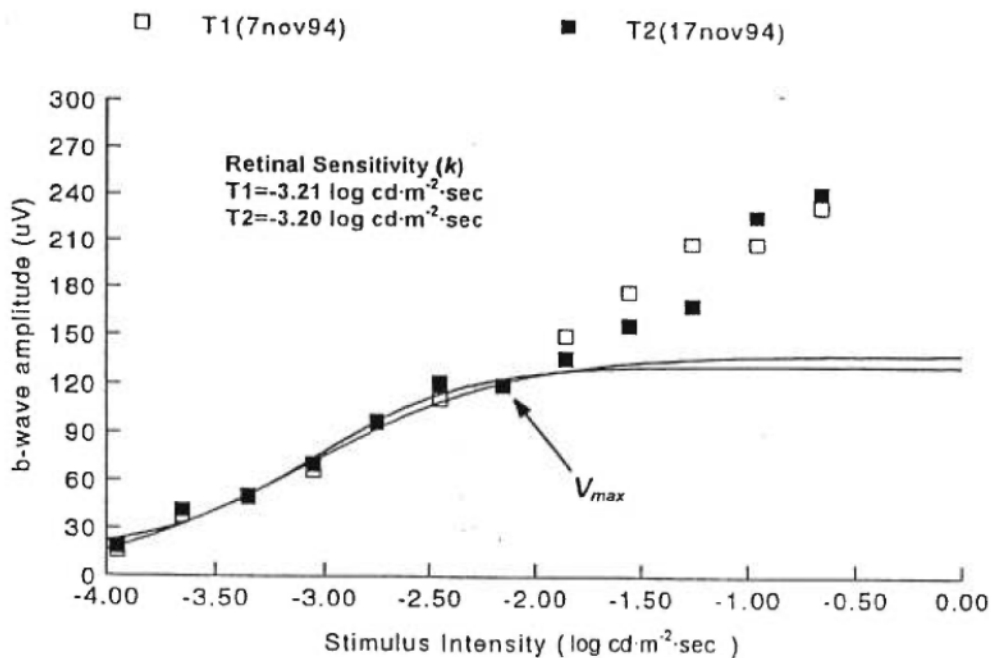
FIGURE 3

Correlation between values of K (top graph) and V_{max} (bottom graph) measured at the first (test 1: ordinate) and second (test 2: abscissa) recording session. Each data point represents the values obtained from one subject.

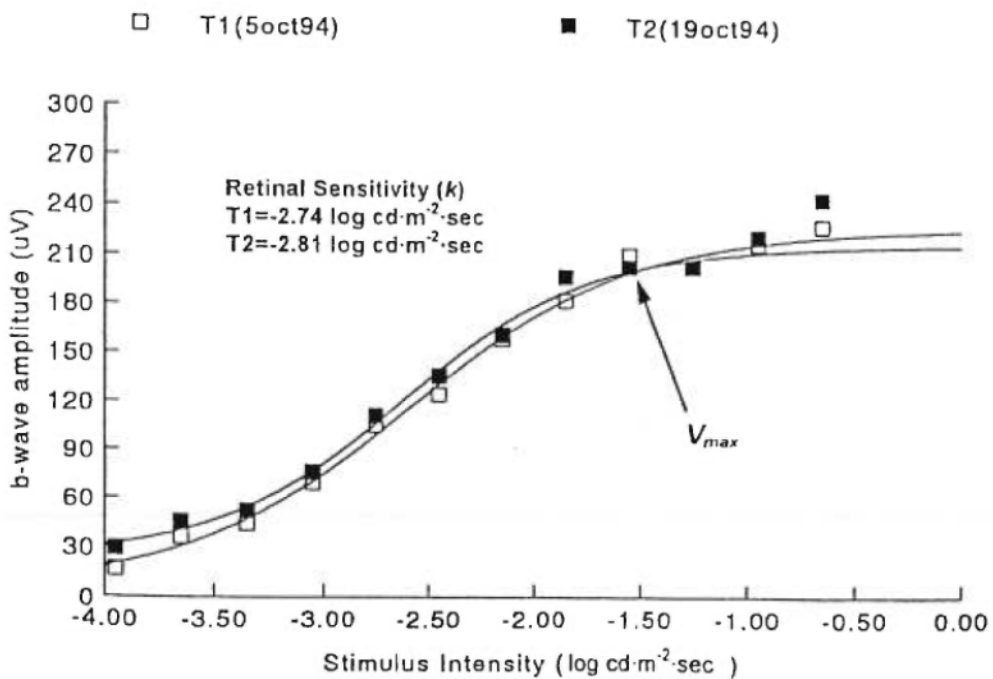
FIGURE 4

For each intensity, a single sweep response for the left eye and the right eye are superposed to show the high interocular similarity. The range of intensities represented are from $-3.95 \log \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{sec}$ (bottom tracing) to $-0.65 \log \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{sec}$ (top tracing) in $0.3 \log$ unit increment. The appearance of a clear a-wave is indicated by the horizontal arrow. Vertical arrows indicate flash onset. Vertical calibration: 50mvolts.

Subject#1

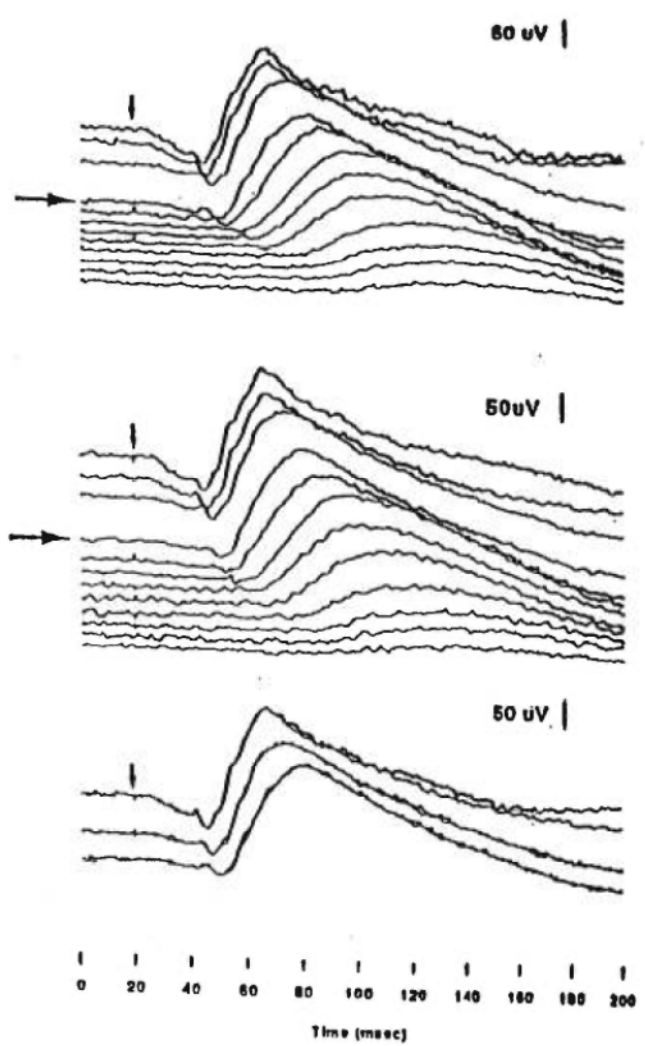
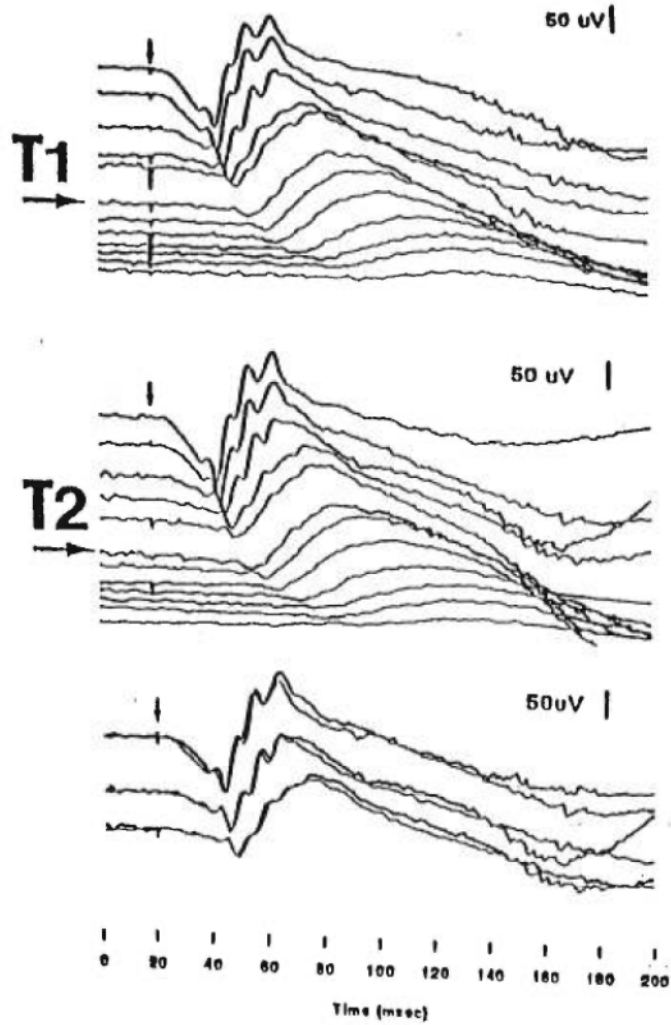


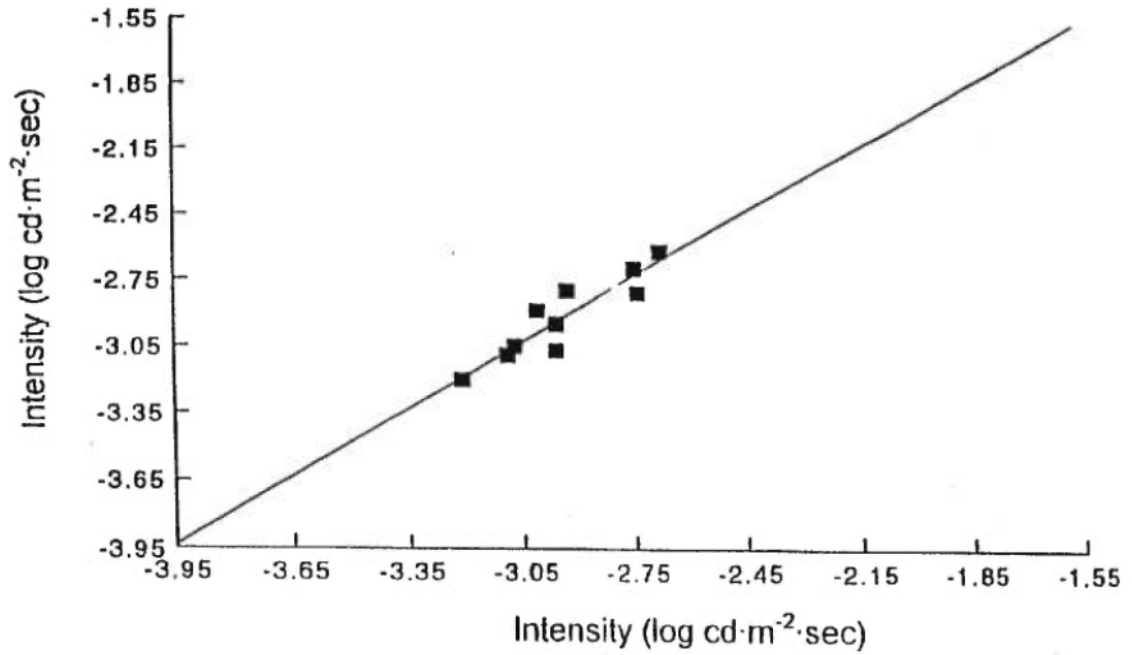
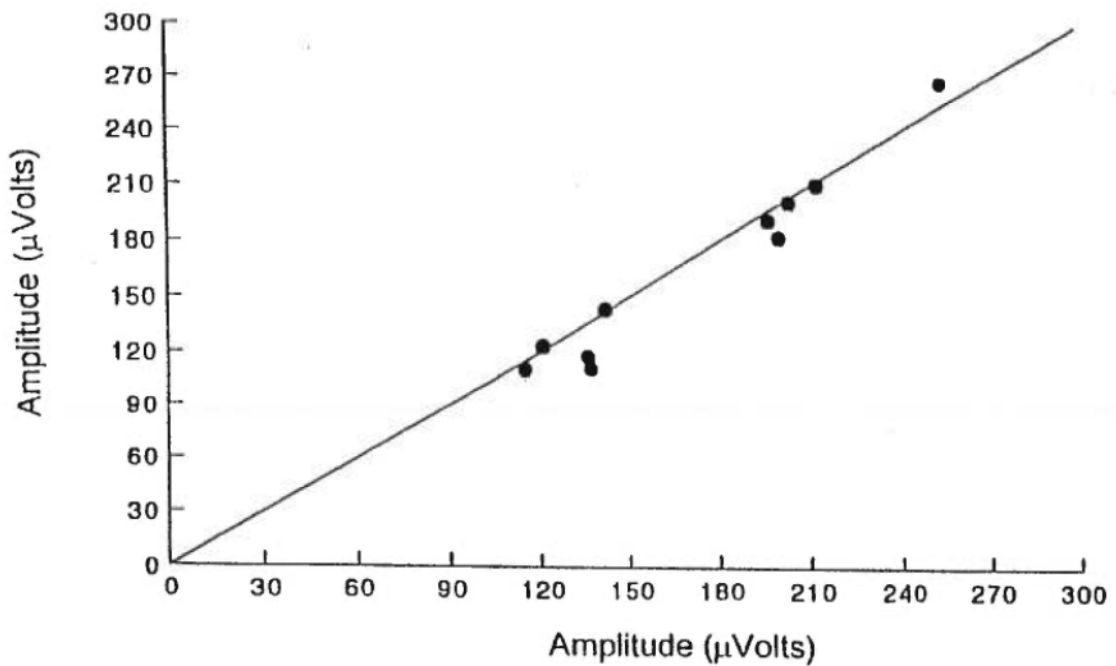
Subject#2

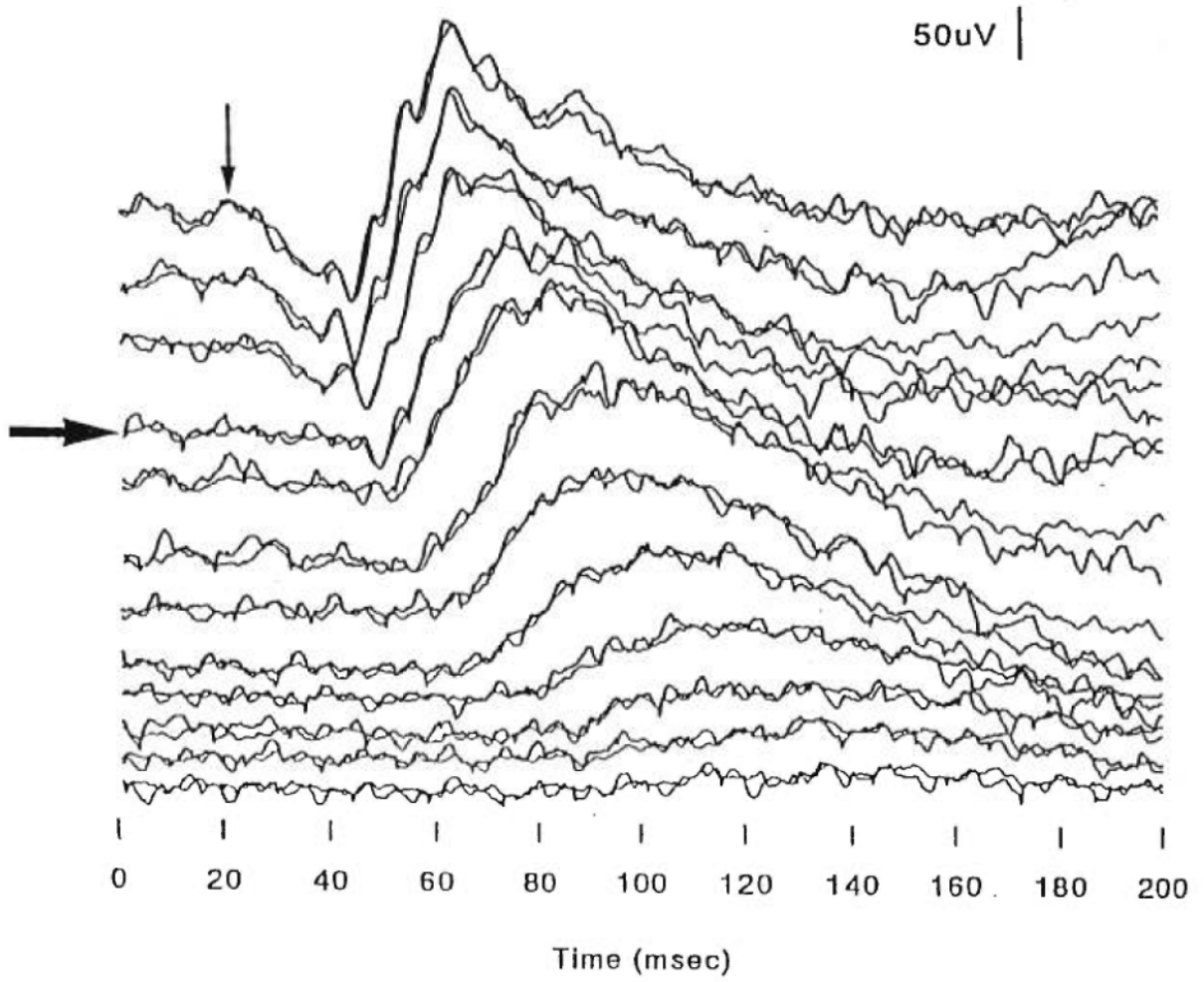


Subject#1

Subject#2



K estimates: Test 1 vs Test 2*V*_{max} estimates: Test 1 vs Test 2



CHAPITRE IV

**ELECTROPHYSIOLOGICAL EVIDENCE SUGGESTING A CYCLICAL
MODULATION OF RETINAL SENSITIVITY IN SEASONAL MOOD
DISORDER**

Marc Hébert², Marie Dumont², Josée Guillemette² and Pierre Lachapelle¹

¹Department of Ophthalmology, McGill University-Montreal Children's Hospital

Research Institute. ²Chronobiology Laboratory, Sacré-Coeur

Hospital and University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

Supported by a grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (M.D.), a grant-in-aid from McGill University-Montreal Children's Hospital Research Institute and by grant MT12153 from the Medical Research Council of Canada (P.L.), and a scholarship from the Fonds pour la Formation de Chercheurs et l'Aide à la Recherche (M.H.).

Submitted to: *Archives General Psychiatry*

Correspondence address:

Pierre Lachapelle, PhD
Department of Ophthalmology (D-289),
McGill University- Montreal Children's Hospital Research Institute,
2300 Tupper Street
Montreal, Quebec,
Canada, H3H 1P3

tel:(514) 934-4400 loc. 3890
fax:(514) 934-4331
email: mdpl@musica.mcgill.ca

These results were presented in part at the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, (FL, USA), May 1997 and the 9th Annual Meeting of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms, Vancouver (BC, CAN), June 1997

ABSTRACT

Background: Contrasting evidence suggesting either lower or higher than normal retinal sensitivity has been reported in patients affected with seasonal mood disorder. These contradictory results might have been due to the inappropriateness of the techniques used to accurately and consistently measure retinal sensitivity. Therefore, the purpose of this study was to reinvestigate this issue with Naka-Rushton intensity-response functions, generated from scotopic electroretinograms, a method that was previously shown to yield highly reproducible measurements of the retinal function.

Methods: In this study, 9 normal subjects (5 men, 4 women, aged 21-28 years) and 12 subjects with subsyndromal seasonal affective disorder (3 men, 9 women, aged 21-44 years) were selected based on their global seasonality score obtained with the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire. For each subject, a luminance-response function, derived from dark-adapted electroretinograms, was obtained once in the summer and once in winter. Retinal sensitivity was determined as the intensity necessary to produce a b-wave of an amplitude one-half the maximal amplitude observed at the saturating point on the luminance-response function.

Results: In the winter, retinal sensitivity was significantly lower than normal in the S-SAD subjects, while there was no difference between the two groups in the summer. There was a negative correlation between the global seasonality score and retinal sensitivity in the winter, and a positive correlation between the global seasonality score and the percentage of seasonal variation in retinal sensitivity.

Conclusions: Although the above variation in retinal sensitivity remains to be explained physiologically, neuromodulators involved in retinal sensitivity such as retinal melatonin (or its precursor serotonin) could be implicated. The co-variation found between a mood disorder and retinal sensitivity suggests that electrophysiological testing of the latter could be used to monitor some psychogenic conditions.

1. Introduction

In recent years there has been a growing interest in the study of Seasonal Affective Disorder (SAD) or winter depression, a subtype of major depression which is characterized by recurrent fall or winter depressions with remission of the symptoms in the spring or summer¹. Due to the seasonal nature of this syndrome, along with the progressive increase in prevalence with northern latitudes,^{2,3} it was suggested that the decrease in natural light exposure during winter was the main trigger for this syndrome. This claim received some support with evidence demonstrating the therapeutic benefit of sustained daily exposure to bright light (>2500 lux).⁴⁻⁶ However, while the therapeutic effect of light seems to be mediated through the eyes and not through the skin,⁷ the exact mechanism remains to be determined. One hypothesis is that the syndrome would result from some ocular anomalies which would be corrected, or compensated for, by light therapy. Interestingly, retinal supersensitivity as well as subsensitivity have been advanced as possible explanations for the SAD syndrome.^{8,9}

In a search for evidence supportive of a relationship between retinal sensitivity and SAD syndrome, several studies have compared the visual functions of SAD patients to that of normal subjects. These studies yielded inconsistent results, as the techniques used to evaluate retinal sensitivity differed substantially. For example, based on low electrooculographic ratios^{10,11}, it was suggested that SAD patients had a lower retinal sensitivity. In contrast, using dark adaptometry, which is a more direct but also a more subjective method to measure retinal sensitivity, Oren et al¹² suggested that SAD patients had an increased retinal sensitivity compared to normals.

However, they could not replicate these results in a study performed on a larger group of subjects.¹³ Even more puzzling were the findings of Lam et al¹⁴, which reported that the b-wave of the electroretinogram (ERG) was lower than normal in female SAD patients, but higher than normal in male patients. In contrast, Ozaki et al¹⁵ were surprised to find, following a seasonal study, that the lower EOG value reported in SAD could be explained by a seasonal variation in the EOG ratio in normals (higher in the winter), while the ratio remained stable in SAD patients. The authors suggested that the increase in retinal sensitivity observed in normals could reflect a compensatory mechanism triggered by the decrease in natural light exposure experienced during the winter. However, their interpretation remains speculative given the poor reliability of the EOG measure¹⁶ and our lack of knowledge on the functional significance of an abnormal EOG response¹⁷. There are also some concerns as to whether the EOG response, which is generated at the level of the retinal pigment epithelium, can be used to monitor retinal sensitivity.

Given the above contradictory lines of evidence, the purpose of the present study was to investigate the seasonal change in retinal sensitivity with the electroretinogram (ERG), using a protocol that was previously shown to yield consistent and reproducible measurements of retinal sensitivity.¹⁸ Electroretinograms were obtained once in summer and once in winter, both in normal subjects and in subjects reporting seasonal mood variations, a subclinical level of SAD usually referred to as the subsyndromal seasonal affective disorder (S-SAD).¹⁹ It was suggested that S-SAD and SAD are two disorders that differ only in intensity over the same continuum.^{20,21} Consequently, if an ocular anomaly is characteristic of this

syndrome, the identification of such an anomaly early in the disease process is pertinent, given the high prevalence (13-25% of the general population) of the S-SAD syndrome in North America.³ To our knowledge, this is the first study which compares the seasonal variation in retinal sensitivity derived from ERG measurements in normals and in subjects affected with seasonal mood variations.

2. Methods

2.1 Subjects

ERG responses were obtained from 21 volunteers recruited from advertisements on the university campus as well as from personal contacts. The normality of the retina of all the subjects who participated in this study was confirmed following a complete ophthalmological evaluation. In addition, all selected subjects had a best corrected visual acuity of 20/20 with a refractive error of less than " 5 diopters, were free of any medication or drugs, and reported no other psychiatric disorders or medical problems. All subjects were paid for their participation and signed informed consent forms approved by the Ethics Committees of the Sacre-Coeur and Montreal Children's Hospitals. Subjects were assigned to the normal group or to the S-SAD group based on their global seasonality score, (GSS) obtained with a French translation of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ).²⁴ The SPAQ is an instrument developed to evaluate retrospectively the degree of seasonal variations in mood and behavior on items such as sleep duration, social activities, mood, weight, appetite and energy, and to screen patients entering studies on seasonal affective disorder.²⁴ Based on the criteria of Kasper et al²³, S-SAD subjects were defined as 1) having a GSS exceeding 9 and reporting no problem or a

mild problem with changes in season, or 2) having a GSS of 9 and reporting at least a moderate problem with changes in season. Subjects were first selected based on the GSS obtained either in winter or summer, depending on the time of the year when they were recruited. However, since each subject completed the SPAQ during both seasons, the two scores were averaged and the mean GSS was used for the final classification. With these criteria, 9 subjects (5 men, 4 women) with a mean age of 24 years (SD=2.3, range 21-28 years) were classified as normal and 12 subjects (3 men, 9 women) with a mean age of 30 years (SD=8.7, range 21 to 44 years) were classified as S-SAD. In the group of normal subjects, GSS varied from 3.5 to 9.0 (mean=5.3, SD=2.9), while it varied from 9.0 to 17.0 (mean=12.1, SD=2.8) in S-SAD subjects. It should be noted that among the S-SAD subjects, 4 subjects would have qualified as SAD, based on Kasper et al²³ criteria (GSS of 11 or greater accompanied with moderate to severe problems with changes in season). However, since they did not receive a formal psychiatric evaluation, all subjects were classified as S-SAD.

2.2 Procedure

Electroretinograms were recorded from both eyes with DTL fiber electrodes (27/7 X-Static7 silver coated conductive nylon yarn: Sauquoit Industries, Scranton, PA, USA) according to a method previously described.¹⁸ Briefly, the DTL fiber electrode was positioned deep into the inferior conjunctival bag and secured with double-sided adhesive tape at the external and internal canthi. Reference and ground electrodes (Grass gold cup electrode filled with Grass EC2 conductive cream) were pasted at the external canthi and forehead respectively. Subjects' pupils were maximally (> 8mm) dilated (Tropicamide 1%) and pupil sizes were measured at the

beginning and at the end of the recording procedure. If a difference in pupil size was found between the two measurements in both eyes, the data was rejected and the subject re-tested on another day. It was previously shown that in normal subjects there is less than 3.2% variability in measurements obtained between the two eyes.¹⁸ Thus, analysis of the ERG waveforms were based on recordings obtained from only one eye (usually the left one).

Medium blue-green (Rosco E-colour filter #116) flashes were delivered with a Grass PS-22 photostimulator housed in a Ganzfeld of 60 centimeters in diameter. Subjects were first light-adapted for 5 minutes to a background of $30 \text{ cd}\text{m}^{-2}$ in luminance; the background was then turned off and the subjects were dark-adapted for 30 minutes. At the end of the dark-adaptation period, a luminance-response function was obtained with the use of 14 flashes of light intensities ranging from -3.95 to 0.05 $\log \text{ cd}\text{m}^{-2}\text{sec}$ in 0.3 log-unit increments. The interstimulus interval was varied between 1 to 10 seconds, depending on the intensity used for the light stimulus¹⁸. Signals were amplified 10,000x within a 1-1000 Hz bandwidth. Analysis was performed on an average of 5 artifact-free ERG responses, acquired off-line for each light intensity with the EGAA software (RC Electronics Inc. Santa Barbara, CA). Recordings were always obtained between 10:00 and 11:00 A.M. and were all performed by the same experimenter (M.H.). Recordings were obtained once in the winter (December 1-March 1) and once in the summer (June 1- September 1) for each subject, with an interval of about 6 months between the two measures. The experiments were done in Montreal, Canada (latitude $45^{\circ}31'N$), over a three-year period (1993-1996).

2.3 Retinal sensitivity estimates

The ERG which is a biopotential, captured at the cornea, represents the electrical activity generated by the retina in response to standardized light stimuli. This signal is composed of several distinct waves originating from different parts of the retina.²⁵ As exemplified in Figure 1, the typical ERG response consists of a negative deflection identified as the a-wave, which is followed by a larger positive deflection which is referred to as the b-wave. Previous studies have shown that the a-wave originates from the photoreceptors while the b-wave is generated by the bipolar-Müller cells complex.²⁶ The amplitude of the b-wave, which is normally used as an index of retinal function, is measured from the trough of the a-wave to the peak of the b-wave, or from the prestimulus baseline to peak of the b-wave when no a-wave is observed.

In this study, retinal sensitivity was estimated with a scotopic luminance-response function obtained following complete dark adaptation. The amplitude of the b-wave was plotted against flashes of increasing intensities until a saturation point in the b-wave amplitude increment was reached. Further increase in the intensity of the stimulus usually yielded to a second plateau (possibly due to a cone contribution) which was not considered in our analysis.^{27,28} The Naka-Rushton equation was used to describe the above function.²⁹ By convention, retinal sensitivity is defined as the intensity (K) necessary to produce a b-wave whose amplitude is half of the maximal amplitude ($\frac{1}{2} V_{max}$) observed at the saturation point (V_{max}). Retinal sensitivity is thus inversely proportional to the K value: a lower K value means a higher retinal sensitivity. The Naka-Rushton parameters, V_{max} and K , were calculated with an

iterative, non-linear regression curve-fitting program (Slide Write software; Advanced Graphics Software, Inc.).

2.4 Statistical Analysis

For the V_{max} and K parameters, two-way ANOVAs for repeated measures were used for statistical comparisons between the two groups and the two seasons. Significant interactions were followed by specific contrast analyses. Pearson's correlations were calculated to examine if the GSS of both groups could be related with: 1) the size of the absolute K value obtained in winter, or 2) the magnitude of the seasonal change in retinal sensitivity, expressed in percentage of deviation of the K value in summer from the K value in winter. Statistical analysis were performed with the program Statistica version 5.0 [StatSoft Inc. (1995) Statistica for Windows, 2325 East 13th Street, Tulsa,OK, 74104 USA].

3. Results

Typical winter and summer ERG luminance-response functions are illustrated in Figure 2 for two normal subjects, and in Figure 3 for two S-SAD subjects. In normals, there was no seasonal difference in the luminance-response curve. However, in S-SAD subjects a marked shift in the functions was observed along the x-axis, which resulted in a change in retinal sensitivity as expressed with the K value. K and V_{max} estimates for each group and each season are shown in Table 1. ANOVA analysis of K showed a significant interaction between the Season and Group factors [F (1,19)=6.25; p<0.05]. Contrast analysis revealed that the difference in retinal sensitivity between the two groups appeared only in winter [F(1,19)=4.47; p<0.05]. As shown in Figure 4, S-SAD subjects experienced lower retinal sensitivity in winter

when compared to summer. ANOVA analysis for the V_{max} parameters revealed no significant group or seasonal difference.

A significant correlation between the GSS and winter values of K was observed ($r=0.45$; $p<0.05$), showing that mood seasonality was associated with lower retinal sensitivity in the winter (Figure 5). There was also a significant correlation ($r=0.52$; $p<0.05$) between the severity of the symptoms as expressed with the GSS and the magnitude of seasonal change in retinal sensitivity (Figure 6).

4. Discussion

Our study demonstrates the existence of a seasonal variation in scotopic retinal sensitivity in S-SAD subjects but not in normals. While summer retinal sensitivity is similar in both groups, winter retinal sensitivity is significantly lower in the S-SAD group when compared to normal subjects. Furthermore, it appears that the severity of the reported seasonal mood and behavior variations, as measured with the GSS, is linked to the K value measured in the winter as well as to the magnitude of the seasonal change in retinal sensitivity.

In the present study, use of a luminance-response function allowed us to overcome some of the limitations encountered in previous studies which relied solely on the absolute amplitude measurement of the ERG b-wave as the sole parameter to represent retinal sensitivity. The most important limitation is that the amplitude of the b-wave can be directly affected by electrode placement (mostly observed with corneal non-contact electrodes), pupil size or length of the eyeball.^{30,31} In our protocol, using the luminance-response function, it was expected that these factors

would cause a variability between subjects in the absolute amplitude of the V_{max} but would not interfere with the estimates of retinal sensitivity (as long as they are constant for the entire duration of the session). The fact that the K parameter represents a relative and not an absolute value makes it more accurately comparable between subjects.

The underlying process which resulted in the seasonal change in retinal sensitivity in the S-SAD group remains to be determined. The fact that no seasonal variation was observed in the V_{max} parameter suggests that no changes occurred in the number or size of the retinal elements whose activity generate the b-wave.²⁷ However, while the number of photoreceptors is fixed, the relative weight of rod and cone inputs to second order cells at the origin of the b-wave potential can be altered by factors such as the state of adaptation of the eye and the retinal levels of a variety of endogenous neuromodulators such as melatonin and dopamine. Retinal melatonin, which is produced during the dark period,³² is known to take part in the modulation of light sensitivity of the second-order retinal neurons (horizontal cells).³³ However, in contrast to the melatonin produced by the pineal gland, the melatonin produced in the retina is inhibited not only by light exposure, but also by the light dependent release of dopamine by amacrine cells.³⁴ It was previously shown in animal studies that during the light period of the day, the liberation of dopamine by the amacrine cells biases the retinal circuits and favors the transmission of the cone input over the rod input to the horizontal cells³⁵ by inhibiting melatonin production.^{36,37} Reciprocally, during the dark period, synthesis of melatonin by the photoreceptors³⁸ inhibits the calcium-dependent release of dopamine³⁹⁻⁴² and favors the full expression of the rod

input to the horizontal cells. These changes were shown to occur during the normal course of light- and dark- adaptation^{35,43} and, for the melatonin, to be generated in mammals by an endogenous circadian clock.⁴⁴ If the animal findings can be transposed to humans, the decrease in retinal sensitivity experienced by the S-SAD subjects during the winter could indicate that the level of retinal melatonin in the S-SAD subjects was lower than in control subjects, either as a result of a larger production of dopamine prior to the dark adaptation period or because of a lower level of melatonin synthesis during the dark adaptation period. However, at present there is no evidence suggesting an increase in dopaminergic activity in SAD. In fact, previous hypotheses which linked SAD with dopamine suggested a decrease in dopaminergic activity to account for some symptoms reported in SAD.⁴⁵ On the other hand, the melatonin hypothesis in SAD has received some support from studies which showed lower than normal levels of plasma melatonin in depressed patients at nighttime.⁴⁶⁻⁴⁹ There is, however, no evidence that the levels of plasmatic melatonin are correlated with retinal levels since, in humans, retinal melatonin is produced locally in the retina whereas the pineal gland is virtually the only source of circulating melatonin.

Another possible explanation would suggest a change in serotonin levels, as it was shown that the production of retinal melatonin is limited by serotonin availability within the retina.⁵⁰ Interestingly, a dysregulation in serotonergic transmission was postulated in SAD.^{1,51} It is known that during the winter, SAD patients often gain weight, crave for carbohydrates, oversleep and are lethargic,⁵² all behaviors which are thought to be modulated by the serotonergic pathways of the brain. For instance,

carbohydrates intake increases insulin production, which in turn accelerates the entry of tryptophan into the central nervous system where it is converted into serotonin in the raphe nuclei of the mesencephalon.^{53,54} In addition, d-fenfluramine, a serotonin agonist, was shown to be effective in treating SAD patients.⁵⁵ Finally, preliminary findings such as those of Lam et al⁵⁶ showed that tryptophan depletion reverses the antidepressant effect of light therapy in SAD patients, which suggests that the therapeutic effects of light in SAD are produced through the serotonergic pathways. The underlying mechanism by which a brain serotonergic dysregulation would be at the origin of the SAD syndrome remains to be determined. However, if this serotonergic dysregulation also occurs at the level of the retina, this could influence the production of melatonin in the retina and, consequently, retinal sensitivity.

The fact that in the winter, a significant difference in retinal sensitivity was observed between the two groups does not mean that the ERG can be used as a diagnostic tool to identify seasonal mood disorders, at least not in their subsyndromal presentation. As shown in Figure 5, even in the winter, there is a substantial overlap of the K values between normal and S-SAD subjects. This overlap may be due to our inability, with the score derived from the SPAQ, to more accurately discriminate borderline S-SAD from normal subjects. Since the S-SAD subjects report the same symptoms as SAD patients, but with a lower severity, it could be hypothesized that a more pronounced variation in retinal sensitivity would be observed in clinically depressed patients (e.g., SAD patients). In fact, the negative correlation observed between the K value and the GSS (Figure 5) predicts that the more depressed the patient, the lower the K value should be. On the other hand, the retinal sensitivity

value (K) in itself could be less important than the magnitude of the change observed between the seasons, as suggested by the positive correlation between the severity of the symptoms and the seasonal change in retinal sensitivity (Figure 6).

A limitation of the present study is that the subjects of the two groups were not paired for sex and age. However, during the remitted state in the summer, retinal sensitivity of S-SAD subjects did not differ from normals. This fact argues against the possibility that age or sex difference between the two groups affected the results. Furthermore, the similarity in retinal sensitivity between the two groups in the summer suggests that the lower sensitivity in the winter is a state and not a trait of seasonal mood disorder. In Parkinson's disease, it was demonstrated that the decrease in cerebral dopaminergic activity was associated with changes observed in the ERG response.⁵⁷ Similarly, it is suggested that in S-SAD and SAD, a seasonal retinal and cerebral dysregulation (possibly of the serotonergic pathway) would have an impact both on the retinal sensitivity and on the mood. In such a case, the ERG could be of potential use as an objective means to monitor seasonal mood disorders, including the physiological effects of the various treatments used to help these patients.

Acknowledgments:

We thank Dr Robert C. Polomeno and Dr Robert Koenekoop for performing the ophthalmological screening evaluations of the subjects.

References

1. 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.
2. Potkin SG, Zetin M, Stamenkovic V, Kripke D, Bunney WE, Jr.. Seasonal affective disorder: prevalence varies with latitude and climate. *Clin Neuropharmacol*. 1986;9 (suppl.4):181-183.
3. Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, Hamovit JR, Docherty JP, Welch B, Rosenthal NE. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res*. 1990;31:131-144.
4. Rosenthal NE, Sack DA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Wehr TA. Phototherapy for seasonal affective disorder. *J Biol Rhythms*. 1988;3:101-120.
5. Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rafferty B. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology*. 1989;2:1-22.
6. Blehar MC, Lewy AJ. Seasonal mood disorders: consensus and controversy. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26:465-494.

7. Wehr TA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Sack DA, Rosenthal NE. Eye versus skin phototherapy of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1987;144:753-757.
8. Beersma DGM. Do winter depressives experience summer nights in winter? *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:879-880.
9. Remé CE, Terman M, Wirz-Justice A. Are deficient retinal photoreceptor renewal mechanisms involved in the pathogenesis of winter depression? *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:878-879.
10. Lam RW, Beattie CW, Buchanan A, Remick RA, Zis AP. Low electrooculographic ratios in patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1991;148:1526-1529.
11. Ozaki N, Rosenthal NE, Moul DE, Schwartz PJ, Oren DA. Effects of phototherapy on electrooculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*. 1993;49:99-107.
12. Oren DA, Joseph-Vanderpool JR, Rosenthal NE. Adaptation to dim light in depressed patients with seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*. 1991;36:187-193.
13. Oren DA, Moul DE, Schwartz PJ, Alexander JR, Yamada EM, Rosenthal NE. An investigation of ophthalmic function in winter seasonal affective disorder. *Depression*. 1993;1:29-37.

14. Lam RW, Beattie CW, Buchanan A, Mador JA. Electroretinography in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res.* 1992;43:55-63.
15. Ozaki N, Rosenthal NE, Myers F, Schwartz PJ, Oren DA. Effects of season on electro-oculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res.* 1995;59:151-155.
16. Seggie J, MacMillan H, Griffith L, Shannon HS, Martin J, Simpson J, Steiner M. Retinal pigment epithelium response and the use of the EOG and arden ratio in depression. *Psychiatry Res.* 1991;36:175-185.
17. Riemsdag FCC, Verduyn-Lunel HFE, Spekrijse H. The electrooculogram: a refinement of the method. *Doc Ophthalmol.* 1990;73:369-375.
18. Hébert M, Lachapelle P, Dumont M. Reproducibility of electroretinograms recorded with DTL electrodes. *Doc Ophthalmol.* 1996;91:333-342.
19. Kasper S, Rogers SLB, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:837-844.
20. Kasper S, Rogers SLB, Yancey A, Skwerer RG, Schultz PM, Rosenthal NE. Psychological effects of light therapy in normals. In: Rosenthal NE, Blehar MC, eds. *Seasonal affective disorders and phototherapy.* New York: Guilford Press; 1989:260-270.

21. Kasper S, Rosenthal NE. Anxiety and depression in seasonal affective disorders. In: Kendall PC, Watson D, eds. *Anxiety and depression*. San Diego: Academic Press; 1989:341-375.

22. Terman M. On the question of mechanism in phototherapy for seasonal affective disorder: Considerations of clinical efficacy and epidemiology. *J Biol Rhythms*. 1988;3(2):155-172.

23. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:823-833.

24. Rosenthal NE, Genhardt M, Sack DA. Seasonal affective disorder and its relevance for the understanding and treatment of bulimia. In: Hudson JI, Pope HGJr, eds. *The Psychobiology of Bulimia*. Washington: American Psychiatric Press Inc; 1987:205-228.

25. Brown KT. The electroretinogram: its components and their origins. *Vision Res*. 1968;8:633-677.

26. Dowling JE. *The retina: an approachable part of the brain*. Cambridge: The Belknap Press of Harvard University Press; 1987:1-282.

27. Arden GB, Carter RM, Hogg CR, Powell WJK, Clover GM, Lyness AL, Quinlan MP. A modified ERG technique and the results obtained in X-linked retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1983;67:419-430.
28. Aylward GW. A simple method of fitting the Naka-Rushton equation. *Clin Vision Sci*. 1989;4:275-277.
29. Naka KI, Rushton WAH. S-potentials from colour units in the retina of fish (cyprinidae). *J Physiol*. 1966;185:536-555.
30. Vaino-Mattila B. The clinical electroretinogram: the difference between ERG in men and women. *Acta Ophthalmol*. 1951;29:25-32.
31. Peterson H. The normal "b" potential in the single flash ERG. A computer technique study of the influence of age and sex. *Acta Ophthalmol*. 1968;Suppl.99
32. Dubocovich ML, Lucas RC, Takahashi JS. Light-dependent regulation of dopamine receptors in mammalian retina. *Brain Res*. 1985;335:321-325.
33. Wiechmann AF, Yang XL, Wu SM, Hollyfield JG. Melatonin enhances horizontal cell sensitivity in salamander retina. *Brain Res*. 1988;453:377-380.
34. Zawilska JB. The role of dopamine in the regulation of melatonin biosynthesis in vertebrate retina. *Acta Neurobiol Exp*. 1994;54:47-56.

35. Witkovsky P, Stone S, Besharse JC. Dopamine modifies the balance of rod and cone inputs to horizontal cells of the xenopus retina. *Brain Res.* 1988;449:332-336.
36. Zawilska J, Iuvone PM. Catecholamine receptors regulating serotonin N-acetyltransferase activity and melatonin content of chicken retina and pineal gland: D2-dopamine receptors in retina and alpha-2 adrenergic receptors in pineal gland. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;250:86-92.
37. Cahill GM, Besharse JC. Resetting the circadian clock in cultured xenopus eyecups: Regulation of retinal melatonin rhythms by light and D2 dopamine receptors. *J Neurosci.* 1991;11(10):2959-2971.
38. Wiechmann AF, Bok D, Horwitz J. Localization of hydroxyindole-o-methyltransferase in the mammalian pineal gland and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26:253-265.
39. Dubocovich ML. Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature.* 1983;306:782-784.
40. Nowak JZ. Melatonin inhibits [3H]-dopamine release from the rabbit retina evoked by light, potassium and electrical stimulation. *Med Sci Res.* 1988;16:1073-1075
41. Nowak JZ, Kazula A, Golembiowska K. Melatonin increases serotonin N-Acetyltransferase activity and decreases dopamine synthesis in light-exposed chick

- retina: in vivo evidence supporting melatonin-dopamine interaction in retina. *J Neurochem.* 1992;59:1499-1505.
42. Boatright JH, Rubim NM, Iuvone PM. Regulation of endogenous dopamine release in amphibian retina by melatonin: the role of GABA. *Vis Neurosci.* 1994;11:1013-1018.
43. Redburn DA, Mitchell CK. Darkness stimulates rapid synthesis and release of melatonin in rat retina. *Vis Neurosci.* 1989;3:391-403.
44. Tosini G, Menaker M. Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science.* 1996;272:419-421.
45. Depue RA, Arbisi P, Krauss S, Iacono WG, Leon A, Muir R, Allen J. Seasonal independence of low prolactin concentration and high spontaneous eye blink rates in unipolar and bipolar II seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:356-364.
46. Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G. A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: Plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psychiatry.* 1984;19(8):1215-1228.
47. Nair NPV, Hariharasubramanian N, Pilapil C. Circadian rhythm of plasma melatonin in endogenous depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1984;8:715-718.

48. Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, Uden F, von Rosen D, Ljunggren JG, Wetterberg L. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 1985;71:319-330.
49. Steiner M, Brown GM, Goldman S. Nocturnal melatonin and cortisol secretion in newly admitted psychiatric inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1990;240:21-27.
50. Cahill GM, Besharse JC. Circadian regulation of melatonin in the retina of *xenopus laevis*: limitation by serotonin availability. *J Neurochem.* 1990;54:716-719.
51. Jacobsen FM, Murphy DL, Rosenthal NE. The role of serotonin in seasonal affective disorder and the antidepressant response to phototherapy. In: Rosenthal NE, Blehar MC, eds. *Seasonal Affective Disorders and Phototherapy*. New York London: The Guilford Press; 1989:333-341.
52. Wehr TA. Seasonal vulnerability to depression - implications for etiology and treatment. *Encephale.* 1992;18:479-483.
53. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science.* 1971;174:1023-1025.

54. Wurtman R,J., Wurtman JJ. Carbohydrates and depression - Several related behavioral disorders recognized in the past decade are characterized by disturbances of appetite and mood. One of the best-known is seasonal affective disorder, or SAD. *Scientific American*. 1989;260:68-75.
55. O'Rourke D, Wurtman JJ, Wurtman RJ, Chebli R, Gleason R. Treatment of seasonal depression with d-fenfluramine. *J Clin Psychiatry*. 1989;50:343-347.
56. Lam RW, Zis AP, Grewal A, Delgado PL, Charney DS, Krystal JH. Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:41-44.
57. Jaffe MJ, Bruno G, Campbell G, Lavine RA, Karson CN, Weinberger DR. Ganzfeld electroretinographic findings in Parkinsonism: untreated patients and the effect of levodopa intravenous infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:847-852.

Table 1

K and V_{max} estimates (mean \pm SD) obtained from the ERG luminance-response function of 9 normal and 12 S-SAD subjects, in winter and summer.

	K (log cd.m ⁻² .s)		V_{max} (μ Volts)	
	Normals	S-SAD	Normals	S-SAD
Winter	-2.95 \pm .09	-2.82 \pm .17	142 \pm 37	156 \pm 43
Summer	-2.98 \pm .11	-3.00 \pm .16	144 \pm 41	157 \pm 51

K = Naka-Rushton parameter representing retinal sensitivity; V_{max} = Naka-Rushton parameter representing the maximum b-wave amplitude observed at the first plateau on the luminance-response function; S-SAD= Subsyndromal seasonal affective disorder.

Figure 1. Example of a typical ERG elicited with a medium blue-green stimulus obtained from a normal subject under scotopic conditions. The arrow indicates flash onset. Calibration: Horizontal =20 milliseconds; Vertical =50 μ volts.

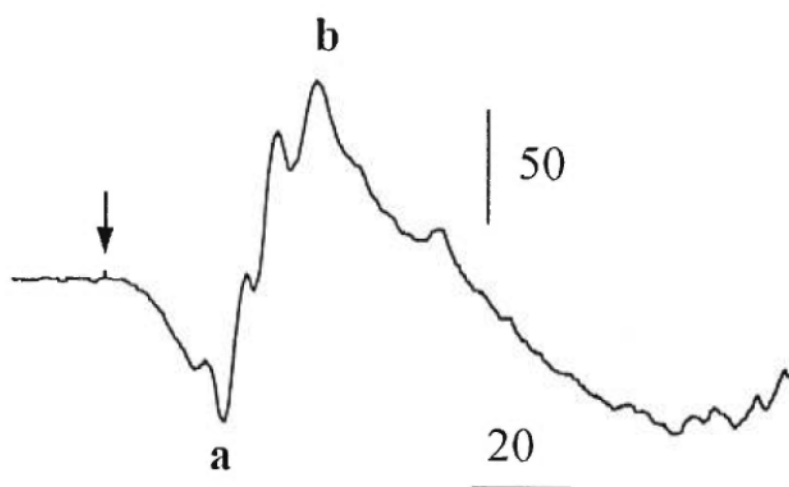
Figure 2. Averaged winter and summer luminance-response functions obtained from two normal subjects. K = retinal sensitivity value. GSS=Scores obtained on the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire. Ordinate: b-wave amplitude in μ volts ; Abscissa: intensity of the flash stimulus expressed in log unit of attenuation of the maximum intensity of the flash ($0.85 \log \text{ cd.m}^{-2}.\text{sec.}$).

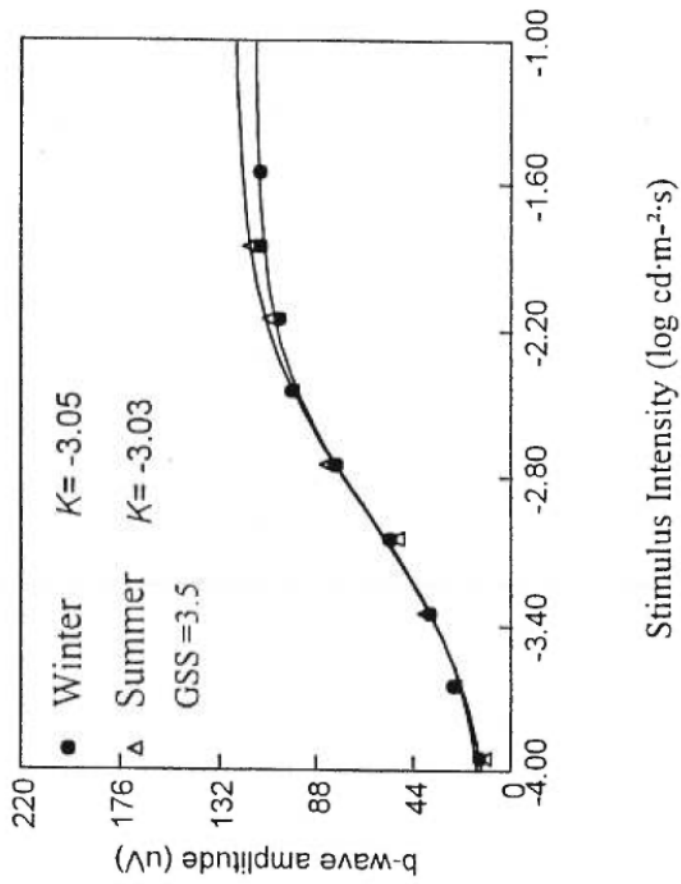
Figure 3. Averaged winter and summer luminance-response functions obtained from two S-SAD subjects. Results are presented as in Figure 2.

Figure 4. Mean (\pm SE) of retinal sensitivity values (K) for each season in S-SAD and normal subjects. Note that the ordinate scale was reversed so that the bottom would represent lower sensitivity and the top higher sensitivity.

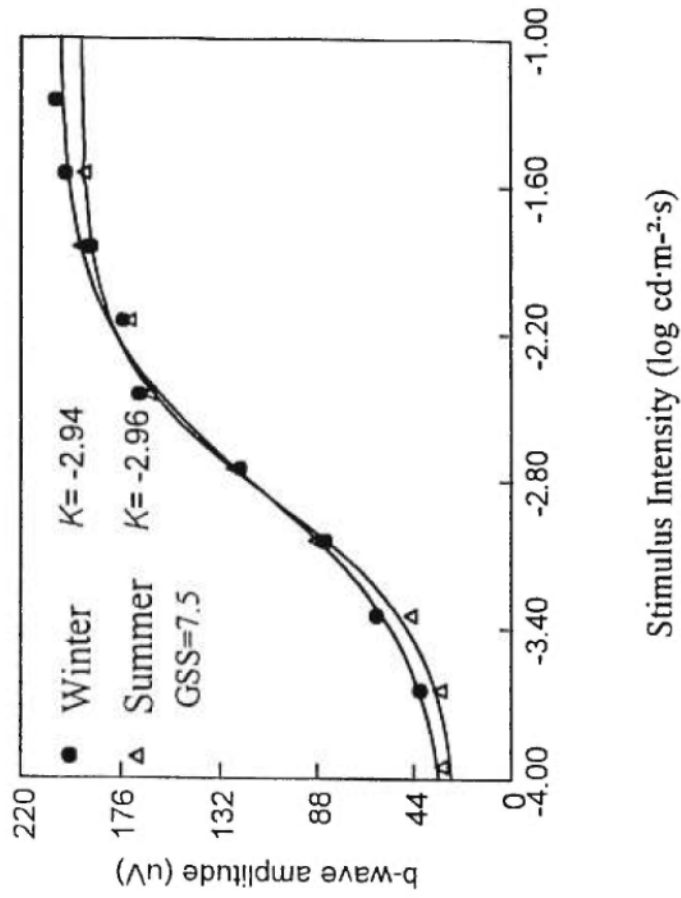
Figure 5. Correlation between the Global Seasonality Scores (GSS) and the K values measured in the winter for all subjects of both groups. Note that the ordinate scale was reversed so that the bottom would represent lower sensitivity and the top higher sensitivity.

Figure 6. Correlation between the Global Seasonality Scores (GSS) and the percentages (%) of deviation of the K value in summer from the K value in winter, measured for all subjects of both groups.

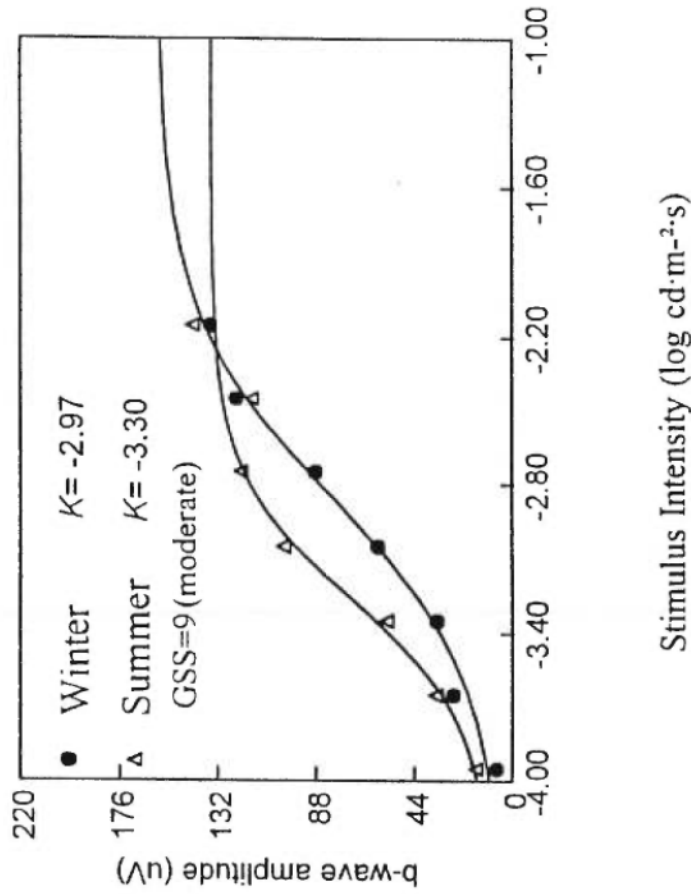




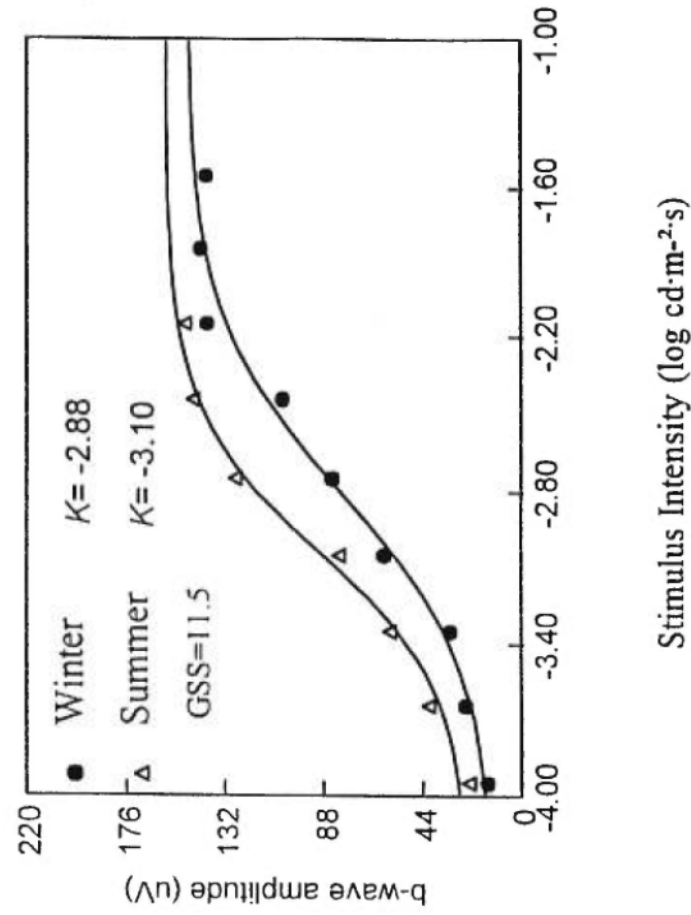
Stimulus Intensity (log cd·m⁻²·s)



Stimulus Intensity (log cd·m⁻²·s)



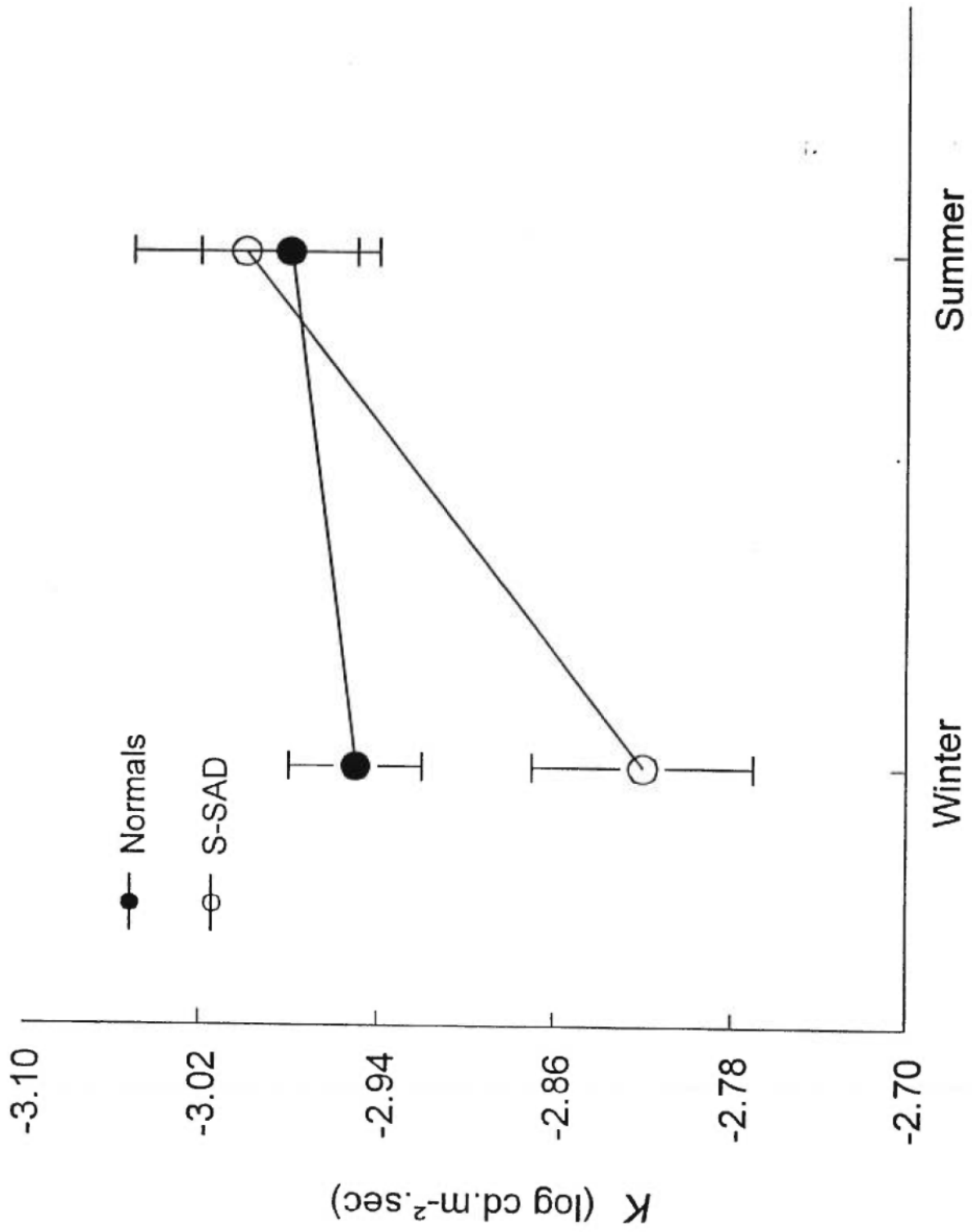
Stimulus Intensity (log cd·m⁻²·s)

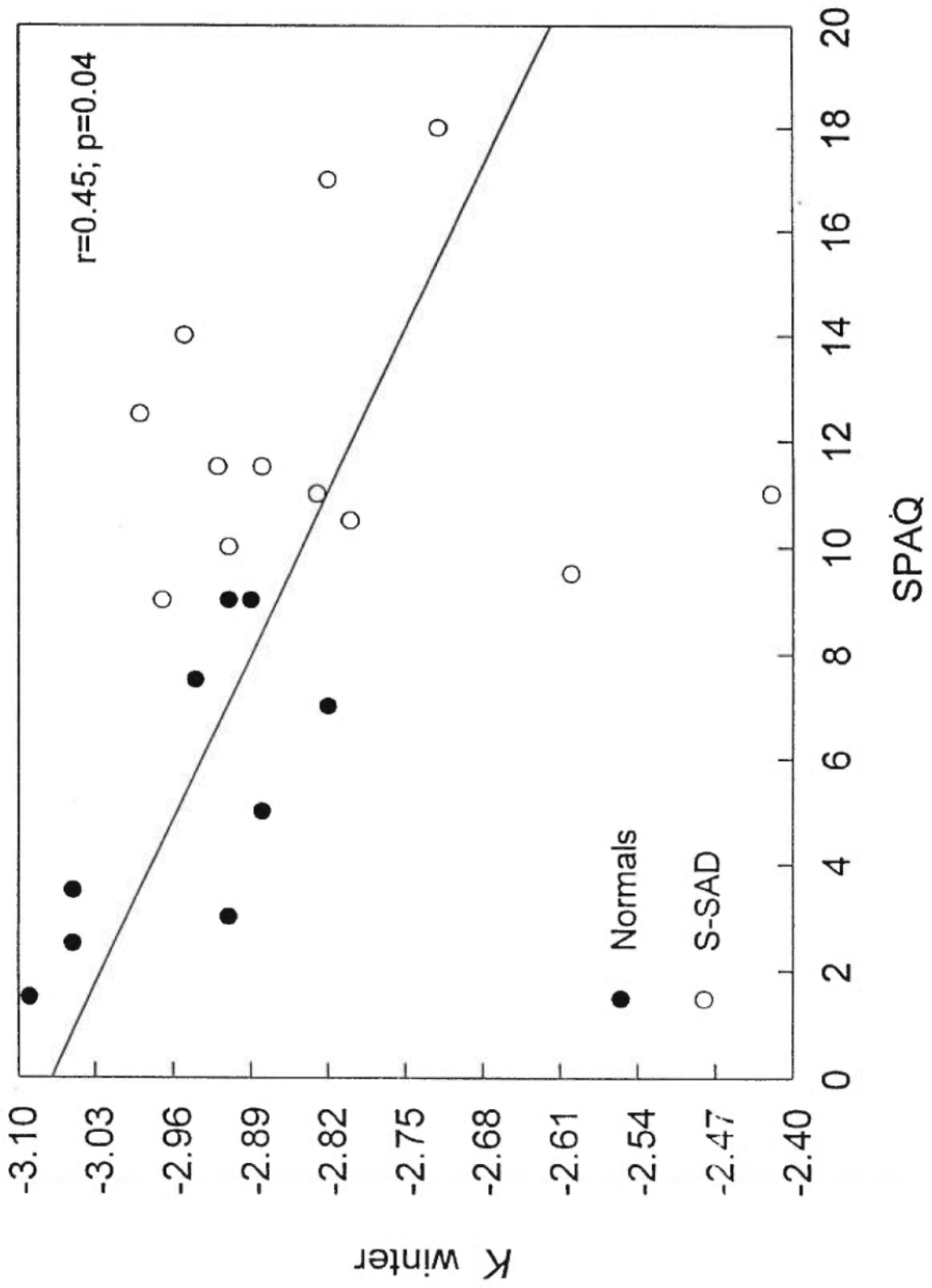


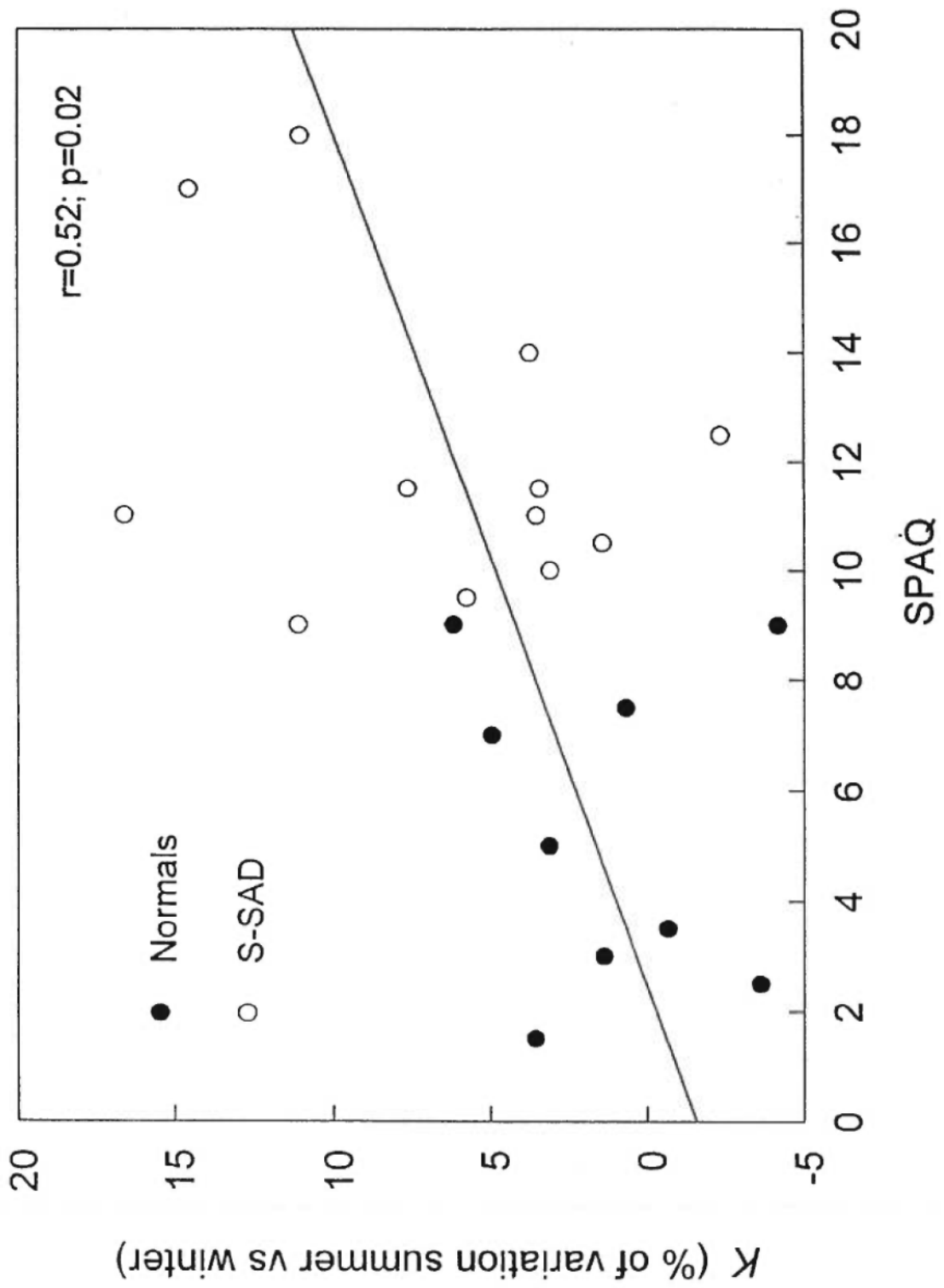
Stimulus Intensity (log cd·m⁻²·s)

b-wave amplitude (uV)

b-wave amplitude (uV)







DISCUSSION GÉNÉRALE

Au cours des 15 dernières années, les recherches en laboratoire ont mis en évidence l'importance de la lumière vive dans le maintien optimal d'une bonne santé physique et mentale chez les individus. À notre latitude, avec les changements de saisons, l'organisme est soumis à des changements importants dans la photopériode et le climat lesquels facteurs sont susceptibles de contribuer à une variation importante dans l'exposition à la lumière vive qui est habituellement disponible à l'extérieur seulement. Malgré tout, la majorité de la population ne semble pas affectée par ces changements saisonniers. Toutefois, il existe une proportion importante de la population qui montre, à des degrés plus ou moins sévères, des troubles saisonniers de l'humeur. Les hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène de dépression saisonnière impliquent une exposition inadéquate à la lumière en hiver, soit causée par une illumination insuffisante ou mal distribuée, soit causée par une sensibilité rétinienne anormale. Les études présentées dans cette thèse avaient donc pour objet d'évaluer l'exposition à la lumière et la sensibilité rétinienne chez une population normale et une population affectée de troubles affectifs saisonniers. Ces mesures ont été obtenues une fois en hiver et une fois en été chez les mêmes sujets.

1. Résumé des résultats et conclusions principales:

Études d'exposition à la lumière

Notre première étude avait pour objectif d'évaluer, chez des personnes en bonne santé physique et mentale, les changements saisonniers dans le patron d'illumination

ambiant. Les résultats de cette étude, présentée dans l'article #1, montrent un changement saisonnier important dans les durées moyennes des expositions quotidiennes à la lumière naturelle (>1000 lux) entre l'été (2h37) et l'hiver (27 min). Les analyses, par moments de la journée, indiquent que l'illumination naturelle est constituée de brefs épisodes d'exposition à la lumière vive répartis également tout au long de la journée, principalement entre l'heure de lever des sujets et l'heure du coucher du soleil. En matinée, moment de la journée où la lumière vive a le plus d'importance pour l'entraînement de l'oscillateur circadien, on observe une durée moyenne d'exposition quotidienne à la lumière vive quatre fois plus grande en été (40 min) qu'en hiver (10 min). En hiver, la réduction de lumière naturelle est compensée par une quantité équivalente de lumière artificielle de plus faible intensité (<1000 lux). Toutefois, en morcelant les intensités en deçà de 1000 lux en très faible (0.1-1 lux), faible (1-100 lux) et moyenne (100-1000 lux), les analyses indiquent que le patron d'illumination artificielle n'est pas significativement différent entre les deux saisons. Ces analyses indiquent aussi que plus de 50% de la période d'éveil des sujets est passée à une illumination en deçà de 100 lux et ce, même en été. Même si la durée de la période d'éveil est maintenue constante d'une saison à l'autre, on observe toutefois un déplacement dans l'horaire de sommeil avec des heures de lever et de coucher significativement plus tôt en été qu'en hiver. Dans leur ensemble, ces données remettent en question l'affirmation, dérivée des recherches en laboratoire, voulant qu'une exposition quotidienne de plusieurs heures de lumière vive soit nécessaire à la synchronisation de l'oscillateur circadien et donc au bien-être des individus.

Notre deuxième étude avait pour objectif de comparer les durées d'illumination naturelle chez des sujets normaux sans troubles saisonniers de l'humeur (non S-DAS) et des sujets montrant des troubles saisonniers de l'humeur (S-DAS). Les résultats de cette étude, présentés dans le deuxième article, ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes dans les durées et les moments d'illumination au-dessus de 1000 lux. Les sujets S-DAS, tout comme les sujets normaux (non S-DAS), sont exposés à environ 30 minutes de lumière naturelle en hiver comparativement à une durée quotidienne moyenne de 2 heures en été. Les résultats de cette étude suggèrent que les variations saisonnières de l'humeur ne peuvent s'expliquer seulement par une carence en lumière naturelle en hiver. Le fait que les sujets S-DAS obtiennent des scores plus élevés que les sujets non S-DAS aux questionnaires de dépression et d'anxiété et ce, même en été, suggère que d'autres facteurs, tel qu'une prédisposition psychologique, pourraient contribuer à l'apparition de troubles de l'humeur.

Évaluation de la sensibilité rétinienne

Un des objectifs de cette thèse était de procéder à une évaluation saisonnière (une fois à l'été et une fois à l'hiver) de la sensibilité rétinienne chez les mêmes sujets. Le troisième article de cette thèse avait donc pour objectif de tester la validité d'un protocole utilisant l'électrorétinogramme (ERG) comme outil de mesure de la sensibilité rétinienne. Dans cette étude, l'évaluation de la sensibilité rétinienne a été

obtenue à partir des paramètres V_{max} et K identifiés sur une courbe intensité-réponse. Les hauts coefficients de fidélité, soit 0.97 et 0.92 respectivement pour les variables V_{max} et K , indiquent que les paramètres conduisant à l'estimation de la sensibilité rétinienne sont hautement reproductibles d'un enregistrement à l'autre. Grâce à l'utilisation d'une courbe intensité-réponse, ce protocole ERG permet une mesure relative de la sensibilité rétinienne qui, contrairement à une mesure absolue, rend possible la comparaison des résultats obtenus d'un sujet à l'autre, d'une saison à l'autre et même d'un laboratoire à l'autre. De plus, l'utilisation d'une électrode qui n'est pas de type verre de contact, soit l'électrode DTL, favorise l'utilisation à plus grande échelle de la technique ERG comme méthode objective et non-invasive pour étudier les fonctions rétiniennes.

La quatrième et dernière étude rapportée dans cette thèse avait pour objectif de mesurer en été et en hiver la sensibilité rétinienne chez les normaux (non S-DAS) et les S-DAS à l'aide du protocole ERG que nous avons développé. Les résultats de cette étude indiquent que lorsque comparés aux normaux, les S-DAS montrent une sensibilité rétinienne similaire en été mais significativement plus faible en hiver. Des analyses de corrélations entre les scores bruts de sensibilité (K) et de saisonnalité de l'humeur (GSS) suggèrent: 1) qu'une sensibilité rétinienne plus faible en hiver est corrélée avec un score élevé de saisonnalité de l'humeur, et 2) que plus la différence saisonnière dans la sensibilité rétinienne est élevée, plus on observe un score élevé de saisonnalité de l'humeur. Le fait qu'aucun changement ne soit observé dans le paramètre V_{max} suggère que les changements de sensibilité rétinienne ne sont pas

reliés à des changements dans le nombre d'éléments fonctionnels impliqués dans la génèse de l'onde-b de l'ERG. L'hypothèse principale pour expliquer ces résultats est que les changements saisonniers dans la sensibilité rétinienne chez les S-DAS seraient dûs à une variation saisonnière dans les neuromodulateurs rétiniens impliqués dans la sensibilité rétinienne, principalement la mélatonine. Le fait que la sérotonine semble impliquée à la fois dans le maintien de l'humeur que dans la production de mélatonine, suggère qu'une dysrégulation à ce niveau pourrait expliquer à la fois les changements rétiniens et les symptômes de dépression saisonnière.

2. Rôle/importance de la lumière chez l'humain en milieu naturel

Si la lumière naturelle est nécessaire à l'entraînement de l'oscillateur circadien et au maintien de l'humeur, les données présentées dans le premier article suggèrent qu'en condition naturelle, une exposition de courte durée est suffisante. Cette conclusion provient du fait que les sujets qui ont participé à cette étude ne se plaignaient ni de problèmes de sommeil ni de troubles de l'humeur malgré une exposition quotidienne moyenne en hiver de seulement 30 minutes de lumière vive. De plus, si la lumière vive en matinée est nécessaire à la synchronisation de l'horloge biologique, il semble que nos sujets pouvaient bien fonctionner même en hiver, avec une exposition quotidienne moyenne de 10 minutes le matin à une lumière de plus de 1000 lux. À première vue, ces observations vont à l'encontre des recherches en laboratoire qui montrent qu'une exposition de plusieurs heures à de la lumière vive en matinée semble nécessaire à la synchronisation de l'oscillateur circadien. Ceci provient du fait

qu'à l'origine, les premières recherches en isolation temporelle (Aschoff et Wever, 1962; Siffre, 1964) indiquaient que le cycle spontané d'activité-repos était d'environ 25 heures. C'est ce qui explique pourquoi les recherches en laboratoire ont tout d'abord cherché à produire des avances de phase d'au moins une heure, soit l'avance de phase nécessaire au maintien d'une synchronisation circadienne. Toutefois, certaines études plus récentes suggèrent que la période endogène de l'oscillateur circadien est plus près de 24 heures (24.2h) que ce qui avait été proposé au départ (Campbell et al. 1993; Czeisler et al. 1995), rendant ainsi l'avance de phase nécessaire au maintien d'une synchronisation avec l'environnement à 12 minutes par jour au lieu d'une heure. Il se peut donc que la quantité de lumière naturelle reçue même en hiver soit suffisante pour maintenir une synchronisation quotidienne. De plus, les durées d'exposition à la lumière naturelle étant très variables d'une journée à l'autre, il se peut que certaines journées à forte exposition lumineuse permettent de rattraper le délai de phase causé par une synchronisation insuffisante de l'oscillateur circadien lors des jours de faible exposition. Toutefois, le fait que nous n'ayons pas de mesures de la phase de l'oscillateur à l'été et à l'hiver nous empêche de conclure hors de tout doute que les changements saisonniers dans l'illumination naturelle n'ont eu aucun impact sur l'entraînement de l'oscillateur circadien.

La seule mesure circadienne que nous ayons est celle du cycle sommeil-veille où on observe que même si la durée de la période d'éveil est similaire entre les deux saisons, l'heure du lever et du coucher est significativement plus tôt en été par rapport à l'hiver. Ce résultat est intéressant puisqu'une heure de lever avancée peut être un

indice d'une avance de phase de l'oscillateur circadien. Cependant, cette avance dans l'horaire de sommeil peut s'expliquer de plusieurs façons puisque le cycle sommeil-veille est aussi contrôlé par les obligations sociales telles que l'horaire de travail ou des cours. Étant donné que 50% des sujets étaient des étudiants, le changement d'occupation entre l'été (emploi) et l'hiver (cours) pourrait avoir contribué à un changement saisonnier dans l'horaire de sommeil. Toutefois, cette hypothèse ne peut justifier le fait qu'une avance dans l'heure du lever variant de 28 à 42 minutes a aussi été observée chez les trois sujets qui avaient le même emploi avec un horaire stable entre les deux saisons. Pour ces derniers, il est possible qu'en été, le lever du soleil étant plus tôt, la lumière vive pénétrant dans la chambre ait favorisé une avance dans l'heure du lever tandis qu'en hiver, son apparition plus tardive ait favorisé un délai. En effet, comme on peut le constater à la Figure 4 de l'article #1, on observe une augmentation dans le niveau de lumière ambiante aux environs de 5h30 en été par rapport à 7h00 en hiver. Ces changements dans l'illumination ambiante correspondent bien aux changements saisonniers dans l'heure du lever du soleil et pourraient bien avoir contribué à un réveil plus matinal même chez les sujets avec un horaire stable. Des études ayant utilisé une augmentation graduelle de l'intensité lumineuse afin de simuler le lever du soleil ont observé chez des sujets DAS qu'un effet secondaire de cette thérapie était le réveil prématuré des sujets (Avery et al. 1992). Toutefois, l'intensité lumineuse atteinte dans cette étude (1700 lux) était beaucoup plus forte que celle reçue par nos sujets dans les minutes précédant l'heure du lever. Inversement, il est possible que les rayons du soleil puissent avoir un effet psychologique stimulant chez les sujets les encourageant à se lever plus tôt qu'à l'habitude. Le fait de se

réveiller plus tôt pourrait engendrer à la longue une avance de phase de l'oscillateur circadien qui est très sensible à la lumière du matin. Cette avance pourrait favoriser par la suite l'adoption d'une heure de lever avancée en été par rapport à l'hiver. Toutefois, dans ce cas, même si une évaluation saisonnière de la phase de l'oscillateur circadien nous aurait permis de vérifier si la phase de l'oscillateur était effectivement en avance en été par rapport à l'hiver, il aurait été impossible de déterminer si ce changement de phase était dû à une exposition plus tôt à la lumière ambiante reliée à un changement dans la photopériode ou bien à une heure de lever avancée afin de satisfaire aux obligations sociales.

Une observation importante dans cette étude est que le patron saisonnier d'illumination artificielle de faible et moyenne intensité est demeuré constant entre les deux saisons. Il est donc possible de postuler qu'outre la lumière vive, l'oscillateur en condition naturelle puisse être sensible à des intensités lumineuses plus faibles. Une évaluation des rythmes biologiques conduite par Wehr et al. (1995) a en effet démontré chez des sujets mâles étudiés en condition naturelle, que l'illumination artificielle que l'on retrouve habituellement au travail ou à la maison semblait suffisante pour contrecarrer les effets saisonniers reliés aux changements de photopériode. De plus, plusieurs études ont démontré que la lumière en deçà de 500 lux était suffisante pour produire une suppression significative de la mélatonine (Bojkowski et al. 1987; Cumming et al. 1989; McIntyre et al. 1989; Thompson et al. 1990; Gaddy et al. 1993) ou un changement de phase des rythmes biologiques (Boivin et al. 1996). Une autre étude, plus récente, a aussi démontré qu'une avance de

phase du rythme circadien de la sécrétion de mélatonine telle que produite par une lumière vive et une heure de lever avancée, pouvait être maintenue grâce à une exposition à une lumière de faible intensité (<100 lux) couplée à la nouvelle heure de lever des sujets (Samková et al. 1997). Toutefois, dans ce dernier cas, il est difficile de savoir si l'entraînement était le résultat de la lumière ambiante ou de l'activité des sujets lors du lever. De plus, une autre possibilité serait que le maintien de cet entraînement puisse être le résultat d'une contribution des *zeitgebers* sociaux. En effet, certaines études ont démontré que le cycle lumière-obscurité tel que reproduit en laboratoire avec la lumière artificielle d'intensité moyenne était inefficace lorsque appliqué seul mais gagnait en efficacité lorsque combiné à d'autres *zeitgebers* non-photiques (Wever, 1985). En condition naturelle, des agents synchroniseurs tels que le cycle sommeil-veille et les interactions sociales, lesquels n'ont au départ aucun effet d'entraînement en condition de laboratoire (Duffy et al. 1996), pourraient, tel que suggéré par Elmore et al. (1994), gagner en force lorsque combinés avec d'autres stimuli environnementaux et la lumière ambiante. Dans notre étude, les durées d'illumination à faible et moyenne intensités pourraient donc avoir contribué à maintenir l'entraînement de l'oscillateur circadien grâce à l'addition de la multitude de *zeitgebers* sociaux auxquels les sujets sont continuellement exposés en condition naturelle.

3. Dépression saisonnière et illumination naturelle

L'identification de la forme sous-clinique du syndrome de dépression saisonnière (S-DAS) est très récente. Par le passé, la seule distinction qui était faite dans les études comparatives avec groupes témoins était celle où les sujets rencontraient les critères diagnostiques de troubles dépressifs majeurs du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). C'est pourquoi dans notre première étude, pour être dans la même ligne de pensée que les études antérieures, nous avons sélectionné nos sujets normaux de façon à exclure les sujets DAS sans toutefois exclure systématiquement les sujets S-DAS. Cependant, si on émet l'hypothèse que la différence saisonnière dans l'illumination naturelle est à la source de troubles saisonniers de l'humeur, les différences saisonnières significatives dans l'exposition à la lumière naturelle qui sont rapportées dans la première étude pourraient avoir été amplifiées par l'inclusion de sujets S-DAS (n=4) dans le groupe de sujets normaux. C'est pourquoi, dans la deuxième étude il nous est apparu important de procéder à une évaluation saisonnière d'illumination naturelle chez des sujets S-DAS pour fin de comparaison avec les données d'illumination naturelle des sujets non S-DAS seulement, sélectionnés dans la première étude. Toutefois, même avec cette distinction, les résultats de la deuxième étude indiquent que les changements saisonniers d'illumination naturelle sont similaires entre les sujets normaux (non S-DAS) et les sujets S-DAS. A première vue, une hypothèse pour expliquer ces résultats serait que la distinction entre les normaux et les S-DAS basée sur le questionnaire de saisonnalité SPAQ n'est pas valide parce que même si utilisé dans des études

antérieures, ce questionnaire n'a jamais été dûment validé. Toutefois, le fait que nous ayons observé des différences significatives entre les deux groupes au niveau des échelles de dépression et d'anxiété (article #2), de même qu'au niveau de la sensibilité rétinienne (article #4), suggère qu'il existe une distinction réelle entre les deux groupes. Cependant, on ne peut exclure la possibilité qu'avec une méthode de classification plus rigoureuse et/ou l'utilisation d'un groupe clinique (i.e. DAS) nous aurions pu observer un patron saisonnier d'illumination différent des normaux. Toutefois, le fait qu'une étude comparative entre des normaux et des DAS ne rapporte aucune différence (Oren et al. 1994) dans le patron d'illumination hivernale suggère qu'une carence en lumière naturelle en hiver ne peut expliquer à elle seule l'apparition des troubles saisonniers de l'humeur.

Pour l'instant, l'hypothèse qui nous apparaît la plus plausible pour expliquer le syndrome de dépression saisonnière est celle de Kasper et al. (1989b) qui suggère que certains individus sont plus vulnérables que d'autres aux changements saisonniers d'illumination naturelle. Il est toutefois difficile de savoir où se situe cette vulnérabilité dans cette population particulière. Le fait que dans notre étude, les sujets S-DAS ont obtenu des scores plus élevés que les normaux aux échelles de dépression et d'anxiété, et ce même en été, suggère que ces derniers sont plus vulnérables aux désordres affectifs ou à la détresse psychologique. Cette observation pourrait suggérer que ces personnes sont plus "sensibles" psychologiquement aux variations environnementales. Cette prédisposition (variation saisonnière de l'humeur) pourrait être de nature familiale/génétique comme semble le suggérer une étude effectuée chez

4639 jumeaux identiques produite avec le SPAQ (Madden et al. 1996). Une autre hypothèse partagée par plusieurs auteurs (Beersma, 1990; Remé et al. 1990) serait que la vulnérabilité des sujets se situe au niveau d'une anomalie rétinienne qui affecterait la sensibilité de ces individus à la lumière.

4. Mesure de la sensibilité rétinienne

Un apport scientifique important de cette thèse fut la validation d'une mesure de sensibilité rétinienne qui soit objective et reproductible. La mesure implique l'utilisation d'une technique électrophysiologique, soit l'électrorétinogramme (ERG) afin d'étudier spécifiquement la sensibilité des bâtonnets rétiens. Même si l'ERG est reconnu depuis longtemps tant dans les milieux cliniques qu'expérimentaux comme une technique efficace pour l'évaluation des fonctions visuelles, il existe très peu d'études en ayant fait usage pour mesurer spécifiquement les variabilités de la sensibilité rétinienne. Ceci est probablement dû au caractère invasif de la technique habituelle qui nécessite une anesthésie de la cornée afin d'apposer une électrode d'enregistrement cornéenne de type verre de contact. Un autre aspect limitatif de cette technique est l'augmentation du risque d'abrasion de la cornée si la durée d'enregistrement dépasse 10 minutes. Avec cette méthode d'enregistrement, une mesure rapide des fonctions rétiniennes est donc préconisée et se résume habituellement à mesurer l'amplitude absolue de l'onde ERG en réponse à une stimulation d'intensité-critère ou encore à trouver l'intensité nécessaire pour évoquer une réponse d'amplitude déterminée. La sensibilité rétinienne ainsi obtenue représente

une mesure absolue qui est beaucoup plus sensible aux variations intra-individuelles (grandeur de la pupille, positionnement des électrodes) et inter-individuelles (sexe, âge, grandeur de l'oeil) que le serait une mesure relative. C'est pourquoi dans notre étude nous avons proposé l'utilisation d'une électrode oculaire de type non-verre de contact (fibre DTL) beaucoup plus confortable, ne nécessitant aucun anesthésique et dont le risque d'abrasion cornéenne est presque inexistant et ce, peu importe la durée d'enregistrement. La méthode d'enregistrement ERG proposée est donc moins invasive et de ce fait plus appropriée pour des études où le recrutement des sujets est souvent difficile et où les protocoles d'enregistrement de longue durée sont souvent nécessaires.

Le protocole ERG présenté dans l'article # 3 consiste en premier lieu à produire, en condition d'adaptation à l'obscurité, une courbe intensité-réponse. Par la suite, l'identification du point de saturation de cette courbe, soit le V_{max} , permet d'estimer le paramètre K (la sensibilité rétinienne) qui représente l'intensité nécessaire pour atteindre une réponse d'amplitude égale à la moitié de l'amplitude V_{max} . Contrairement aux études où l'évaluation de la sensibilité rétinienne était basée sur une mesure absolue du signal ERG, notre évaluation de la reproductibilité des paramètres V_{max} et K a montré qu'avec une mesure relative, les effets de différences inter-individuelles dans la grandeur de l'oeil ou de la pupille et intra-individuelles dans le positionnement des électrodes deviennent négligeables si ces différences demeurent stables durant la session d'enregistrement. Cette observation s'explique par le fait que durant la période d'enregistrement de la courbe intensité-réponse, ces différences

intra- et inter-individuelles affectent de la même façon tous les points de la courbe maintenant ainsi constante la relation réciproque entre les points.

Interprétations physiologiques des paramètres K et V_{max}

En théorie, une variation de la sensibilité rétinienne peut s'expliquer par des facteurs pré-synaptiques ou post-synaptiques. Par exemple au niveau pré-synaptique, il est possible que les photorécepteurs captent une quantité plus faible de photons soit à cause d'une diminution de pigments photosensibles (rhodopsine), une réduction dans le nombre de photorécepteurs fonctionnels ou une absorption pré-rétinienne de la lumière plus élevée que la normale. Au niveau post-synaptique, c'est-à-dire post-récepteurs, la sensibilité du système pourrait possiblement être affectée par une variation dans les neuromodulateurs rétiniens impliqués dans la modulation de la sensibilité rétinienne, tels que la mélatonine ou la dopamine. Selon que les changements soient d'ordre pré-synaptique ou post-synaptique, les paramètres V_{max} et K seraient affectés différemment comme le démontrent certaines recherches cliniques et expérimentales.

En effet, dans certaines études cliniques portant sur les pathologies qui affectent le fonctionnement des photorécepteurs (surtout les bâtonnets) tels que la rétinite pigmentaire (RP), on observe une diminution dans le V_{max} sans toutefois noter un changement important dans le paramètre K , chez les patients où il est encore possible de générer une courbe intensité-réponse (Arden et al. 1983; Massof et al. 1984). À

première vue, cette observation est surprenante puisqu'une réduction dans le fonctionnement des photorécepteurs engendre aussi une baisse de sensibilité visuelle à la lumière. Le fait que K ne change pas dans le cas des RP suggère que ce paramètre 'est pas très sensible aux changements fonctionnels des photorécepteurs tant et aussi longtemps qu'il reste assez de photorécepteurs fonctionnels pour produire une courbe intensité-réponse. Ceci signifierait qu'au stade précoce de la maladie RP, le seuil de perception visuelle d'un signal lumineux est plus élevé que chez les normaux, mais que la capacité à percevoir des différences entre une augmentation ou une baisse d'intensités (sensibilité) demeure normale. Cette différence entre la sensibilité visuelle et rétinienne s'explique par le fait que le seuil de détection électrophysiologique est environ une unité logarithmique plus élevée que le seuil de détection visuelle.

Le même phénomène de variation dans le paramètre V_{max} et non le paramètre K a aussi été observé dans une étude comparant des sujets normaux Blancs et Noirs (Wali et Leguire, 1992). Dans ce cas, la diminution du V_{max} observé chez les Noirs peut s'expliquer par deux différences physiologiques entre les deux groupes. Les Noirs ont 8% moins de bâtonnets que les Blancs (Dorey et al. 1989) et ont plus de mélanine au niveau de l'épithélium pigmentaire (Wali et Leguire, 1992). C'est cette dernière caractéristique chez les Noirs qui, en engendrant à forte intensité lumineuse une absorption pré-rétinienne plus importante que chez les Blancs, conduirait à une saturation plus rapide de la réponse des bâtonnets. Toutefois, la sensibilité du système demeure la même tel que démontré par une valeur de K similaire entre les deux

groupes puisque les éléments de transduction et d'amplification électriques demeurent similaires à ceux des Blancs.

En résumé, le V_{max} nous renseigne sur la quantité d'éléments récepteurs fonctionnels, tandis que le K nous renseigne sur la sensibilité des éléments fonctionnels. Toutefois, dans le cas du paramètre K , il n'existe aucune recherche expérimentale ou clinique où l'action des neuromodulateurs a été impliquée directement dans l'apparition de changements de sensibilité rétinienne. Il est vrai que dans des études avec des patients souffrant de Parkinson on a observé des changements dans la réponse ERG (Jaffé et al. 1987). Toutefois, même s'il est suggéré que ces changements sont probablement reliés à une baisse de l'activité dopaminergique chez ces patients, il n'existe aucune étude où on a utilisé une courbe intensité-réponse afin d'évaluer les effets de cette maladie sur le paramètre K .

Sur la base de ces interprétations, le fait que dans notre étude saisonnière d'évaluation de la sensibilité rétinienne on observe un changement dans le paramètre K et non dans le paramètre V_{max} chez les sujets S-DAS, suggère que le nombre ou l'intégrité des éléments générateurs de la réponse ERG sont les mêmes que chez les sujets normaux, mais que leur sensibilité est affectée. Toutefois, une baisse de sensibilité des éléments impliqués dans la génération de l'onde-b devrait en principe affecter l'amplitude de la réponse maximale (V_{max}) au point de saturation de la courbe intensité-réponse. Pour expliquer le fait qu'il n'existe aucune différence saisonnière dans le V_{max} , il faut conclure à un déplacement complet de la courbe intensité-réponse

sur l'axe des x . Ceci aurait pour effet de maintenir constante l'amplitude du V_{max} qui serait toutefois obtenue à une intensité de stimulation plus élevée. Si on examine les deux exemples de courbes intensité-réponse produites chez les sujets S-DAS (figure 3, article #4), on peut observer ce phénomène de déplacement de la courbe intensité-réponse sur l'axe des x .

5. Relation entre neuromodulateurs et sensibilité rétinienne

Une caractéristique commune à la glande pinéale et la rétine est l'habilité de synthétiser la mélatonine durant la période de noirceur (Wiechmann, 1986). En général, la synthèse et la libération de la mélatonine sont régulées de la même façon dans les deux tissus par le cycle lumière-obscurité (Hamm et Menaker, 1980; Yu et al. 1982). Toutefois, contrairement à la glande pinéale où la noradrénaline joue un rôle de régulation dans la production de mélatonine via les récepteurs alpha (Klein et al. 1983), dans la rétine, ce rôle de régulation est joué par la dopamine via les récepteurs D_2 localisés sur les photorécepteurs (Cahill et Besharse, 1991). De plus, la mélatonine produite dans la rétine a aussi été impliquée dans la neuromodulation de la sensibilité des photorécepteurs bâtonnets. En effet, la mélatonine qui est sécrétée durant la noirceur semble favoriser l'activité des bâtonnets (Wiechmann et al. 1988), tandis que la dopamine qui est activée par la lumière semble avoir pour fonction de favoriser l'activité des cônes (Witkovsky et al. 1988). L'apparente dépendance de la dopamine et de la mélatonine à la lumière et la noirceur respectivement combinée à

leur inhibition réciproque permettrait une adaptation optimale du système visuel aux conditions d'illumination ambiante.

Dans notre étude, puisque d'une saison à l'autre la sensibilité rétinienne était testée le matin à la même heure, une diminution de la sensibilité rétinienne au niveau des bâtonnets pourrait s'expliquer de deux façons: 1) soit par une augmentation de l'activité dopaminergique ce qui aurait pour effet de favoriser une réduction du niveau de mélatonine et ainsi une diminution de la sensibilité rétinienne, ou 2) soit une diminution dans la quantité de mélatonine due à une sécrétion déficiente. Toutefois, il est à noter que dans les deux cas, ces hypothèses tiennent pour acquis qu'à l'heure de l'enregistrement de l'ERG, soit entre 10 et 11 heures, il existe toujours une production de mélatonine. Toutefois, une recherche chez le rat a démontré qu'une production de mélatonine avait lieu dans la rétine environ deux minutes suivant le passage de la lumière à la noirceur (Redburn et Mitchell, 1989). Les auteurs ont proposé que dans la rétine, la mélatonine pourrait avoir un rôle à jouer dans l'adaptation de la rétine à la noirceur.

Pour ce qui est de la dopamine, une évaluation spécifique de la sensibilité des cônes aurait été nécessaire afin de vérifier l'existence d'une augmentation de l'activité dopaminergique rétinienne. Toutefois, une augmentation de la dopamine nous apparaît peu probable. En effet, la seule hypothèse proposant un lien entre la dopamine et le DAS suggère une baisse de l'activité dopaminergique afin d'expliquer certains symptômes communément observés chez ces patients (Depue et al. 1990).

En contrepartie, certaines études ont démontré que le niveau plasmatique de mélatonine était moins élevé chez les DAS que chez les normaux (Claustrat et al. 1984; Nair et al. 1984; Beck-Friis et al. 1985; Steiner et al. 1989). Toutefois, la mélatonine rétinienne étant produite par les photorécepteurs (Wiechmann et al. 1985), sa durée et son niveau de sécrétion sont peut-être indépendants de ceux de la pinéale. De plus, malgré le fait qu'une production déficiente de mélatonine puisse en théorie expliquer la baisse de sensibilité rétinienne chez nos sujets S-DAS, il n'existe aucune hypothèse permettant d'expliquer comment une baisse de production de mélatonine pourrait être à la source des symptômes de la dépression saisonnière.

6. Rôle de la sensibilité rétinienne dans l'humeur

1) Hypothèse circadienne

L'hypothèse que semblent partager plusieurs chercheurs pour expliquer la dépression saisonnière est celle où les changements saisonniers de l'humeur seraient reliés à une désynchronisation circadienne. Cette hypothèse origine d'une étude ayant démontré un délai de phase chez des patients DAS en hiver lorsque comparés à des sujets normaux (Lewy et al. 1987b). Cette hypothèse demeure toujours très populaire malgré le fait que plusieurs études n'ont pu documenter cette observation entre les patients DAS et des sujets témoins, dans les rythmes de température centrale du corps et de la mélatonine (Rosenthal et al. 1990; Levendosky et al. 1991; Checkley et al.

1993; Eastman et al. 1993). De plus, une autre étude n'a trouvé aucun changement entre l'été et l'hiver chez les DAS dans la phase du rythme de la température centrale du corps (Levendosky et al. 1991). Toutefois, dans une étude récente n'impliquant que des sujets féminins, on a observé en hiver, dans le groupe de femmes DAS, une phase plus tardive (que celle observée dans le groupe de femmes normales) dans l'apparition du minimum de la température centrale du corps et dans le rythme du cortisol, mais aucun changement significatif dans le rythme de TSH (Avery et al. 1997). Il faut toutefois faire preuve de beaucoup de prudence dans l'interprétation de ces résultats puisque cette étude ne comportait que 6 sujets DAS et 6 sujets normaux et que la conclusion des auteurs d'un délai de phase chez les DAS demeure incertaine puisqu'aucune évaluation saisonnière n'a été produite. Récemment, dans une étude saisonnière comportant un nombre plus important de sujets, on a observé cette fois un allongement de la durée de sécrétion de mélatonine en hiver, seulement chez les patients DAS masculins, tandis qu'aucun changement saisonnier n'était observé chez les femmes DAS (Wehr et al. 1997). Ce dernier résultat est intéressant puisque dans nos études on observe en matinée en hiver, à la fois une diminution de l'exposition à la lumière et une diminution de la sensibilité rétinienne chez les S-DAS ce qui pourrait favoriser un allongement dans la période de sécrétion de la mélatonine en hiver. Toutefois, il est à noter que la majorité de nos sujets S-DAS étaient des femmes (8 sur 12) et que l'allongement de la sécrétion de mélatonine a été rapporté chez des hommes DAS seulement. De plus, il n'existe aucune indication que l'allongement de la période de sécrétion de mélatonine puisse avoir un lien avec la dépression saisonnière, puisque: 1) dans la majorité des cas les patients DAS sont des femmes

(Carrier et Dumont, 1995), et 2) le même allongement de la période de sécrétion de mélatonine a aussi été observé chez les normaux mais cette fois chez des femmes (Wehr et al. 1997).

2) Hypothèse d'adaptation rétinienne aux changements d'illumination

Le maintien saisonnier du niveau de sensibilité rétinienne chez les normaux va à l'encontre de l'hypothèse proposée par différents auteurs de la présence d'un phénomène d'adaptation rétinienne afin de compenser pour un manque de lumière en hiver (Beersma, 1990; Ozaki et al. 1995). Malgré le fait que notre deuxième étude montre qu'effectivement il existe une différence saisonnière dans la durée d'exposition à la lumière naturelle chez les normaux (non S-DAS), aucune augmentation de la sensibilité rétinienne n'est observée en hiver chez ces derniers. Il est à noter qu'un mécanisme d'adaptation rétinienne a été observé chez certains animaux en hibernation (Remé et Young, 1977) ou lors de manipulations expérimentales, par exemple en soumettant des rats albinos à des conditions d'illumination très faible dès la naissance (Penn and Williams, 1986). Chez l'humain, un tel mécanisme ne semble pas exister en condition naturelle peut-être parce que plus de 90% de l'illumination reçue se retrouve majoritairement dans les faibles et moyennes intensités lumineuses, lesquelles demeurent constantes d'une saison à l'autre tel que démontré dans notre premier article. Le phénomène de photostasie pourrait peut-être être observé en condition de laboratoire où on soumettrait des sujets à des conditions d'illumination très faible pour une période de temps prolongée.

3) *Hypothèse d'anomalie rétinienne chez les DAS*

La deuxième hypothèse voulant qu'une anomalie rétinienne représenterait un trait chez les sujets DAS n'est pas appuyée par nos résultats. En fait, nos résultats suggèrent que la sensibilité rétinienne plus faible observée chez les S-DAS est cyclique puisque la sensibilité rétinienne revient à la normale en été. Toutefois, le fait qu'on observe un chevauchement entre les scores de sensibilité rétinienne entre les sujets normaux et les S-DAS indique que l'évaluation de la sensibilité rétinienne ne peut être utilisée en soi comme outil diagnostique afin de différencier les deux groupes. Un chevauchement aurait peut-être pu être évité avec une meilleure différenciation des groupes ou par l'utilisation de patients DAS. L'observation d'une corrélation négative entre les scores bruts de sensibilité en hiver et les scores de saisonnalité de l'humeur (GSS) supporte cette hypothèse. Toutefois, il est possible que la magnitude de la variation saisonnière de sensibilité rétinienne soit plus importante que le score brut de sensibilité comme le suggère la corrélation positive entre le pourcentage de variation saisonnière de K et le GSS. Toutefois, nos mesures ne nous permettent en aucun cas de conclure que la dépression saisonnière résulterait d'une variation saisonnière dans la sensibilité rétinienne.

7. Changements saisonniers de l'humeur: hypothèse sérotoninergique

À ce jour, la seule hypothèse qui nous permettrait d'expliquer la corrélation entre une baisse de sensibilité rétinienne saisonnière et les troubles saisonniers de l'humeur

est celle où une même dysrégulation hormonale cérébrale ou de certains neurotransmetteurs modulerait à la fois la sensibilité rétinienne et l'humeur. La sérotonine représente la candidate idéale pour une telle hypothèse puisque qu'un déficit à ce niveau a déjà été postulé afin d'expliquer les symptômes propres au DAS (Rosenthal et al. 1984; Jacobsen et al. 1989). En effet, les symptômes dits atypiques caractéristiques de la dépression saisonnière tels que le gain de poids, le besoin d'hydrates de carbones, l'hypersomnie et la léthargie (Wehr, 1992) sont des comportements qui sont modulés par des voies sérotoninergiques du cerveau (Meltzer 1990; Curzon 1990; Jimerson et al. 1990). De plus, une étude a démontré que l'utilisation d'un agoniste sérotoninergique, le d-fenfluramine, avait un effet thérapeutique chez les patients DAS (O'Rourke et al. 1989). Finalement, des données préliminaires suggèrent que la déplétion du tryptophane (élément de base nécessaire à la production de sérotonine) renverse l'effet antidépresseur du traitement à la lumière vive chez les DAS ce qui suggère que l'effet thérapeutique de la lumière serait médié via les voies sérotoninergiques (Lam et al. 1996).

Au niveau de la rétine, la sérotonine est aussi impliquée dans la production de la mélatonine. L'acide aminé en provenance de la diète qui est nécessaire pour la production de la mélatonine est le tryptophane. Le tryptophane est absorbé dans le sang par les pinéaloctes avant d'être hydroxylé en 5-hydrotryptophane (5-HTP) par l'enzyme tryptophane hydroxylase. La 5-HTP est ensuite décarboxylée par l'enzyme aminé aromatique décarboxylase pour devenir de la 5-hydroxytryptamine ou sérotonine (5-HT). La sérotonine est par la suite acétylée par l'enzyme arylalkylamine N-

acétyltransférase (NAT) pour devenir de la N-acétylsérotinine. La N-acétylsérotinine est transformée finalement en mélatonine par l'enzyme hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT). Chez l'animal, il a été démontré que la production de la mélatonine était aussi dépendante de la disponibilité la sérotinine (Cahill et Besharse, 1990), ce qui signifie qu'une diminution de l'activité sérotoninergique pourrait donc expliquer à la fois une diminution de sécrétion de la mélatonine et une baisse de sensibilité rétinienne.

L'hypothèse sérotoninergique permet aussi d'expliquer l'aspect cyclique du syndrome DAS et de la modulation de la sensibilité rétinienne. En effet, certaines études ont démontré l'existence d'une variation saisonnière dans le niveau de sérotinine (niveau plus bas observé à l'automne et l'hiver) chez les normaux (Lacoste et Wirz-Justice 1989; Wirz-Justice, 1979; Brewerton et al. 1988). Cette variation saisonnière dans le niveau de sérotinine cérébrale a aussi été observée chez les patients DAS (Danilenko et al. 1994). Toutefois, les auteurs de cette étude n'ont pas inclus un groupe témoin afin de savoir si cette variation était plus prononcée que chez les normaux. L'observation de Lam et al. (1996) d'une relation entre la lumière et la production de sérotinine est intéressante, puisqu'elle permet d'expliquer pourquoi les symptômes et la diminution de sensibilité rétinienne sont renversés en été au moment où on observe une plus grande exposition à la lumière. En effet, la stimulation de sérotinine par la lumière aurait pour effet de restaurer la production de sérotinine à un niveau optimal.

8. Modèle explicatif de la dépression saisonnière

Lorsque remis dans le contexte de notre étude chez les S-DAS, l'hypothèse d'une déficience sérotoninergique est intéressante puisqu'elle nous permet aussi d'expliquer pourquoi ces derniers ont obtenu des scores d'anxiété et de dépression plus élevés que les normaux et ce, même en été. Selon cette hypothèse, la baisse d'illumination en hiver serait un élément déclencheur du syndrome DAS chez des individus qui sont plus vulnérables aux changements d'illumination à cause d'une déficience pré-existante (probablement légère) dans la production de sérotonine. Cette déficience pourrait être d'ordre génétique comme le suggère l'étude préliminaire de Madan et al. (1996) chez les jumeaux identiques. L'effet antidépresseur du traitement à la lumière vive proviendrait d'une augmentation de l'activité sérotoninergique à un niveau se rapprochant de la normale. Toutefois, pour que ce modèle explicatif fonctionne, il faudrait tout d'abord démontrer l'existence 1) d'une relation de cause à effet entre la lumière et le niveau de sérotonine et 2) d'une déficience dans la production de sérotonine chez les personnes montrant des troubles saisonniers de l'humeur.

Une limite importante de ce modèle est qu'avant de conclure qu'une baisse de sérotonine soit à la source d'une variation saisonnière dans l'humeur et la sensibilité rétinienne, il faut accepter plusieurs hypothèses qui ne sont pas encore démontrées. Par exemple, il faut conclure que chez l'humain la production de mélatonine rétinienne nécessite l'apport de sérotonine d'origine cérébrale malgré le fait que des

études animales on démontré que la rétine pouvait synthétiser sa propre sérotonine au niveau des photorécepteurs (Cahill et Besharse, 1995). Pour pallier à ce problème il faut émettre l'hypothèse qu'une déficience génétique serait à l'origine de la dysrégulation sérotoninergique tant au niveau cérébral que rétinien. Une autre limite importante est l'existence d'une relation entre le niveau de mélatonine rétinien et une modulation de la sensibilité rétinienne au niveau des bâtonnets. En effet, cette théorie dérive d'un certain nombre de modèles animaux proposant un cycle lumière-dopamine-mélatonine qui n'a pas encore été démontré directement chez l'humain. Il faut aussi conclure que la production de mélatonine est toujours présente au moment de l'enregistrement de l'ERG soit entre 10 et 11 heures ou encore que la période d'adaptation de 30 minutes à la noirceur est suffisante pour stimuler la production de mélatonine rétinienne. De plus, on ne peut exclure une hypothèse dopaminergique pour expliquer nos données rétiniennes puisque qu'aucune mesure des cônes n'a été produite dans cette thèse. Toutes ces incertitudes ont pour effet d'entraîner un échaffaudage d'hypothèses qui demeurent toujours dans le domaine du spéculatif.

Perspectives pour des recherches futures

D'autres études en condition naturelle seront nécessaires afin de mieux comprendre la relation entre la durée, le moment et l'intensité de lumière nécessaires à l'entraînement de l'oscillateur circadien. Des mesures d'illumination et des rythmes biologiques devraient être incluses dans les recherches futures. Étant donné les études récentes où on rapporte des différences sexuelles dans l'adaptation des rythmes

biologiques aux changements saisonniers, une attention particulière devrait être portée dans l'établissement de comparaisons entre les hommes et les femmes.

Étant donné les résultats observés chez les S-DAS (tests psychologiques et sensibilité rétinienne), les recherches futures devraient porter une attention particulière à ce sous-groupe de façon à l'exclure des groupes témoins lors d'études comparatives entre les sujets normaux et les DAS. Si les troubles saisonniers varient suivant un continuum, les S-DAS d'aujourd'hui sont donc susceptibles de devenir les DAS de demain. L'étude de ce sous-groupe devient donc pertinente dans une perspective de prévention.

Étant donné l'apparente coexistence entre une baisse de sensibilité rétinienne et la dépression saisonnière, l'évaluation de la sensibilité rétinienne pourrait servir de mesure objective et non-invasive pour étudier l'effet thérapeutique de certains traitements. L'utilisation de la technique pourrait être applicable à toutes maladies où on soupçonne l'existence d'une dysrégulation cérébrale au niveau de transmetteurs aussi impliqués dans la modulation de l'activité rétinienne. Dans ce but, il faudrait tout d'abord procéder à des études expérimentales ou cliniques afin d'établir la relation possible entre le paramètre K et l'action de neuromodulateurs rétiniens tels que la dopamine et la mélatonine. L'étude d'une maladie tel que le Parkinson, où l'activité dopaminergique est déjà reconnue comme déficiente, pourrait servir de modèle puisque des aberrations au niveau de l'ERG ont déjà été documentées (Jaffé et al. 1987). Afin d'étudier spécifiquement l'activité dopaminergique, des mesures

spécifiques de l'activité des cônes pourraient s'avérer pertinentes. Certaines études chez les Parkinsonniens, suggèrent que le pattern ERG (PERG), qui est évoqué par une source de lumière texturisée (par exemple un damier fait de carreaux blancs et noirs qui alternent), alors que nos ERG étaient évoqués par une lumière diffuse, serait une mesure sensible pour détecter des variations rétiniennes d'origine dopaminergique (Tagliati et al. 1996).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces études en milieu naturel chez l'humain remettent en question les conclusions provenant d'études en laboratoire en ce qui concerne le rôle de la lumière vive dans l'entraînement des rythmes biologiques et le bien-être des individus. Cependant, même si elle a le mérite de soulever de nouvelles questions, d'autres études seront nécessaires afin d'examiner directement les effets des changements saisonniers d'illumination sur les rythmes biologiques. Toutefois, nos données suggèrent que les recherches futures devraient s'intéresser davantage à l'effet d'entraînement des faibles et moyennes intensités lumineuses en condition naturelle et tenir compte de la contribution des *zeitgebers* sociaux.

Nos études avec les sujets S-DAS indiquent qu'à elle seule, la baisse d'exposition à la lumière naturelle ne peut expliquer l'apparition des symptômes de dépression saisonnière. D'autres facteurs sont à considérer tels que: 1) une prédisposition psychologique apparaissant comme un trait chez ces individus et 2) des variations saisonnières dans la production de sérotonine. La dernière hypothèse a pour avantage d'expliquer à la fois les variations de sensibilité rétinienne et les symptômes de DAS. Afin de confirmer cette hypothèse il faudrait démontrer un effet direct de la lumière sur la production de sérotonine et une déficience génétique dans la production de sérotonine chez les individus présentant des variations saisonnières de l'humeur.

RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Arden GB, Carter RM, Hogg CR, Powell WJK, Clover GM, Lyness AL, Quinlan MP (1983). A modified ERG technique and the results obtained in X-linked retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 67: 419-430.

Aschoff J (1951). Die 24-stunden periodik der maus unter konstanten umgebungsbedingungen. *Naturwissenschaften* 38: 506- 507.

Aschoff J (1981). Annual rhythms in man. Dans: Aschoff J (ed), *Handbook of Behavioral Neurobiology*. New York: Plenum Press, 475-487.

Aschoff J, et Wever R (1962). Spontanperiodik des menschen die ausschulub aller zeitgeber. *Die naturwissenschaften*, , 49,337- 342. Dans: Erman, MK (ed): *The psychogeriatric clinics of North American Sleep Disorders*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1987, 687-709.

Avery D, Bolte MA, et Millet M (1992). Bright light simulation compared with bright morning light in the treatment of winter depression . *Acta Psychiatr Scand* 85: 430-434.

Avery DH, Dahl K, Savage MV, Brengelmann GL, Larsen LH, Kenny MA, Eder DN, Vitiello MV, Prinz PN (1997). Circadian temperature and cortisol rhythms during a constant routine are phase-delayed in hypersomnic winter depression. *Society of Biological Psychiatry* 41:1109-1123.

Bartness TJ, et Goldman BD (1989). Mammalian pineal melatonin: A clock for all seasons. *Experientia* 45: 939-945.

Bartness TJ, et Wade GN (1985). Photoperiodic control of seasonal body weight cycles in hamsters. *Neurosci Biobehav Rev* 9: 599-612.

Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, Uden F, Von Rosen D, Ljunggren JG, Wetterberg L (1985). Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 71:319-330.

Beersma DGM (1990). Do winter depressives experience summer nights in winter? *Arch Gen Psychiatry* 47:879-880.

Berson EL (1975). Electrical phenomena in the retina. Dans Mose (ed): *Adler's Physiology of the Eye*. St-Louis, CV Moseby, 453-499.

Bittman EL (1984). Melatonin and photoperiodic time measurement: evidence from rodents and ruminants. Dans: R.J. Reiter, (ed): *The Pineal Gland.*, Raven Press, New York, 155-192.

Boatright JH, Rubim NM, Iuvone PM (1994). Regulation of endogenous dopamine release in amphibian retina by melatonin: the role of GABA. *Vis Neurosci* 11:1013-1018.

Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA (1996). Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 379:540-542.

Bojkowski CJ, Aldhous ME, English J, Franey C, Poulton AL, Skene DJ, Arendt J (1987). Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright light and dim light in man. *Horm Metabol Res* 19: 437-440.

Bok D(1985). Retinal photoreceptor-pigment epithelium interactions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25 (Friedenwald Lecture), 1659-1694.

Brainard GC, et Morgan WW (1987). Light-induced stimulation of retinal dopamine: a dose-response relationship. *Brain Res* 424: 199-203.

Brewerton TD, Berrettini WH, Nurnberger JI Jr., Linnoila M (1988). Analysis of seasonal fluctuations of CSF monoamine metabolites and neuropeptides in normal controls: findings with 5HIAA and HVA. *Psychiatry Research* 23: 257-265.

Bronson FH (1985). Mammalian reproduction: an ecological perspective. *Biol Reprod* 32:1-26.

Cagampang FRA, et Inouye ST (1994). Diurnal and circadian changes of serotonin in the suprachiasmatic nuclei: regulation by light and an endogenous pacemaker. *Brain Research* 639: 175-179.

Cahill GM, et Besharse JC (1990). Circadian regulation of melatonin in the retina of *Xenopus laevis*: limitation by serotonin availability. *J Neurochem* 54:716-719.

Cahill GM, et Besharse JC (1991). Resetting the circadian clock in cultured *Xenopus* eyecups: regulation of retinal melatonin rhythms by light and D₂ dopamine receptors. *J Neurosci* 11(10):2959-2971.

Cahill GM, et Besharse JC (1995). Circadian rhythmicity in vertebrate retinas: regulation by a photoreceptor oscillator. *Progress in Retinal and Eye Research* 14(1): 267-291.

Campbell SS, Dawson D, Zulley J (1993). When the human circadian system is caught napping: evidence for endogenous rhythms close to 24 hours. *Sleep* 16:638-640.

Checkley SA, Murphy DGM, Abbas M, Marks M, Winton F, Palazidou E, Murphy DM, Franey C, Arendt J (1993). Melatonin rhythms in seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry* 163: 332-337.

Carrier J, et Dumont M (1995). Dépression saisonnière et photothérapie: problématique et hypothèses. *J Psychiatr Neurosci* 20 (1): 67-79.

Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G (1984). A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psychiatry* 19(8):1215-1228.

Cole RJ, Kripke DF, Wisbey J, Mason WJ, Gruen W, Hauri PJ, Juarez S (1995). Seasonal variation in human illumination exposure at two different latitudes. *J Biol Rhythms* 10:324-334.

Cummings MA, Berga SL, Cummings KL, Kripke DF, Haviland MG, Dolshan S, Gillin JC (1989). Light suppression of melatonin in unipolar depressed patients. *Psychiatry Research* 27: 351-355.

Curzon G (1990). Serotonin and appetite. *Ann NY Acad Sci* 600: 521-31.

Czeisler, CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, Ronda JM (1989). Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 244: 1328-1333.

Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Dijk DJ, Rimmer DW, Ronda JM, Allan JS, Emens JS, Kronauer RE (1995). Reassessment of the intrinsic period (τ) of the human circadian pacemaker in young and older subjects. *Sleep Res* 24A:505.

Dalinenko KV, Putilov AA, Russkikh GS, Duffy LK, Ebbesson OE (1994). Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder. *Arct Med Res*, 53:137-145.

Dark J, et Zucker I (1985). Seasonal cycles in energy balance: regulation by light. *Ann NY Acad Sci* 453:170-181.

Dawson D, Lack L, Morris M (1993). Phase resetting of the human circadian pacemaker with use of a single pulse of bright light. *Chronobiology Int* 10:94-102.

- Depue RA, Arbisi P, Krauss S, Iacono WG, Leon A, Muir R, Allen J (1990). Seasonal independence of low prolactin concentration and high spontaneous eye blink rates in unipolar and bipolar II seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47:356-364.
- Dorey KC, Gloria W, Ebenstein D, Garsd A, Weiter JJ (1989). Cell loss in the aging retina: relationship to lipofuscin accumulation and the macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1691-1699.
- Dowling JE (1987). *The retina: an approachable part of the brain*. Cambridge: The Belknap Press of Harvard University Press, 1-282.
- Dubocovich ML(1983). Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature* 306:782-784.
- Dubocovich ML, Lucas RC, Takahashi JS (1985). Light-dependent regulation of dopamine receptors in mammalian retina. *Brain Res* 335:321-325.
- Duffy JF, Kronauer RF, Czeisler CA (1996). Phase-shifting human circadian rhythms: influence of sleep timing, social contact and light exposure. *J Physiol* 495:289-297.

Eastman CI (1990). Natural summer and winter sunlight exposure patterns in seasonal affective disorder. *Physiol Behav* 48:611-616.

Eastman CI, Gallo LC, Lahmeyer HW, Fogg LF (1993). The circadian rhythm of temperature during light treatment for winter depression. *Biol Psychiatry* 34:210-220.

Elmore SK, Betrus PA, Burr R (1994). Light, social zeitgebers, and the sleep-wake cycle in the entrainment of human circadian rhythms. *Research in Nursing & Health*, 17: 471-478.

Espiritu, RC, Kripke DF, Ancoli-Israel S, Mowen MA, Mason WJ, Fel RL, Melville RK, Kaplan OJ (1994). Low illumination experienced by San Diego adults: association with atypical depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 35: 403-407.

Ferraro JS, Steger RW (1990). Diurnal variations in brain serotonin are driven by the photic cycle and are not circadian in nature. *Brain Res.* 512: 121-124.

Gaddy JR, Rollag MD, Brainard GC (1993). Pupil size regulation of threshold of light-induced melatonin suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1398-1401.

Godley BF, et Wurtman RJ (1988). Release of endogenous dopamine from the superfused rabbit retinal in vitro: effect of light stimulation. *Brain Res* 452: 393-395.

Goldman BD (1983). The physiology of melatonin in mammals. *Pineal Res Rev* 1: 145-182.

Gouras P (1991). Color Vision. Dans: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell MT (eds): *Principles of Neural Science*, Third edition, Elsevier, New York, Chap.31,467-480.

Groos, GA, et Meijer JH (1985). Effects of illumination on suprachiasmatic nucleus electrical discharge. *Ann NY Acad Sci* 453:134-146.

Gwinner E (1986). *Circannual Rhythms*. Springer-Verlag. Berlin.

Hamm HE, et Menaker M (1980). Retinal rhythms in chicks: circadian variation in melatonin and serotonin N-acetyltransferase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 77(8):4998-5002.

Hecht S (1937). Rods, cones, and the chemical basis of vision. *Physiol Rev* 17:239-290.

Honma K, et Honma S (1988). A human phase response curve for bright light pulses. *Jpn J Psychiatry Neurol* 42:167-168.

Iuvone PM (1984). Regulation of retinal dopamine biosynthesis and tyrosine hydroxylase activity by light. *Fed Proc* 43: 2709-2713.

Jacobsen FM, Murphy DL, Rosenthal NE (1989). The role of serotonin in seasonal affective disorder and the antidepressant response to phototherapy. Dans: Rosenthal NE, Blehar MC, eds. *Seasonal Affective Disorders and Phototherapy*. New York London: The Guilford Press, 333-341.

Jaffe MJ, Bruno G, Campbell G, Lavine RA, Karson CN, Weinberger DR (1987). Ganzfeld electroretinographic findings in Parkinsonism: untreated patients and the effect of levodopa intravenous infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:847-852.

Jimerson DC, Lesem MD, Kaye WH, Hegg AP, Brewerton TD (1990). Eating disorders and depression: is there a serotonin connection? *Biological Psychiatry* 28 (5): 443-54.

Johnson RF, Moore RY, Morin LP (1988). Loss of entrainment and anatomical plasticity after lesions of the hamster retinohypothalamic tract. *Brain Res* 460:297-313.

Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE (1989a). Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 46:823-833.

Kasper S, Rogers SLB, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE (1989b).
Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective
disorder. *Arch Gen Psychiatry* 46:837-844.

Kauppila A, Kivela A, Pakarinen A, Vakkuri O (1987). Inverse seasonal relationship
between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal
contrast in luminosity. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 823-828.

Klein DC, et Moore RY (1979). Pineal N-Acetyltransferase and hydroxyindole-O-
methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic
nucleus. *Brain Res* 174: 245-262.

Klein DC, Sugden D, Weller JL. (1983). Postsynaptic α -adrenergic receptors
potentiate the β -adrenergic stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase. *Proc
Natl Acad Sci USA* 80: 599.

Lacoste V, Wirz-Justice A (1989). Seasonal variations in normal subjects: an update
of variables current in depression research. Dans: Rosenthal NE, Blehar MC (eds),
Seasonal affective disorders and phototherapy. Guilford Press, New York, 167-229.

Lam RW, Beattie CW, Buchanan A, Remick RA, Zis AP (1991). Low electrooculographic ratios in patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 148:1526-1529.

Lam RW, Beattie CW, Buchanan A, Mador JA (1992). Electroretinography in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 43:55-63.

Lam RW, Zis AP, Grewal A, Delgado PL, Charney DS, Krystal JH (1996). Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 53:41-44.

Levendosky AA, Joseph-Vanderpool JR, Hardin T, Sorek E, Rosenthal NE (1991). Core body temperature in patients with seasonal affective disorder and normal controls in summer and winter. *Biol Psychiatry* 29:524-534.

Lewy, AJ, Wehr T A, Goodwin FK, Newsome DA, Markey S P (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210: 1267-1269.

Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM (1987a). Antidepressant and circadian phase shifting effects of light. *Science* 235:352-354.

Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM (1987b). The phase shift hypothesis for bright light's therapeutic mechanism of action: theoretical considerations and experimental evidence. *Psychopharmacol Bull* 23: 349-353.

Madden PAF, Heath AC, Rosenthal NE, Martin NG (1996). Seasonal changes in mood and behavior: The role of genetic factors. *Archives of General Psychiatry*, 53: 47-55.

Massof, RW, Finkelstein D, Perry C, Starr SJ, Johnson, MA(1984). Properties of electroretinographic intensity-response functions in retinis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 57:279-96.

McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM (1989). Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *Journal of Pineal Research* 6: 149-156.

Meltzer HY (1990). Role of serotonin in depression. *Ann NY Acad Sci* 600:486-99.

Meijer JH, et Rietveld WJ (1989). Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiol Rev* 69(3): 671-707.

Meyer-Bernstein EL, Blanchard JH, Morin LP (1997). The serotonergic projection from the raphe nucleus to the suprachiasmatic nucleus modulates activity phase onset, but not other circadian rhythm parameters. *Brain Research* 755: 112-120.

Minors DS, Waterhouse JM, Wirz-Justice A (1991). A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett* 133:36-40.

Moore RY (1983). Organization and function of a central nervous system circadian oscillators: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Fed Proc* 42: 2783-2789.

Moore RY (1992). The organization of the human circadian timing system. *Prog Brain Res* 93:101-117.

Moore RY, et Lenn NJ (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol* 146:1-14.

Morin LP, Blanchard J (1991). Depletion of brain serotonin by 5,7-DHT modifies hamster circadian rhythm response to light. *Brain Research*, 566: 173-185.

Mrosovsky N (1985). Cyclical obesity in hibernators: the search for adjustable regulator. Dans: Hirsch J, et Vanlatallie TB, (eds): *Recent Advances in Obesity Research IV*, John Libbey, London,45-56.

Nair NPV, Hariharasubramanian N, Pilapil C (1984). Circadian rhythm of plasma melatonin in endogenous depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 8:715-718.

Nowak JZ (1988). Melatonin inhibits [3H]-dopamine release from the rabbit retina evoked by light, potassium and electrical stimulation. *Med Sci Res* 16:1073-1075.

Nowak JZ, Kazula A, Golembiowska K (1992). Melatonin increases serotonin N-Acetyltransferase activity and decreases dopamine synthesis in light-exposed chick retina: in vivo evidence supporting melatonin-dopamine interaction in retina. *J Neurochem* 59:1499-1505.

Nowak JZ, et Zawilska E (1989). Dopamine in the rabbit retina and striatum: diurnal rhythm and effect of light stimulation. *J Neural Transm* 75: 201-212.

Okudaira N, Kripke DF, Webster JB (1983). Naturalistic studies of human light exposure. *Am J Physiol* 245:R613-R615.

Oren DA, Joseph-Vanderpool JR, Rosenthal NE (1991). Adaptation to dim light in depressed patients with seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 36:187-193.

Oren DA, Moul DE, Schwartz PJ, Alexander JR, Yamada EM, Rosenthal NE (1993). An investigation of ophthalmic function in winter seasonal affective disorder. *Depression*, 1:29-37.

Oren DA, Moul DE, Schwartz PJ, Brown C, Yamada EM, Rosenthal NE(1994). Exposure to ambient light in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 151(4):591-593.

O'Rourke D, Wurtman JJ, Wurtman RJ, Chebli R, Gleason R (1989). Treatment of seasonal depression with d-fenfluramine. *J Clin Psychiatry* 50:343-347.

Ozaki N, Rosenthal NE, Moul DE, Schwartz PJ, Oren DA (1993). Effects of phototherapy on electrooculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 49:99-107.

Ozaki N, Rosenthal NE, Myers F, Schwartz PJ, Oren DA (1995). Effects of season on electrooculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 59: 151-155.

Penn JS, et Williams TP(1986). Photostasis regulation of daily photon catch by rat retinas in response to various cyclic illuminances. *Exp Eye Res* 43:915-928.

Pickard GE (1985). Bifurcating axons of retinal ganglion cells terminate in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet of the thalamus. *Neurosci Lett* 55:211-217.

Pickard GE, Weber ET, Scott PA, Riberdy AF, Rea MA (1996). 5HT_{1B} receptor agonists inhibit light-induced phase shifts of behavioral circadian rhythms and expression of the immediate early gene *c-fos* in the suprachiasmatic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 16(24):8208-8220.

Pittendrigh CS (1960). Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 25:159-184.

Ralph MR, et Lehman MN (1991). Transplantation: a new tool in the analysis of the mammalian hypothesis circadian pacemaker. *Trends in Neurosciences* 14:362-366.

Redburn DA, Mitchell CK (1989). Darkness stimulates rapid synthesis and release of melatonin in rat retina. *Vis Neurosci* 3:391-403.

Reiter R J (1985). Action spectra, dose-response relationship, and temporal aspects of light's effects on the pineal gland. *Ann NY Acad Sci* 453: 215-230.

Remé CE, Young RW (1977). The effects of hibernation on cone visual cells in the ground squirrel. *Invest Ophthalmol & Vis Sci* 16(9): 815-840.

Remé C, Terman M, Wirz-Justice A (1990). Are deficient retinal photoreceptor renewal mechanism involved in the pathogenesis of winter depression? *Arch Gen Psychiatry* 47:878-879.

Reppert, SM, Weaver DR, Rivkees SA, Stopa EG (1988). Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science* 242:78-81.

Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, Hamovit JR, Docherty JP, Welch B, Rosenthal NE (1990). Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* 31:131-144.

Rosenthal NE, Levensosky AA, Skwerer RG, Joseph-Vanderpool JR, Kelly KA, Hardin T, Kasper S, Dellabella P, Wehr TA (1990). Effects of light treatment on core body temperature in seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry* 27: 30-50.

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

Rosenthal NE, Wehr TA (1992). Towards understanding the mechanism of action of light in seasonal affective disorder. *Pharmacopsychiat* 25:56-60.

Samková, Vondrašová, Hájek I, Illnerová (1997). A fixed morning awakening coupled with a low intensity light maintains a phase advance of the human circadian system. *Neuroscience Letters* 224: 21-24.

Savides JT, Senger SMS, Kripke DF (1986). Natural light exposure of young adults. *Physiology & Behavior* 38: 571-574.

Seggie J, MacMillan H, Griffith L, Shannon H S, Martin J, Simpson J, Steiner M (1991). Retinal pigment epithelium response and use of the EOG and Arden ratio in depression. *Psychiatry Research* 36, 175-185.

Seggie J, Werstiuk E S, Grota L (1987). Lithium and circadian patterns of melatonin in the retina, hypothalamus, pineal and serum. *Prog Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiatry* 11: 325-334.

Semba J-T, Toru M, Mataga N (1984). Twenty-four hour rhythms of norepineprine and serotonin in nucleus suprachiasmaticus, raphe nuclei, and locus coeruleus in the rat. *Sleep* 7: 211-218.

Siffre M (1964). *Beyond time*. New York, McGraw Hill.

Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA (1984). *Atlas of clinical ophthalmology*. J. B. Lippincott Company. Philadelphia. 1.16-1.19.

Steiner M, Brown GM, Goldman S (1990). Nocturnal melatonin and cortisol secretion in newly admitted psychiatric inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 240:21-27.

Tagliati M, Bodis-Wollner I, Yahr MD (1996). The pattern electroretinogram in Parkinson's disease reveals lack of retinal spatial tuning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100: 1-11.

Terman M (1988). On the question of mechanism in phototherapy for seasonal affective disorder: considerations of clinical efficacy and epidemiology. *J Biol Rhythms* 3(2):155-172.

Tessier-Lavigne, M (1991). Phototransduction and information-processing in the retina. Dans: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell MT (eds): *Principles of Neural Science*, Third edition, Elsevier, New York, chap. 28, 401-417.

Thompson C, Stinson D, Smith A (1990). Seasonal affective disorder and season-dependent abnormalities of melatonin suppression by light. *Lancet* 336: 703-706.

Tosini G, et Menaker M (1996). Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science* 272:419-421.

Van Cauter E, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, Leproult R, Ofek G, L'Hermite-Balériaux M, Refetoff S, Turek FW, Van Reeth O (1994). Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers. *Am J Physiol* 266:E953-E963.

Wali N, et Leguire LE (1992). Fundus pigmentation and the dark-adapted electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica* 80: 1-11.

Wehr TA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Sack DA, Rosenthal NE (1987). Eye versus skin phototherapy of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 144:6, 753-757.

Wehr TA (1991). The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (photoperiod). *J Clin Endocrinol Metab* 73:1276-1280.

Wehr TA, Moul DE, Giesen HA, Seidal JA, Barker C, Bender C (1993). Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am J Physiol* 265: R846-R857.

Wehr TA (1992). Seasonal vulnerability to depression - implications for etiology and treatment. *Encéphale* 18:479-483.

Wehr TA, Giesen HA, Moul DE, Turner EH, Schwartz PJ (1995). Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting. *Am J Physiol* 269:R173-R178.

Wehr TA (1997). Melatonin and seasonal rhythms. *J Biol Rhythms* 12(6): 518-527.

Wever RA (1979). *The circadian system of man: results of experiments under temporal isolation*. Springer-Verlag, New York.

Wever RA (1985). Use of light to treat jet lag: differential effects of normal and bright artificial light on human circadian rhythms. *Ann NY Acad Sci* 453:282-304.

Wever RA (1989). Light effects on human circadian rhythms: A review of recent andeuchs experiments. *J Biol Rhythms* 4(2):161-185.

Weitzman ED, Moline M L, Czeisler CA, Zimmerman JC (1982). Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms, and entrainment. *Neurobiol Aging* 3: 299-309.

Wiechmann AF, Bok D, Horwitz J (1985). Localization of hydroxyindole-O-methyltransferase in the mammalian pineal gland and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:253-265.

Wiechmann AF, Bok D, Horwitz J (1986). Localization of melatonin synthesis and binding in the vertebrate retina. *Pineal and Retinal Relationships*. Academic Press, 151-183

Wiechmann AF, Yang XL, Wu SM, Hollyfield JG (1988). Melatonin enhances horizontal cell sensitivity in salamander retina. *Brain Res* 453:377-380.

Winget C, Deroshia C, Markley C, Holley D (1984). A review of human physiological and performance changes associated with desynchronization of biological rhythms. *Aviat Space Environ Med* 55:1085-1096.

Wirz-Justice A, et Richter R (1979). Seasonality in biochemical determinations: a source of variance and a clue to the temporal incidence of affective illness. *Psychiatry Research* 1: 53-60.

Witkovsky P, Stone S, Besharse JC (1988). Dopamine modifies the balance of rod and cone inputs to horizontal cells of the xenopus retina. *Brain Res* 449:332-336.

Yu HS, Chow PH, Pang PL, Pang SF (1982). Effect of light and darkness on the in vitro release of N-acetylserotonin and melatonin by the retina of guinea pigs. *Neuroendocrinology* 34: 265.

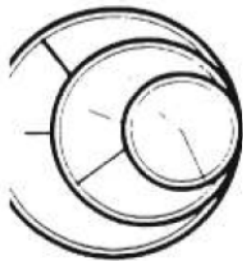
Zawilska J, et Iuvone PM (1989). Catecholamine receptors regulating serotonin N-acetyltransferase activity and melatonin content of chicken retina and pineal gland: D2-dopamine receptors in retina and alpha-2 adrenergic receptors in pineal gland. *J Pharmacol Exp Ther* 250:86-92.

Zawilska JB (1994). The role of dopamine in the regulation of melatonin biosynthesis in vertebrate retina. *Acta neurobiol Exp* 54:47-56.

ANNEXES

ANNEXE 1

Preuve d'acceptation du manuscrit "Seasonal and diurnal patterns of illumination under natural conditions" pour fin de publication dans la revue *Chronobiology International*.



CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL

DEputy EDITOR-IN-CHIEF

Michael H. Smolensky, Ph.D.
Department of Public Health, Room 442
University of Texas—Houston
Health Science Center
Box 20186
Houston, Texas 77225
Phone (713) 500-9237
Fax (713) 500-9221

Dr. Ludger Rensing

Biologie FB2
University of Bremen
Box 330 440
334 Bremen, Germany
Phone (49-421) 218 2126
Fax (49-421) 218 4042

ASSOCIATE EDITOR

Reinberg, M.D., Ph.D.
Biologie et
Pharmacologie
Station A de Rothschild
de Manin
7 Paris Cedex 19 France
Phone (33 1) 48 03 69 91
Fax (33 1) 48 03 65 90

Associate Editor

John Minors, Ph.D.
Department of Biological Sciences
Stopford Building
University of Manchester
Manchester M13 9PT
United Kingdom
Phone (44 161) 275 5370
Fax (44 161) 275 5600

30 July 1997

Marie Dumont, Ph.D.
Chronobiologie/Sommeil
Hopital du Sacre-Coeur
5400, boul. Gouin Ouest
Montreal (Quebec)
Canada H4J 1C5

Dear Dr. Dumont:

I am pleased to report that your revised manuscript, "Seasonal and diurnal patterns of illumination under natural conditions" has been accepted for publication in Chronobiology International. The paper has been sent to the publisher, Marcel Dekker, Inc. It is tentatively scheduled to appear in either issue 1 or 2 of volume 15 (1998).

Thank you for submitting your interesting manuscript to Chronobiology International. I look forward to receiving additional papers from you in the future for the journal.

Sincere regards,

Michael H. Smolensky, Ph.D.
Co-editor-in-Chief, Chronobiology International

ANNEXE 2

Preuve d'acceptation du manuscrit: " Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations" par la revue *Biological Psychiatry*.

Dr. M. Dumont
Hopital du Sacre-Coeur
Chronobiologie/sommeil
5400, boul. Gouin Ouest
Montreal, Quebec
Canada H4J 1C5

Phone: 514-338-2222x2246
Fax: 514-338-2531
E-mail:
dumomari @crhsc.umontreal.ca

New York, 22 December 1997

Re: Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations

To be published in: *Biological Psychiatry*

Editorial reference: 97158 BPS

Our reference: BPS 5381

Dear Dr. Dumont,

We have just received your above-mentioned article for publication. On behalf of Elsevier Science, I would like to take this opportunity to thank you for choosing our journal as your publishing medium.

From the details supplied by the journal editor, we have logged your address and, if available, your e-mail, phone and fax numbers. Please check that the details are correct and complete so that we can contact you quickly if necessary.

If any questions or problems arise, please do not hesitate to contact us by telephone, fax or e-mail.

Yours sincerely,

Elsevier Science
Mark Neufeld
Administrator
Fax: (212)462-1930
E-mail: m.neufeld@elsevier.com

ANNEXE 3

Contribution personnelle au manuscrit intitulé: “Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations”.

En tant que deuxième auteur, ma contribution à cet article a été la suivante: recrutement et collecte des données pour 11 des 19 sujets, contribution substantielle à l’élaboration des méthodes d’analyse pour les données d’illumination, contribution importante à l’analyse et à l’interprétation des données d’illumination, révision du manuscrit.


ANNEXE 4

Preuve de soumission du manuscrit intitulé: “ ERG evidence suggesting a cyclical modulation of retinal sensitivity in seasonal mood disorder ” à la revue *Archives General Psychiatry*.

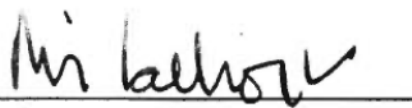
ANNEXE 5

Autorisation des co-auteurs pour que les manuscrits soient présentés dans cette thèse de doctorat et ensuite microfilmés.

Par la présente j'autorise Marc Hébert à utiliser le ou les manuscrit(s)
dont je suis co-auteur pour présentation dans sa thèse de doctorat et pour fin de
microfilmage.

Marie Dumont, PhD. 

Josée Guillemette, MSc. 

Pierre Lachapelle, PhD. 

Jean Paquet, PhD. 