

La Light Therapy nei Disturbi Psichiatrici

Author(s):

M.Valdagno affiliation: Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Siena, Facoltà di Medicina

A.Goracci affiliation: Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Siena, Facoltà di Medicina

M.Roggia affiliation: Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Siena, Facoltà di Medicina

E.Penta affiliation: Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Siena, Facoltà di Medicina

L.Bossini affiliation: Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Siena, Facoltà di Medicina

A.Fagiolini affiliation: Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Siena, Facoltà di Medicina

Per inviare un commento a questo articolo clicca [qui](#).

To post a comment on this paper please click [Questo indirizzo email è protetto dagli spambots. È necessario abilitare JavaScript per vederlo.? subject=Commento a: La Light Therapy nei Disturbi Psichiatrici">here](#).

Abstract

Light Therapy (LT) is developed in the 80's, when a particular form of Depression, characterized by recurrent symptoms with a seasonality pattern, was observed: this is the Seasonal Affective Disorder (SAD). Its description was based on the observation that the exposure to an artificial light reduced its symptoms near completely. Based on these assumptions, the first controlled trial on the benefits of LT use was developed; since then, several trials have confirmed LT efficacy, not only in SAD but also in Unipolar Depression and in other psychiatric disorders. The purpose of this review is to reevaluate the available data of literature about the possible clinical applications of LT. The efficacy of LT is confirmed for the treatment of disorders influenced by seasonality, by altered inner clock, and by alterations of serotonergic, noradrenergic and dopaminergic systems. LT is considered a therapeutic tool, particularly suitable in some groups of patients such as those non compliant to pharmacological treatments or showing adverse side effects; the limitation of phototherapy concerns its real efficacy (that is confirmed only for SAD), because less convincing results emerge from trials concerning its application in Non Seasonal Affective Disorder and in Eating Disorders. Further trials are necessary to confirm the results achieved until now, to determine the efficacy of LT, and to define the physiological mechanisms of action. Finally it could be useful to deepen the future clinical applications.

Introduzione

La Light Therapy (LT) o Terapia della Luce si È sviluppata nei primi anni '80 quando si iniziò ad osservare una forma di Depressione, chiamata Depressione Stagionale o SAD (Seasonal Affective Disorder), i cui sintomi maggiori si presentavano con una periodicità stagionale. Quando venne descritta, nel 1984 dal Dr. Rosenthal, si osservò che l'esposizione ad una luce artificiale, che supplisse la mancanza di quella solare, riduceva la sintomatologia fino ad eliminarla completamente. Queste osservazioni portarono, nello stesso anno, al primo studio controllato sui benefici della Terapia della Luce (1) e, da allora, numerosi lavori ne hanno confermato l'efficacia non solo nella SAD ma anche nella Depressione Unipolare e in altri Disturbi Psichiatrici (2).

Le patologie che rispondono efficacemente alla LT, come la Depressione Maggiore, la Bulimia Nervosa, la Disforia Premestruale, la Depressione ante e post-partum ed i Disturbi del Sonno (3), condividono con la SAD, non solo comuni alterazioni dei sistemi serotonergico noradrenergico e dopaminergico, ma anche meccanismi patogenetici influenzati dalle alterazioni dell'orologio biologico interno e dalla stagionalità. Quest'ultima, infatti, come emerge da una revisione della letteratura, È presente nella maggior parte dei Disturbi Psichiatrici: dai Disturbi dell'Umore (4,5,6), ai Disturbi d'Ansia(7,8,9), fino ai Disturbi del Comportamento Alimentare.

D'altra parte, i dati della letteratura sull'adesione e la compliance dei pazienti al trattamento farmacologico non sono incoraggianti. Da uno studio di Sema e coll.(10), attualmente in fase di pubblicazione, si evince che su 7.525 pazienti, più del 50% interrompe la terapia antidepressiva prima della durata minima di sei mesi raccomandata per il trattamento della Depressione. Gli uomini sembrano più inclini delle donne a sospendere i farmaci precocemente, mentre solo un paziente su cinque ha assunto il trattamento per oltre quattro mesi.

Uno dei fattori che maggiormente determinano questo fenomeno e nel quale non incorre la fototerapia, È la comparsa di effetti collaterali quali nausea, vomito, aumento di peso, disfunzioni sessuali, secchezza delle fauci, ecc. spesso giudicati dal paziente come fortemente invalidanti. Naturalmente l'interruzione del trattamento antidepressivo espone il paziente a probabili ricadute, peggioramento dei sintomi, cronicizzazione e, nei casi più gravi, ad un maggiore rischio di suicidio.

Alla luce di queste osservazioni ci siamo interrogati sulle basi neurobiologiche, meccanismi d'azione, possibili applicazioni cliniche ed efficacia della light therapy, che priva di effetti collaterali, ed in alcun modo coinvolta nelle interazioni farmacologiche, risulterebbe particolarmente indicata nei pazienti non complianti al farmaco o semplicemente come augmentation o acceleration di farmacoterapie

Basi neurobiologiche della light therapy Tutti gli esseri viventi percepiscono cambiamenti d'intensità della luce durante la giornata (11), e, nel corso dell'evoluzione, hanno sviluppato meccanismi cellulari atti a regolarizzare i loro ritmi biologici in base alla luce e ad adattare le attività quotidiane in cicli di 24 ore fissati dall'alba e dal tramonto. Questo adattamento non rappresenta solamente una passiva risposta ai cambiamenti esterni, come il passaggio luce-buio, ma piuttosto comprende dei ritmi endogeni preadattati e indipendenti dalle modificazioni ambientali. È stato, infatti, ben evidenziato che uomini privati di riferimenti spazio-temporali hanno comunque cicli sonno-

veglia, diuresi e temperatura corporea di riferimento all'ora biologica. Nell'uomo i ritmi circadiani sono modulati da un orologio biologico, situato nell'ipotalamo, rappresentato dal nucleo soprachiasmatico (SCN), sensibile a numerosi fattori tra cui esercizio fisico, disponibilità di cibo, temperatura, occupazione e, soprattutto, stimolo luminoso (11). Quest'ultimo, direttamente attraverso la via retino-ipotalamica, e, indirettamente attraverso il complesso genicolato laterale, modula l'attività neuronale del SCN. Da questo i maggiori output giungono al nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (PVN), sito di attività del sistema nervoso autonomo, e alla ghiandola pineale ove avviene la sintesi di melatonina (11,12). L'attività del SCN È modulata anche in senso inibitorio dal sistema serotoninergico, proveniente dal nucleo del rafe. (13,14,15,16,17,18,19).

Meccanismi d'azione della luce Gli effetti della luce sembrano essere mediati prevalentemente dagli occhi (20), ma, recentemente, È stata ipotizzata l'esistenza di una via alternativa. Campbell e Murphy, infatti, hanno dimostrato che uno stimolo luminoso di 13000 lux, applicato continuativamente per 3 ore sulla cute in sede poplitea, alterava i ritmi circadiani della temperatura corporea e dell'inizio di sintesi (onset) di melatonina (21). I coni e i bastoncelli, fotorecettori retinici coinvolti nella trasmissione delle informazioni visive al SCN, modulano la loro attività in base al grado d'illuminazione dell'ambiente (12). Tuttavia, studi effettuati su roditori affetti da degenerazione retinica, suggeriscono che né i coni né i bastoncelli siano gli indispensabili intermediari degli effetti della luce (22), visto che esiste un sistema di sensibilità retinica formato da cellule gangliari specializzate situate all'origine del tratto ipotalamo-retina e particolarmente adatte all'integrazione spaziale dello stimolo luminoso. Queste cellule utilizzano un pigmento, detto melanopsina, che ha la massima sensibilità nella parte blu dello spettro visivo, vicino a 480 nm. Coerentemente con il ruolo primario di tale pigmento nella mediazione dell'effetto della luce, studi clinici hanno poi stabilito che l'esposizione alla luce monocromatica blu intensa (460 nm) È più efficiente di quella verde (555 nm, il picco di sensibilità dell'attività dei coni) nell'influencare il ritmo circadiano (12, 23). Nell'uomo la luce evoca, a seconda del momento, dell'intensità e della durata di esposizione, risposte acute sia fisiologiche che di allerta. Gli effetti fisiologici, come l'incremento della temperatura corporea (24, 25, 26, 27), della frequenza cardiaca (28) ed un'immediata risposta di allerta misurata attraverso l'elettroencefalogramma (25), dipendono dalla lunghezza d'onda e sono maggiori con l'esposizione, in tarda serata, a 2 ore di luce monocromatica di 460 nm, rispetto a quella di 550 nm.

Ipotesi circadiana L'evidenza che soggetti affetti da Disturbi dell'Umore abbiano una disregolazione dell'orologio biologico endogeno fa supporre che questi disturbi siano associati ad alterazioni del SCN. Poiché quest'ultimo ci prepara ad affrontare qualsiasi evento esterno inatteso o avverso, una sua disregolata attività può essere fonte di stress ed alterare la risposta dell'umore a stagioni, cambiamenti di orario e zone, come, ad esempio, avviene nel fuso orario (29). La modalità d'azione del SCN risiede, in parte, nell'influenza da esso esercitata su alcuni sistemi neurotrasmettitoriali come quello Noradrenergico, Serotoninergico e Dopaminergico (le concentrazioni, modalità e tempi di rilascio dei corrispondenti neurotrasmettitori, oltre alla loro sintesi, sono sotto il controllo circadiano), (30) in parte nella connessione tra il SCN ed altre aree cerebrali, quali il locus coeruleus (31). L'ipotesi più convincente sulle modalità d'azione della luce riguarda la sua capacità di spostare in avanti o indietro le fasi circadiane (32).

Nei soggetti affetti da SAD, i ritmi indotti dal SCN e quelli riferiti al ciclo sonno veglia sono incoerenti; considerando il DLMO, cioè il momento in cui inizia la sintesi di melatonina, come marker di posizione di fase, È stato dimostrato che la maggior parte di pazienti con SAD ha un ritardo di fase circadiana (32), diventa depressa in autunno/inverno e beneficia, pertanto, per riportare i ritmi endogeni in asse con il ciclo sonno-veglia, della Light Therapy applicata al mattino (33, 2). Al contrario, la minoranza dei pazienti con SAD che ha un anticipo di fase risponde efficacemente alla LT applicata alla sera. Le proprietà di anticipare o ritardare la fase circadiana spiegano l'efficacia della LT e la sua attività antidepressiva (34).

Solamente Terman ha dimostrato una correlazione tra il grado di spostamento di fase, miglioramento clinico, misurato con la scala Ham-D, e percentuale di remissione (35). Con l'applicazione di un protocollo di 10000 lux della durata di 30 minuti al risveglio mattutino È stata studiata la relazione inversa tra l'entità della risposta antidepressiva e l'intervallo tra il DLMO ed inizio di trattamento al mattino. La LT, applicata 7,5-9 ore dopo il DLMO, raddoppia la percentuale di remissione (80% contro 38%) rispetto al medesimo trattamento applicato a 9,5-11 ore di distanza. Dovremmo quindi considerare, vista la maggiore azione antidepressiva della LT, tale range temporale, anche se, ad oggi, il DLMO non può considerarsi un'informazione diagnostica disponibile e quindi facilmente utilizzabile. Una futura soluzione potrà essere il campionamento della melatonina salivare (29).

Ipotesi Neurotrasmettitoriale Recettori della melatonina sono stati trovati nella sostanza nera (36), e l'iniezione di melatonina, all'interno della sostanza nera nei ratti, ha un effetto inibitorio sull'attività motoria (37).

Alla luce di queste considerazioni È stata ipotizzata l'esistenza di un'interazione melatonina-dopamina-serotonina, in cui quest'ultimo neurotrasmettitore ha un effetto inibitorio sull'attività dopaminergica (sia a livello del corpo striato che della corteccia) (38), mentre la melatonina esercita un effetto stimolante sull'attività serotoninergica. Pertanto, una diminuzione della melatonina, causata dallo stimolo luminoso, si traduce in aumentata attività dopaminergica (39).

Ipotesi protettiva In un recente lavoro (40) alcuni ratti sono stati tenuti al buio ed osservati per 6 settimane, in presenza di cibo, acqua e stimoli sensoriali adeguati. I ratti privati della luce hanno sviluppato una condizione simil depressiva ed una sensibilizzazione maggiore agli agenti stressanti; a livello comportamentale, infatti, sono state osservate: maggiore irritabilità, lentezza, latenza nell'iniziare il movimento e difficoltà a reagire in maniera adeguata ad uno stimolo stressante. Probabilmente l'assenza di luce non agisce come agente stressante di per sé ma come sensibilizzante del sistema nervoso autonomo alle fonti di stress. L'esame istologico, effettuato a livello della corteccia prefrontale ed in altre zone, ha rilevato un'importante diminuzione di densità delle fibre Serotoninergiche, Dopaminergiche e Noradrenergiche, specie quelle del locus coeruleus, compatibile con l'ipotesi che la mancanza di luce agisca favorendo l'apoptosi cellulare tramite l'inibizione della sintesi proteica intracellulare. Nel corso delle 6 settimane i ratti sono stati sottoposti anche ad un breve periodo di luce, mostrando un miglioramento del profilo comportamentale. Tale linea di ricerca meriterebbe di essere approfondita, escludendo che l'apoptosi sia la risultante di altri meccanismi patogenetici (come ad esempio quelli a carico della melatonina, che al buio È alla massima concentrazione) ed ipotizzando, così, un effetto protettivo importante della luce (40).

Materiali e Metodi

Abbiamo valutato, su Pubmed, i dati disponibili riguardo gli impieghi clinici della Light Therapy.

Risultati

Impieghi clinici della Light Therapy:

- SAD (Seasonal Affective Disorder) - Il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM IV TR) considera il Disturbo Affettivo Stagionale come sottotipo della Depressione Maggiore e gli attribuisce la caratteristica di ricorrere in specifici periodi dell'anno, usualmente in inverno ed autunno (41). La percentuale media di pazienti affetti da SAD dipende dalla popolazione studiata e dalla modalità con cui È fatta la diagnosi (attraverso un questionario di screening o un'intervista clinica più rigorosa). Secondo i criteri del DSM-IV-TR la prevalenza media della Depressione Maggiore con un pattern stagionale È dello 0,4%, e dipende dal gruppo etnico e dalla latitudine di appartenenza. La caratteristica di stagionalità suggerisce il ruolo patogenetico svolto dall'illuminazione ambientale, sulla cui modalità di azione, sebbene ancora ignota, vi sono alcune ipotesi. Soggetti affetti da questa sindrome spesso hanno un ritmo circadiano alterato, ovvero sia un anticipo o, più comunemente, un ritardo di fase. Le caratteristiche che suggeriscono, nei soggetti depressi, un anticipo di fase, sono la più breve latenza della prima fase REM dopo l'addormentamento, i precoci risvegli, l'innalzamento dei livelli dell'ormone adrenocorticotropo al mattino e l'elevazione notturna dei livelli di prolattina e GH. Da un punto di vista genetico È stato dimostrato il coinvolgimento di geni SNPs del PER2, NPAS2 e BMAL1 nel controllo dell'attività del SCN (30).

Nei soggetti affetti da SAD sono state riscontrate, attraverso l'elettoretinogramma (ERG), alterazioni della sensibilità retinica. In uno studio recente (41) 22 pazienti sono stati misurati con l'ERG ed È stata dosata la concentrazione salivare di melatonina nei periodi inverno/autunno prima e dopo 2 e 4 settimane di Light Therapy. I pazienti hanno riportato una significativa diminuita ampiezza d'azione dei coni e una minore sensibilità dei bastoncelli, che si normalizzavano dopo il ciclo di LT, mentre la concentrazione di melatonina rimaneva invariata. Le basi biologiche della disfunzione retinica nei pazienti con SAD e lo specifico meccanismo di azione attraverso cui la LT agisce su di essa sono ignote. Visto che la Dopamina È il neurotrasmettitore maggiormente presente nella retina, e l'antagonista della sensibilità dei bastoncelli (41), si può ipotizzare che la minore sensibilità di quest'ultimi derivi da un'aumentata attività dopaminergica retinica. Un altro studio (42) ha preso in considerazione il sistema serotoninergico, misurando indicatori di sintesi come la biopterina ed il triptofano con l'aggiunta della neopterinina come marker della risposta immunitaria (attivazione dei linfociti T). Mentre la biopterina era diminuita nei pazienti depressi, ed aumentava a seguito della LT, la neopterinina risultava aumentata. Quest'ultimo elemento potrebbe suggerire che alterazioni della risposta immunitaria possano giocare un ruolo patogenetico, in generale nei disturbi depressivi, ed in particolare nel SAD.

Nel 1984 Rosenthal ha presentato il primo studio controllato di LT sul SAD, ove il protocollo prevedeva l'applicazione di 2500 lux con una lampada fluorescente 2 volte al giorno (uno al mattino e uno alla sera) della durata di 3 ore (1). Il protocollo, che nel corso degli anni ha subito diverse modifiche, ha dimostrato una maggiore efficacia della LT somministrata al mattino rispetto al pomeriggio o alla sera, con una percentuale di remissione dei pazienti, rispettivamente del 53%, del 32% e 38% (43,44). In altri studi, in cui È stata aumentata l'intensità dello stimolo luminoso fino a 10000 lux e diminuita la durata della seduta a 40 minuti, si È osservato la più alta percentuale (75%) di remissione finora riscontrata (45, 46). I parametri utilizzati nella valutazione dell'efficacia della LT sono stati il miglioramento valutabile con l'Hamilton Rating Score per la Depressione Ham-D o la versione autosomministrabile per il SAD (SIGH-SAD SR) e la percentuale di soggetti che rispondevano a tale trattamento (45,46). Per avere il medesimo effetto di 1000 lux con minore intensità di luce È necessaria una esposizione più lunga. È stata, inoltre, valutata la tipologia di stimolo luminoso, (12,23), ma saranno necessarie altre conferme soprattutto sulla tollerabilità e gli effetti collaterali legati alla luce blu e verde rispetto a quella attualmente utilizzata.

Riguardo alle variabili dei pazienti che rispondono alla terapia della luce, molti studi hanno identificato, come predittori di buona risposta alla fototerapia, la giovane età, l'ideazione suicidaria e sintomi vegetativi atipici quali l'ipersonnia, l'iperfagia, il craving per i carboidrati, e l'alto introito di dolci. Da un punto di vista clinico, coloro che rispondevano avevano pochi episodi di SAD e nessuna comorbidità con disturbi di personalità di asse 2 (47).

- Depressione Non Stagionale - Come abbiamo appena visto, l'applicazione terapeutica della LT È stata ampiamente dimostrata per il SAD, mentre ha ancora un significato incerto nella depressione senza pattern stagionale. La letteratura offre 72 lavori, dei quali solo 15 soddisfano i seguenti criteri: 1) l'uso di una popolazione di controllo; 2) l'uso della LT in determinate condizioni precedentemente dimostrate efficaci, come la durata del trial, l'intensità dello stimolo luminoso (rispetto della dose di 5000 lux al giorno), la durata della sessione; 3) l'esclusione di studi cross-over; 4) la durata del trial superiore ad una settimana. I lavori sono stati divisi in 3 "gruppi" in base agli obiettivi. Il primo, rappresentato da tre trials (48,49,50), ha studiato l'efficacia della LT nella depressione stagionale rispetto a quella non stagionale. Nei 3 studi la durata della sessione era di una settimana e la valutazione della depressione, effettuata con l'Ham-D (Hamilton Rating Scale for Depression), ha riportato una maggiore efficacia della LT nella depressione stagionale rispetto a quella non stagionale, sia in termini di miglioramento degli scores Ham-D, sia di percentuale dei responder. I limiti dei suddetti studi sono che uno ha considerato un numero molto ridotto di pazienti (48), ed un altro (49) ha studiato due gruppi di soggetti con una durata dell'episodio depressivo diverso (142 mesi nei depressi non stagionali, pochi mesi nei depressi stagionali), non tenendo conto che proprio la lunga durata dell'episodio depressivo stagionale può incorrere nella resistenza al trattamento con LT.

Sette lavori hanno, invece, indagato l'efficacia della LT, rispetto ad una condizione placebo, in pazienti affetti da depressione non stagionale senza terapia farmacologica (51,52,53,54,55,56,57). Tre di questi studi (53,54,57) hanno dimostrato l'efficacia della LT nel ridurre la sintomatologia depressiva rispetto ad una condizione placebo d'illuminazione (2 con la scala Ham-D, 1 valutando la percentuale di remissione con la SIGH-SAD score <8), mentre quattro lavori hanno dato risultati negativi riguardo a tale efficacia. La discrepanza di risultati suggerisce l'ipotesi che esista un sottogruppo di pazienti depressi non stagionali sensibile alla LT, i cui predittori di risposta, per la SAD (58), sono l'ipersonnia, l'aumento di peso, il craving per i carboidrati e la giovane età. Questi stessi predittori possono essere ricercati, e considerati in futuri trials clinici, in pazienti depressi non stagionali che probabilmente hanno pattern crono-biologici differenti: alternativamente un anticipo, un avanzamento di fase circadiana, o nessun disturbo del ritmo circadiano. Sul piano clinico, l'insonnia iniziale suggerirebbe un ritardo di fase che può giovare dell'applicazione mattutina della LT, mentre un risveglio molto precoce indica un anticipo di fase, per il quale È più opportuna l'applicazione serale. Il parametro migliore per selezionare pazienti in base al loro pattern crono biologico sarebbe il DLMO, cioè il momento d'inizio della secrezione di melatonina, come stima della posizione della fase circadiana.

Il terzo gruppo ha invece studiato l'efficacia della LT come terapia adiuvante a quella farmacologica. Dei 5 lavori d'interesse (59,60,61,62,63) solo uno ha dato risultato negativo (62). La LT È stata studiata come terapia di augmentation a farmaci quali la trimipramina (59) (Holsboer et al., 1994), l'imipramina (62) e la sertralina (63). Nel lavoro con esito negativo (62) 11 soggetti erano in terapia con imipramina e LT, mentre nei restanti 9 la LT emetteva uno stimolo luminoso debole ("dim light"). I pazienti reclutati, inoltre, avendo uno score medio Ham-D più elevato rispetto a quello degli altri studi, erano verosimilmente più gravi e/o

resistenti al trattamento. È opportuno ampliare lo spettro di farmaci associati alla LT per comprendere meglio il significato di questi risultati.

Sfruttando il meccanismo d'azione della LT sul sistema circadiano È auspicabile selezionare pazienti depressi non stagionali in base alle loro caratteristiche cronobiologiche, oltre che cliniche. Ciò permetterebbe di poter applicare la LT in base al disturbo circadiano individuale e, conseguentemente, studiare la reale efficacia della Light Therapy, specie se applicata senza supporto farmacologico, nei pazienti depressi non stagionali. Sebbene sia evidente che la LT abbia una maggiore efficacia nella SAD, ciò non esclude che essa sia candidata ad essere inclusa nel trattamento della depressione non stagionale, non solo come supporto alla farmacoterapia, ma anche come unico trattamento in specifici sottogruppi di pazienti.

- Depressione Pre e Post Partum - La depressione in gravidanza È piuttosto frequente, con una prevalenza compresa tra il 15 e il 25% (64). Un lavoro condotto da Cohen e coll. ha evidenziato che il 68% delle donne, con un episodio depressivo in remissione, ha una ricaduta durante la gestazione e che l'interruzione di un antidepressivo efficace provoca, in gravidanza, un rischio cinque volte maggiore di ricaduta depressiva (65).

Anche la depressione post partum È molto frequente, colpisce circa il 10-15% delle donne ed impone una corretta diagnosi ed un efficace trattamento per il benessere sia della madre che del bambino (66).

Visti i possibili, ed in parte ancora sconosciuti, effetti avversi sul feto o sul neonato di alcuni farmaci, È ragionevole considerare, nella cura della depressione pre e post-partum, terapie "alternative" come la Light Therapy, i cui dati, attualmente, sono ancora piuttosto scarsi. Sembra che le variazioni stagionali ed i cambiamenti nella quantità di luce possano influenzare l'insorgenza della depressione post-partum, con una maggiore incidenza in autunno ed una minore in primavera (67).

Inoltre, anche nelle pazienti con depressione pre-post partum È stata riscontrata una riduzione dei livelli sierici di triptofano libero (68) che influenzerebbe negativamente la sintesi di serotonina ed influirebbe nella patofisiologia del disturbo. La terapia della luce agirebbe proprio sul sistema serotoninergico (Kasper et al. 2001), e, praticamente priva di effetti collaterali, potrebbe essere particolarmente indicata in queste pazienti.

Corral e coll., riportano i casi di due donne, entrambe affette da un importante episodio depressivo con esordio dopo il parto, che, trattate con terapia della luce, hanno mostrato una buona risposta clinica (una riduzione del 75% nei punteggi della scala Hamilton della depressione). Entrambe hanno riportato un discreto miglioramento del tono dell'umore, hanno tollerato bene il trattamento, e non hanno riportato effetti avversi (69). Tuttavia, non È noto se l'effetto del trattamento venga mantenuto una volta terminata la fototerapia. Inoltre, il miglioramento dell'umore di una delle due pazienti, la cui depressione era precipitata a causa del rapporto conflittuale con il marito, può essere legato anche alla quotidiana interazione sociale che la signora ha ricevuto nel corso del trattamento.

In uno studio pilota degli stessi Autori, 15 donne affette da depressione maggiore con esordio nel post partum sono state randomizzate a 30 minuti di luce a 10.000 lux (luce brillante; condizione attiva), o 600 lux (luce rossa; condizione placebo) ed hanno completato lo studio a 6 settimane. Durante le valutazioni settimanali con scale di valutazione per la depressione e colloqui clinici, entrambi i gruppi, senza alcuna differenza significativa tra loro, hanno mostrato un significativo miglioramento dei sintomi, impossibile, però, da attribuire al trattamento o ad un effetto placebo. La remissione spontanea, la privazione del sonno, associata al fatto che la terapia della luce veniva effettuata di prima mattina ed il livello di interazione con il team di trattamento potrebbero essere considerati come effetti positivi aspecifici che hanno contribuito al miglioramento della sintomatologia (70).

In uno studio in aperto condotto da Oren e coll., È stato testato l'utilizzo della Light Therapy per 3 o 5 settimane in 16 pazienti in gravidanza, affette da Disturbo Depressivo Maggiore. Dopo 3 settimane di trattamento, i punteggi medi della Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders (SIGHT-SAD) si erano ridotti del 49%, mentre benefici ulteriori sono stati osservati dopo 5 settimane con una riduzione dei punteggi del 59%. Non vi sono evidenze di effetti avversi della terapia con la luce durante la gestazione, ma la sospensione del trattamento ha provocato un nuovo peggioramento dei sintomi depressivi nella settimana seguente (71).

In uno studio pilota, placebo controllato in doppio cieco, dieci donne in gravidanza, affette da Disturbo Depressivo Maggiore, sono state assegnate, in modo casuale, da Aprile 2000 a Gennaio 2002, ad un trial clinico di 5 settimane con Light Box 7000 lux (attivo) o 500 lux (placebo). Alla fine del trial randomizzato controllato, i soggetti avevano la possibilità di continuare il trattamento per altre 5 settimane. Alle pazienti È stata somministrata la Structured Interview Guide per la Hamilton Depression Scale-Seasonal Affective Disorder (SIGHT-SAD) per valutare le variazioni dello stato clinico, ed anche se È stato osservato un miglioramento dei sintomi a 5 settimane, nel gruppo che ha ricevuto un trattamento attivo, questo non era significativamente superiore rispetto a quello del gruppo trattato con placebo. Tuttavia, nelle pazienti che hanno ricevuto un trattamento per 10 settimane, la Light Therapy attiva ha prodotto, rispetto al placebo, un chiaro effetto antidepressivo ($p = .001$), con una dimensione di effetto (0,43) simile a quella osservata nelle sperimentazioni di farmaci antidepressivi. Il successo del trattamento con luce brillante È stato associato con l'avanzamento di fase del ritmo della melatonina (72).

- Disturbi del Ritmo Circadiano del Sonno- Visto che il ritmo circadiano umano È normalmente sincronizzato con il giorno solare, lo stato di allerta ed il picco nelle performance avvengono durante il giorno, mentre un sonno ristoratore È presente durante la notte. Nei Disturbi del Ritmo Circadiano del Sonno il ciclo sonno-veglia È desincronizzato con il sistema circadiano del paziente o con l'ambiente esterno, e determina sintomi quali insonnia, fatica e peggioramento delle prestazioni (73). Numerosi studi, dimostrando che l'esposizione alla luce determina una soppressione della secrezione di melatonina (74) ed un effetto di avanzamento di fase nel sistema circadiano umano (75,76), hanno portato all'utilizzo della Light Therapy come possibile trattamento per questi disturbi. Secondo il DSM-IV-TR il Disturbo del Ritmo Circadiano del Sonno È caratterizzato da una modalità persistente o ricorrente di interruzione del sonno che porta ad eccessiva sonnolenza o insonnia dovuta ad uno squilibrio tra il ciclo sonno-veglia, richiesto dall'ambiente in cui vive la persona, ed il suo particolare ritmo circadiano sonno-veglia (criterio A). L'alterazione del sonno causa un disagio clinicamente significativo o menomazione del funzionamento sociale, lavorativo, o di altre aree importanti (criterio B). L'alterazione del sonno non si verifica esclusivamente durante il decorso di un altro Disturbo del Sonno o di un altro disturbo mentale (criterio C) e non È dovuta agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (cioè, una sostanza di abuso, un farmaco) o ad una condizione medica generale (criterio D). I sottotipi del disturbo sono:

- Tipo a Fase del Sonno Ritardata, una modalità persistente di ritardo dell'inizio del sonno e dell'ora di risveglio.
- Tipo da Salto di Fusi Orari, caratterizzato da sonnolenza e vigilanza che si verificano in un'ora del giorno inappropriata rispetto all'ora locale, e si manifestano dopo viaggi ripetuti attraverso più di un fuso orario.
- Tipo da Turni Lavorativi in cui si ha insonnia durante il periodo principale di sonno o eccessiva sonnolenza durante il periodo principale di veglia, associate a turni lavorativi di notte o a frequenti cambi di turno lavorativo.
- Tipo Non Specificato che dovrebbe essere indicato se È presente un altro tipo di disturbo circadiano del sonno, ad esempio tipo a fase del sonno anticipata, ritmo sonno-veglia diverso dalle 24 ore o ritmo sonno-veglia irregolare (APA, DSM-IV-TR, 2000).

Nel Disturbo Tipo a Fase del Sonno Ritardata l'addormentamento e il risveglio avvengono più tardi rispetto alle convenzioni sociali con eccessiva sonnolenza diurna, e conseguente malfunzionamento socio-lavorativo. Tipicamente in questi pazienti, che presentano una difficoltà cronica ad addormentarsi prima delle 2:00-6:00 am, il trattamento appropriato dovrebbe portare ad un avanzamento di fase e ad anticipare l'inizio del sonno (73). In uno studio su 20 pazienti, l'esposizione mattutina alla Light Box per due ore (tra le 6:00 e le 9:00 am) ad un'intensità luminosa pari a 2500 lux effettuata per due settimane, e, per quanto possibile, l'evitamento di fonti luminose nel tardo pomeriggio/sera, hanno facilitato un inizio precoce del sonno (77). Risultati simili sono stati riportati in alcuni case reports in cui sono stati ottenuti un orario anticipato del sonno e del risveglio con l'esposizione quotidiana di mattina, per 30 minuti, alla Light Therapy ad un'intensità di 10000 lux (78). Nonostante la LT sia pienamente accettata come un trattamento efficace nel Disturbo Tipo a Fase del Sonno Ritardata, non esistono ad oggi linee guida standardizzate riguardo l'intensità, la durata e l'orario di esposizione alla fonte luminosa. Il metodo più comunemente usato consiste in un'esposizione mattutina precoce, tra le 6:00 e le 8:00 am, per una durata variabile da 1 a 3 ore in base all'intensità luminosa compresa tra 2000 e 10000 lux (79).

Il Disturbo Tipo da Salto di Fusi Orari (Jet Lag) si manifesta in seguito a viaggi transmeridiani, attraverso più di un fuso orario, ed è dovuto ad una temporanea desincronizzazione del sistema circadiano del soggetto rispetto al nuovo ciclo luce-buio. Il Jet Lag si caratterizza per difficoltà nell'addormentamento, risvegli mattutini precoci, eccessiva sonnolenza diurna a cui, a volte, possono associarsi sintomi somatici quali cefalea e dispepsia (80), difficoltà di concentrazione, astenia, riduzione dell'appetito (81). Anche se, nella maggior parte dei casi, si tratta di un disturbo lieve e transitorio, considerato un semplice inconveniente per i viaggiatori, può essere particolarmente invalidante in persone che per motivi lavorativi effettuano spesso voli transmeridiani come piloti, hostess e uomini d'affari (82). Per accelerare l'allineamento al nuovo ritmo circadiano appare opportuno, innanzitutto, adottare alcune strategie comportamentali come indossare un abbigliamento comodo, bere molti liquidi, evitare l'eccessiva assunzione di caffeina e alcolici o cibi durante il volo e sforzarsi, all'arrivo, di adattarsi ai nuovi orari sociali. Come possibile trattamento è stata utilizzata una combinazione di metodi che comprendono l'esposizione a fonti luminose e l'assunzione di melatonina (83). La gravità del disturbo dipende dal numero di fusi orari attraversati, dalla qualità e quantità del sonno ottenuta durante il viaggio e soprattutto dalla direzione del volo (84).

Nei viaggi verso oriente, in cui il soggetto manifesterà difficoltà nella fase iniziale del sonno e al risveglio, eccessiva sonnolenza diurna, il migliore approccio terapeutico consisterà in un avanzamento di fase ottenuto con l'esposizione mattutina alla Light Box. In uno studio effettuato da Eastman e colleghi (85), 28 soggetti venivano assegnati casualmente a tre differenti tipi di trattamenti, effettuati di mattina al risveglio, per i tre giorni precedenti ad un viaggio transmeridiano verso est. Il primo gruppo (n=8) veniva esposto ad una luce continua di intensità 3000 lux per tre ore e mezzo, il secondo (n=11) era sottoposto ad una luce intermittente accesa e spenta ogni trenta minuti per tre ore e mezzo alla dose di 3000 lux ed il terzo (n=9) utilizzava una luce debole di 60 lux per la stessa durata. Alla terapia luminosa veniva associato un cambiamento nel pattern ipnico che consisteva nell'anticipo del sonno di un'ora per ognuno dei tre giorni. I soggetti esposti alla luce continua mostravano un avanzamento di fase ed una riduzione significativa dei sintomi rispetto agli altri gruppi. Nei viaggi verso occidente, in cui il soggetto manifesta più frequentemente risvegli mattutini precoci, è auspicabile invece un ritardo di fase ottenuto con un'esposizione pomeridiana alla fonte luminosa (73). Boulos e colleghi (2002) hanno osservato che, dopo un viaggio verso ovest da Zurigo a New York, i soggetti esposti alla Light Box per due pomeriggi consecutivi dopo l'arrivo mostravano un avanzamento di fase di circa un'ora rispetto al gruppo di controllo sottoposto ad una luce debole, nonostante non ci fosse un miglioramento significativo dei sintomi (86). In un recente studio (87), gli Autori hanno concluso che il maggior avanzamento di fase (per i viaggi verso est) si otteneva quando il trattamento con Light Therapy iniziava tra le 6:00 e le 8:00 am, mentre l'orario più idoneo a favorire il ritardo di fase si aveva tra le 2:00 e le 3:00 am. Nonostante siano stati fatti numerosi studi di laboratorio basati sull'efficacia della luce nel riallineare il ritmo circadiano, ad oggi esistono pochi lavori randomizzati e controllati con placebo relativi all'utilizzo della Light Therapy nel Jet Lag (73).

Il Disturbo del Sonno Tipo da Turni Lavorativi si manifesta frequentemente in quei soggetti che alternano il lavoro diurno a quello notturno o lavorano esclusivamente di notte, cosicché il periodo principale del sonno si ha durante il giorno. Questi lavoratori possono presentare sintomi quali insonnia diurna (periodo di riposo) ed eccessiva sonnolenza notturna (periodo lavorativo), dovuti principalmente ad un'incapacità di adattare il loro ritmo circadiano agli orari lavorativi (73). Con il passare del tempo i lavoratori a turni potrebbero avere un peggioramento del funzionamento socio-lavorativo, un rischio aumentato di incidenti lavorativi, patologie gastrointestinali (88), sindrome metabolica (89), diabete (90), malattie cardiovascolari (91) e tumori (92). L'adattamento al lavoro a turni richiede una stretta aderenza agli orari del sonno e della veglia, l'esposizione alla Light Therapy durante il turno e, possibilmente, l'evitamento di stimolazione luminosa durante il sonno. È stato osservato, in uno studio simulato in laboratorio, che i soggetti esposti alla Light Therapy, con una dose di 10000 lux per sette ore e mezzo in 4 giorni consecutivi durante il lavoro, miglioravano lo stato di vigilanza (93). In un altro studio di laboratorio, i soggetti esposti alla luce nell'orario di lavoro riportavano un aumento di 2 ore nella durata del sonno giornaliero, rispetto al gruppo di controllo esposto ad una luce debole (94). Costa e colleghi hanno effettuato uno studio su 15 infermieri, esponendoli per 20 minuti, nel turno di notte, per 2 giorni ad una dose di 2350 lux, ed hanno osservato un miglioramento soggettivo delle performance lavorative (95). Altri Autori hanno invece utilizzato la terapia luminosa su 13 individui con dose tra 6000 e 12000 lux per almeno la metà del tempo del loro turno di lavoro, osservando un miglioramento della vigilanza rispetto al gruppo di controllo (96). Stewart e collaboratori hanno sottoposto 8 lavoratori a sedute di intensità compresa tra 8800 e 10670 lux, nella prima mezz'ora del turno, rilevando un miglioramento nella qualità del sonno diurno (97). In un altro lavoro sono stati utilizzati tre tipi di trattamento: al primo gruppo di soggetti veniva somministrata la luce a 6000 lux da 1:00 a 5:00 am, al secondo gruppo con le stesse modalità e impegno ad indossare occhiali da sole il mattino successivo al turno di notte, mentre al terzo gruppo di controllo veniva applicata una luce comune. I risultati indicano un miglioramento, nello stato di vigilanza e nelle performance, superiore nel secondo gruppo che utilizzava due strategie di trattamento (98). I soggetti che ricevono la Light Therapy, mantengono un orario fisso di sonno-veglia e, per quanto possibile, evitano l'eccessiva esposizione luminosa durante il giorno, (adottando accorgimenti come indossare occhiali da sole), mostrano un migliore e più rapido adattamento al ritmo circadiano imposto dal lavoro (73).

Il Disturbo del Ritmo Circadiano del Sonno Tipo Non Specificato comprende il Tipo a Fase del Sonno Anticipata, è caratterizzato da addormentamento e risveglio molto precoci con difficoltà a rimanere svegli nel pomeriggio per l'eccessiva sonnolenza. I pazienti si addormentano tra le 6:00 e le 8:00 pm e si svegliano tra l'1:00 e le 3:00 am. La migliore strategia terapeutica consiste in un'esposizione pomeridiana alla Light Therapy che portando ad un ritardo di fase, posticipa gli orari di sonno-veglia (73). Il Ritmo Sonno-Veglia diverso dalle 24 ore, causato da una desincronizzazione con il giorno solare, si manifesta in pazienti non vedenti, che non hanno i fotorecettori e nei quali la somministrazione quotidiana di melatonina nel pomeriggio sembra funzionare da sincronizzatore del ritmo circadiano con le 24 ore (99,100). Infine, il Ritmo Sonno-Veglia Irregolare è caratterizzato da un ritmo circadiano di sonno-veglia disorganizzato, tanto che le fasi avvengono variabilmente durante le 24 ore, con eccessiva sonnolenza diurna ed insonnia. Questo disturbo è causato da malattie neurologiche (demenza, ritardo mentale) o dall'inadeguata esposizione a sincronizzatori biologici (luce, attività fisica, interazioni sociali) (73). Per le modalità di esposizione alla luce si rimanda al paragrafo

Light Therapy e Demenza.

- Disturbi Alimentari - Studi datati (101; 102) hanno osservato frequenti flessioni dell'umore stagionali a ricorrenza invernale in pazienti con Bulimia Nervosa (BN) ed una popolazione distinta di pazienti, affetti da BN in comorbidità con SAD, che mostrano un peggioramento invernale dei comportamenti di binge-purging (103). Uno studio condotto da Lam e coll. (104), che si proponevano di confrontare la stagionalità dei sintomi nell'Anoressia Nervosa (AN) e nella Bulimia Nervosa, ha messo in evidenza che il gruppo di pazienti affette da BN presentava una consistente comorbidità con SAD ed una maggiore recrudescenza stagionale dei sintomi, rispetto alle pazienti con AN ed ai controlli sani. In un altro lavoro (105), la prevalenza del SAD, in un campione di 259 pazienti ambulatoriali valutati per disturbi alimentari, era pari al 27%, con il 71,4% di bulimiche, il 18,6% di anoressiche e il 10% di Disturbo Alimentare Non Altrimenti Specificato. Anche da uno studio di Fomari e coll. si evince che le pazienti con BN presentano spesso, a differenza dei soggetti con anoressia, variazioni d'umore e del pattern alimentare che ricordano la stagionalità del SAD (106). Sulla base di queste osservazioni È stato tentato l'impiego della Light Therapy nella BN che ha fornito risultati incoraggianti, con una sostanziale superiorità di tale terapia (10.000 lux per 30 minuti), rispetto alla luce controllo, nel migliorare la sintomatologia bulimica e l'umore (107).

Inoltre, lo stesso autore (108) ha condotto un open-trial trattando pazienti, affetti da SAD e BN, con Light Therapy ed ha osservato una riduzione media del 46% del binge eating, del 36% delle condotte di eliminazione, e del 56% del punteggio della scala di valutazione della depressione (HAM-D).

In uno studio controllato in doppio cieco Braun e coll. (109) hanno osservato che l'utilizzo, in pazienti bulimiche senza comorbidità con SAD, della Light Therapy (10.000 lux per 30 minuti) nei mesi invernali, ha prodotto una maggiore riduzione dell'alimentazione incontrollata e delle condotte di eliminazione rispetto alla luce placebo (50 lux).

Tuttavia, in un altro studio controllato in doppio cieco su pazienti con BN, per la maggior parte in comorbidità con MDD (110), È stato provato un effetto positivo sull'umore dopo 7 giorni di terapia serale con la Light Therapy (2.500 lux versus 500 lux di controllo), ma nessun cambiamento nel bingeing, indipendentemente dal fatto che i pazienti soddisfacessero i criteri per il SAD.

In uno lavoro relativamente recente condotto da Yamamoto e coll. (111) dove veniva proposto l'utilizzo della Light Therapy per la regolarizzazione e la sincronizzazione circadiana della temperatura corporea e dell'assunzione di cibo, alterate nei pazienti con disturbi alimentari, È stato osservato che la LT normalizza il ritmo circadiano della temperatura corporea e contribuisce a migliorare le condotte alimentari patologiche.

Per quanto riguarda i soggetti obesi, diversi case reports (112; 113) hanno testato l'efficacia della light therapy, riportando dati in linea con le osservazioni sopracitate, ma sono necessari studi clinici controllati per confermare questi risultati preliminari.

- Demenza - Le malattie neurologiche degenerative, come la Malattia di Alzheimer e il Morbo di Parkinson, sono spesso accompagnate da disturbi comportamentali e del sonno che sono importanti fattori di stress per il paziente e per i caregivers, e che determinano l'istituzionalizzazione dei soggetti affetti (114).

I disturbi del sonno nella malattia di Alzheimer sembrano essere il risultato di un progressivo deterioramento e diminuzione nel numero dei neuroni del nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo che ha un ruolo fondamentale nel mantenere l'omeostasi del ritmo circadiano (115). Questi pazienti presentano un'alterazione del ritmo circadiano sonno-veglia e manifestano sintomi quali frequenti risvegli notturni, aumentato tempo di latenza nell'addormentamento e sonnolenza diurna (116). Nel Morbo di Parkinson i pazienti manifestano inoltre risvegli mattutini precoci, incubi notturni e attacchi improvvisi di sonno durante la giornata dovuti in parte ad un'alterazione del ritmo circadiano e in parte a sintomi motori (rigidità muscolare, tremori, acinesia, distonia) che rendono più difficile sia la fase iniziale che il mantenimento del sonno (114).

La maggior parte degli individui con demenza sono anziani con molteplici patologie associate e in trattamento con varie terapie farmacologiche. Questi pazienti sono maggiormente a rischio di sviluppare insonnia, sia per le conseguenze dirette del disturbo neurologico, sia per le patologie in comorbidità o per gli effetti collaterali della terapia assunta (117). In questi tipi di pazienti, nei quali la base patogenetica del disturbo È anche un'alterazione del ritmo circadiano sonno-veglia (118), la LT appare particolarmente indicata.

Ad oggi non esiste ancora un gold standard che specifichi quale sia il momento migliore della giornata per sottoporre il paziente alla terapia con la luce o quale sia la durata e il numero ottimale delle sedute (119).

La maggior parte degli studi controllati con placebo, effettuati per valutare l'effetto della Light Therapy sui disturbi del sonno nella demenza, sono stati eseguiti su pazienti residenti presso case di riposo e hanno riportato risultati contrastanti. Lyketsos e colleghi (120) (1999) hanno ottenuto miglioramenti nella durata totale del sonno dopo quattro settimane di sedute mattutine della durata di un'ora con una dose di 2500 lux. Al contrario, in una serie di studi Ancoli-Israel e collaboratori (121,122) (2002,2003) e Dowling e colleghi (2005) non hanno rilevato miglioramenti della qualità del sonno con sedute mattutine o pomeridiane della durata di un'ora o due e intensità luminosa pari a 2500 lux(123). In uno studio controllato con placebo e in doppio cieco, effettuato su 189 soggetti con demenza, i pazienti venivano assegnati con randomizzazione al trattamento giornaliero con Light Box ad intensità di 1000 lux o a placebo con una dose pari a 300 lux e alla somministrazione di 2,5 mg di melatonina o placebo. Riemersma-van der Lek RF e colleghi hanno osservato che la luce attenuava il deterioramento cognitivo, le limitazioni funzionali e migliorava i sintomi depressivi dei pazienti, la melatonina riduceva il tempo di latenza nell'addormentamento e aumentava la durata del sonno, mentre il trattamento combinato riduceva l'aggressività, migliorava l'agitazione notturna e la qualità del sonno. Gli autori hanno concluso che la luce da sola ha un modesto effetto nel migliorare alcuni sintomi cognitivi e non cognitivi della demenza, mentre È raccomandata in associazione con la melatonina per attenuare gli effetti negativi che può avere sull'umore (124).

- Ansia - La comune comorbidità e "somiglianza" neurochimica tra ansia e depressione possono fornire il razionale per la presunta attività ansiolitica della LT (125,126). In effetti, nel trattamento della depressione stagionale, la LT migliorava con significatività statistica sia i sintomi depressivi che ansiosi (127). Un trial aperto (128) ha investigato l'efficacia ansiolitica della LT applicandola per 3 giornate consecutive, ad un orario assegnato in modo randomizzato ma rispettato nei 3 giorni, all'intensità di 3000 lux/h per 3 ore. Il gruppo di soggetti, costituito da maschi e femmine, anziani tra 60 e 75 anni e giovani tra 18 e 30 anni, È stato sottoposto a prove "stressanti" come il mantenimento di un ritmo sonno-veglia molto corto, un moderato grado di deprivazione di sonno, bassi livelli di esposizione alla luce per la durata del trial. La valutazione dell'ansia È stata effettuata con la STAI (129) (Spielberg's State Trait Anxiety Inventory). I risultati mostrano effetti ansiolitici significativi (seppure di modesta entità) rilevabili, in seguito all'esposizione alla luce, in adulti con bassi livelli di ansia. Sono necessari, però, ulteriori studi randomizzati e controllati per verificare l'efficacia della light therapy in individui clinicamente ansiosi.
- Sindrome Disforica Premestruale - La sindrome disforica premestruale (PMDD) È caratterizzata da sintomi somatici e psichici come irritabilità, disforia,

nervosismo, iperfagia, craving per i carboidrati (130,131). Il 75 % delle donne fertili presenta questo corredo sintomatologico durante la fase luteinica del ciclo mestruale (130) e, in una percentuale compresa tra il 6 e l'8%, i sintomi sono severi. Considerate le caratteristiche cicliche e di ricorrenza con cui tale disturbo si presenta, alcuni studi hanno indagato l'applicazione della LT a donne affette dal PMDD.

In un lavoro non recente (132) È stata valutata la differente efficacia clinica della LT applicata al mattino o alla sera a un gruppo numeroso di donne affette da PMDD, durante la loro fase luteinica del ciclo mestruale. L'intensità dello stimolo luminoso era di 2500 lux/h e la durata dell'esposizione era di 2 ore consecutive, con una durata del trial di un mese. Le pazienti a cui era stata applicata la LT alla sera avevano un miglioramento clinico notevole, contrariamente a coloro che la ricevevano al mattino, e non avevano alcun giovamento. Invece uno studio cross-over successivo (133) non ha notato differenze tra l'applicazione di mattina e di sera, né tra uno stimolo luminoso forte ed uno debole di placebo. Un altro lavoro (134), durato 2 mesi, nel quale È stato utilizzato un forte stimolo luminoso (10000 lux per 30 minuti) la sera, ha evidenziato un miglioramento, sia dei sintomi fisici che psichici, significativo rispetto al controllo (stimolo debole).

Non È ancora chiaro se la stagionalità del PMDD o la comorbidità con SAD aumenti la responsività alla luce. Nonostante la stagionalità non fosse un criterio d'inclusione dello studio di Lam, tale caratteristica (valutata tramite questionario autosomministrato) era presente nelle pazienti reclutate con una percentuale più che doppia rispetto alla popolazione generale, e questo potrebbe in parte giustificare la responsività che hanno mostrato alla LT.

Discussione e Conclusioni

Da quanto esposto in precedenza emerge, innanzitutto, la complessità della materia trattata. Sebbene, ad oggi, non se ne conoscano gli esatti meccanismi d'azione, la fototerapia sembra essere efficace in particolari disturbi che condividono meccanismi patogenetici influenzati dalla stagionalità, da alterazioni dell'orologio biologico interno e da alterazioni dei sistemi serotoninergico, noradrenergico e dopaminergico. La LT, sulla base delle evidenze scientifiche esposte precedentemente, risulta essere indicata soprattutto nei pazienti non complianti alla terapia farmacologica o che manifestano effetti collaterali invalidanti, nonché nei soggetti politrattati, nei quali, a causa delle interazioni farmacologiche, possa essere utile adottare un altro presidio terapeutico di augmentation o acceleration. La fototerapia, per la quale le uniche controindicazioni sono rappresentate dai disturbi retinici (distacco, anche parziale, di retina, degenerazione retinica etc.), ha una percentuale di effetti collaterali molto bassa, legata ad un'esposizione o vicinanza eccessive alla luce. Gli effetti collaterali più comuni, in genere leggeri, ben tollerati ed eliminabili diminuendo il periodo di esposizione o trovando un orario personalizzato, nell'arco della giornata, in cui effettuare la terapia (135), sono il fastidio agli occhi (19%), la cefalea (13%), l'irritabilità (6%), la nausea (7%), la sudorazione (6%).

Esistono, inoltre, scarse incompatibilità della LT con alcuni farmaci come Chemioterapici, Litio e Melatonina che diminuisce l'efficacia della fototerapia.

Il maggior limite della LT È rappresentato dal range della sua efficacia, che, evidente nella SAD con percentuali di remissioni fino al 75%, È meno comprovata nei disturbi della condotta alimentare o nella depressione non stagionale. Sembra, però, che anche all'interno di quest'ultima patologia, esistono sottogruppi di pazienti più sensibili alla fototerapia per la presenza di predittori di risposta comuni alla SAD, tra cui l'ipersonnia, l'aumento di peso, il craving per i carboidrati, la giovane età (47,58,71,107,136,137). D'altra parte, proprio la comorbidità con la SAD rappresenterebbe un fattore predittivo di risposta alla terapia della luce particolarmente importante in altri gruppi diagnostici come nella Bulimia Nervosa e nella Sindrome Disforica Premestruale. Nell'utilizzare la LT occorre poi tener presenti le caratteristiche cronobiologiche del soggetto poiché, ad esempio, un'insonnia iniziale (ritardo di fase) si giova dell'applicazione mattutina della fototerapia, mentre nell'insonnia terminale (anticipo di fase) È più opportuna l'applicazione serale.

Quando parliamo della reale efficacia della light therapy dobbiamo inoltre tener presente che lo stesso setting, ovvero l'interazione quotidiana dei pazienti con personale medico, la privazione del sonno legata al fatto che per lo più la fototerapia viene effettuata di primo mattino e la possibilità della remissione spontanea e dell'effetto placebo possono avere un ruolo importante nel miglioramento clinico, soprattutto quando il disturbo riconosce un'eziologia psicosociale. Anche nei casi di notevole miglioramento clinico non ci sono dati sufficienti che dimostrano che tale effetto si mantiene nel tempo. Un altro limite che emerge dai trial controllati finora effettuati È la mancanza di specifiche linee guida standardizzate per quanto riguarda il 'placebo' che, allestito a discrezione dello sperimentatore, rischia di produrre effetti terapeutici e di rendere difficile l'interpretazione dei dati.

I campi di ricerca, oltre a spaziare negli ambiti appena indicati, si aprono sulle possibili future applicazioni cliniche meritevoli un approfondimento, come i disturbi d'ansia, i disturbi della condotta alimentare ed, in particolare, l'obesità, le disfunzioni sessuali (138), i presunti effetti protettivi sull'apoptosi e la degenerazione cellulare, con i possibili impieghi nelle patologie involutive. Sono quindi necessari ulteriori studi per confermare i risultati fino ad oggi ottenuti, per determinare l'efficacia e chiarire i meccanismi d'azione della light therapy, che risulta essere un campo di ricerca particolarmente florido e ricco di interesse.

Riferimenti

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. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. CNS Spectr 2005; 10:647-63.
3. Lurie SJ, Gawinski B, Pierce D, Rousseau SJ. Seasonal affective disorder. Am Fam Physician 2006; 74:1521-24.
4. Harris CM. Seasonal variations in depression and osteoarthritis. J R Coll Gen Pract 1984; 34:436-39.
5. Harris CM. Further observations on seasonal variation. 2. Depression. J R Coll Gen Pract 1986; 36:319-21.
6. Madden PA, Heath AC, Rosenthal NE, Martin NG. Seasonal changes in mood and behavior. The role of genetic factors. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:47-55.
7. Cameron OG. Frequency of panic disorder in summer. Am J Psychiatry 1989; 146:123.
8. Marriott PF, Greenwood KM, Armstrong SM. Seasonality in panic disorder. J Affect Disord 1994; 31:75-80.
9. Lepine JP, Chignon JM, Teherani M, Wem. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:668-69.
10. Serna MC, Cruz I, Real J, Gascó E, Galván L. Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. Eur Psychiatry.

- 11. Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18:701-11.
- 12. Gooley JJ. Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37:669-76.
- 13. Moore RY, Speh JC. Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 2004; 1010:169-73.
- 14. Azmitia EC, Segal M. An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1978; 179:641-67.
- 15. Moore RY, Halaris AE, Jones BE. Serotonin neurons of the midbrain raphe: ascending projections. *J Comp Neurol* 1978; 180:417-38.
- 16. Van de Kar LD, Lorens SA. Differential serotonergic innervation of individual hypothalamic nuclei and other forebrain regions by the dorsal and median midbrain raphe nuclei. *Brain Res* 1979; 162:45-54.
- 17. Mantyh PW, Kemp JA. The distribution of putative neurotransmitters in the lateral geniculate nucleus of the rat. *Brain Res* 1983; 288:344-48.
- 18. Morin LP. Serotonergic reinnervation of the hamster suprachiasmatic nucleus and intergeniculate leaflet without functional circadian rhythm recovery. *Brain Res* 1992; 599:98-104.
- 19. Meyer-Bernstein EL, Morin LP. Differential serotonergic innervation of the suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet and its role in circadian rhythm modulation. *J Neurosci* 1996; 16:2097-111.
- 20. Cajochen C, Münch M, Kobiak S, Kräuchi K, Steiner R, Oelhafen P, Orgül S, Wirz-Justice A. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1311-16.
- 21. Campbell SS, Murphy PJ. Extraocular circadian phototransduction in humans. *Science* 1998; 279:396-99.
- 22. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gemer E, Rollag MD. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci* 2001; 21:6405-12.
- 23. Glickman G, Byrne B, Pineda C, Hauck WW, Brainard GC. Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). *Biol Psychiatry* 2006; 59:502-7.
- 24. Badia P, Myers B, Boecker M, Culpepper J, Harsh JR. Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav* 1991; 50:583-88.
- 25. Cajochen C, Zeitzer JM, Czeisler CA, Dijk DJ. Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behav Brain Res* 2000; 115:75-83.
- 26. Cajochen C, Dijk DJ, Borbély AA. Dynamics of EEG slow-wave activity and core body temperature in human sleep after exposure to bright light. *Sleep* 1992; 15:337-43.
- 27. Dijk DJ, Cajochen C, Borbély AA. Effect of a single 3-hour exposure to bright light on core body temperature and sleep in humans. *Neurosci Lett* 1991; 121:59-62.
- 28. Scheer FA, Van Doornen LJ, Buijs RM. Light and diurnal cycle affect autonomic cardiac balance in human; possible role for the biological clock. *Auton Neurosci* 2004; 110:44-48.
- 29. Brown GM. Light, melatonin and the sleep-wake cycle. *J Psychiatry Neurosci* 1994; 19:345-53.
- 30. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007; 114:222-32.
- 31. Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat Neurosci* 2001; 4:732-38.
- 32. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:7414-19.
- 33. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, Ahmed S, Thomas KH, Blood ML, Jackson JM. Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:890-96.
- 34. Rosenthal NE, Sack DA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Wehr TA. Phototherapy for seasonal affective disorder. *J Biol Rhythms* 1988; 3:101-20.
- 35. Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:69-75.
- 36. Kopp N, Claustrat B, Tappaz M. Evidence for the presence of melatonin in the human brain. *Neurosci Lett* 1980; 19:237-42.
- 37. Bradbury AJ, Giddins RE, Smith JA. Inhibition of serum melatonin concentration and synthesis of brain indolealkylamines by monofluoromethyl-dopa in the rat. *J Pineal Res* 1985; 2:169-76.
- 38. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:466-76.
- 39. Aldegunde M, Miguez I, Veira J. Effects of pinealectomy on regional brain serotonin metabolism. *Int J Neurosci* 1985; 26:9-13.
- 40. Gonzalez MM, Aston-Jones G. Light deprivation damages monoamine neurons and produces a depressive behavioral phenotype in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:4898-903.
- 41. Lavoie MP, Lam RW, Bouchard G, Sasseville A, Charron MC, Gagné AM, Tremblay P, Filteau MJ, Hébert M. Evidence of a biological effect of light therapy on the retina of patients with seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66:253-58.
- 42. Hoekstra R, Fekkes D, Van de Wetering BJ, Peplinkhuizen L, Verhoeven WM. Effect of light therapy on bipterin, neopterin and tryptophan in patients with seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 2003; 120:37-42.
- 43. 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.
- 44. Jacobsen FM, Wehr TA, Skwerer RA, Sack DA, Rosenthal NE. Morning versus midday phototherapy of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1301-05.
- 45. Terman JS, Terman M, Schlager D, Rafferty B, Rosofsky M, Link MJ, Gallin PF, Quitkin FM. Efficacy of brief intense light exposure for treatment of winter depression. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:3-11.
- 46. Magnusson A, Kristbjarnarson H. Treatment of seasonal affective disorder with high-intensity light. A phototherapy study with an Icelandic group of patients. *J Affect Disord* 1991; 21:141-47.
- 47. Reichborn-Kjennerud T, Lingjaerde O. Response to light therapy in seasonal affective disorder: personality disorders and temperament as predictors of outcome. *J Affect Disord* 1996; 41:101-10.

- 48. Yerevanian BI, Anderson JL, Grota LJ, Bray M. Effects of bright incandescent light on seasonal and nonseasonal major depressive disorder. *Psychiatry Res* 1986; 18:355-64.
- 49. Stewart JW, Quitkin FM, Terman M, Terman JS. *wem*. *Psychiatry Res* 1990; 33:121-28.
- 50. Thalén BE, Kjellman BF, Mørkrid L, Wibom R, Wetterberg L. *li*. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91:352-60.
- 51. Deltito JA, Moline M, Pollak C, Martin LY, Maremmani I. Effects of phototherapy on non-seasonal unipolar and bipolar depressive spectrum disorders. *J Affect Disord* 1991; 23:231-37.
- 52. Mackert A, Volz HP, Stieglitz RD, Müller-Oerlinghausen B. Phototherapy in nonseasonal depression. *Biol Psychiatry* 1991; 30:257-68.
- 53. Kripke DF, Mullaney DJ, Klauber MR, Risch SC, Gillin JC. Controlled trial of bright light for nonseasonal major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1992; 31:119-34.
- 54. Yamada N, Martin-Iverson MT, Daimon K, Tsujimoto T, Takahashi S. Clinical and chronobiological effects of light therapy on nonseasonal affective disorders. *Biol Psychiatry* 1995; 37:866-73.
- 55. Epperson CN, Terman M, Terman JS, Hanusa BH, Oren DA, Peindl KS, Wisner KL. Randomized clinical trial of bright light therapy for antepartum depression: preliminary findings. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:421-25.
- 56. Loving RT, Kripke DF, Knickerbocker NC, Grandner MA. Bright green light treatment of depression for older adults. *BMC Psychiatry* 2005; 5:42.
- 57. Goel N, Terman M, Terman JS, Macchi MM, Stewart JW. Controlled trial of bright light and negative air ions for chronic depression. *Psychol Med* 2005; 35:945-55.
- 58. Terman M, Amira L, Terman JS, Ross DC. Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1423-29.
- 59. Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V. Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment—neurobiological and psychometric assessment of course. *J Psychiatr Res* 1994; 28:381-99.
- 60. Beauchemin KM, Hays P. Phototherapy is a useful adjunct in the treatment of depressed in-patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997 May; 95(5):424-27.
- 61. Loving RT, Kripke DF, Shuchter SR. Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy. *Depress Anxiety* 2002; 16(1):1-3.
- 62. Prasko J, Horacek J, Klaschka J, Kosova J, Ondrackova I, Sipek J. Bright light therapy and/or imipramine for inpatients with recurrent non-seasonal depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23:109-13.
- 63. Martiny K, Lunde M, Undén M, Dam H, Bech P. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112:117-25.
- 64. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:898-906.
- 65. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, Suri R, Burt VK, Hendrick V, Remnick AM, Loughhead A, Vitonis AF, Stowe ZN. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; 295:499-507.
- 66. Weinberg MK, Tronick EZ. The impact of maternal psychiatric illness on infant development. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 2:53-61.
- 67. Hiltunen P, Jokelainen J, Ebeling H, Szajnborg N, Moilanen I. Seasonal variation in postnatal depression. *J Affect Disord* 2004; 78:111-18.
- 68. Stowe ZN, Nemeroff CB. Women at risk for postpartum-onset major depression. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:639-45.
- 69. Corral M, Kuan A, Kostaras D. Bright light therapy's effect on postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:303-04.
- 70. Corral M, Wardrop AA, Zhang H, Grewal AK, Patton S. Morning light therapy for postpartum depression. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10:221-24.
- 71. Oren DA, Wisner KL, Spinelli M, Epperson CN, Peindl KS, Terman JS, Terman M. An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159:666-69.
- 72. Epperson CN, Terman M, Terman JS, Hanusa BH, Oren DA, Peindl KS, Wisner KL. Randomized clinical trial of bright light therapy for antepartum depression: preliminary findings. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:421-25.
- 73. Gooley JJ. Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Ann Acad Sci Singapore* 2008; 37:669-76.
- 74. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Erren TC, Piekarski C, Tamura H, Manchester LC. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit Rev Oncog* 2007; 13:303-28.
- 75. Kripke DF, Elliott JA, Youngstedt SD, Rex KM. Circadian phase response curves to light in older and young women and men. *J Circadian Rhythms* 2007; 5:4.
- 76. Canton JL, Smith MR, Choi HS, Eastman CI. Phase delaying the human circadian clock with a single light pulse and moderate delay of the sleep/dark episode: no influence of iris color. *J Circadian Rhythms* 2009 Jul 17;7:8.
- 77. Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levendosky AA, Johnston SH, Allen R, Kelly KA, Souetre E, Schultz PM, Starz KE. Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep* 1990; 13:354-61.
- 78. 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; 10:113-25.
- 79. Chesson AL Jr, Littner M, Davila D, Anderson WM, Grigg-Damberger M, Hartse K, Johnson S, Wise M. Practice parameters for the use of light therapy in the treatment of sleep disorders. Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 1999; 22:641-60.
- 80. Sack RL. The pathophysiology of jet lag. *Travel Med Infect Dis* 2009; 7:102-10.
- 81. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Med Infect Dis* 2008; 6:17-28.
- 82. Brown GM, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel Med Infect Dis* 2009; 7:69-81.
- 83. Barion A, Zee PC. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med* 2007; 8:566-77.
- 84. Arendt J. Jet-lag. *Lancet* 1998; 351:293-94.
- 85. Burgess HJ, Crowley SJ, Gazda CJ, Fogg LF, Eastman CI. Preflight adjustment to eastward travel: 3 days of advancing sleep with and without morning bright light. *J Biol Rhythm* 2003; 318-28.

- 86. Boulos Z, Macchi MM, Stürchler MP, Stewart KT, Brainard GC, Suhner A, Wallace G, Steffen R. Light visor treatment for jet lag after westward travel across six time zones. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73:953-63.
- 87. Paul MA, Miller JC, Love RJ, Lieberman H, Blazeski S, Arendt J. Timing light treatment for eastward and westward travel preparation. *Chronobiol Int* 2009; 26:867-90.
- 88. Vener KJ, Szabo S, Moore JG. The effect of shift work on gastrointestinal (GI) function: a review. *Chronobiologia* 1989; 16:421-39.
- 89. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Miller A, Nedeltcheva A, Pannain S, Penev P, Tasali E, Spiegel K. *em. Horm Res* 2007; 67:2-9.
- 90. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005; 99:2008-19.
- 91. Akerstedt T, Knutsson A, Alfredsson L, Theorell T. Shift work and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10:409-14.
- 92. Hansen J. *em. J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1513-15.
- 93. Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF, Brown EN, Ronda JM, Kronauer RE. Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. *N Engl J Med* 1990; 322:1253-59.
- 94. Horowitz TS, Cade BE, Wolfe JM, Czeisler CA. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E384-91.
- 95. Costa G, Ghirlanda G, Minors DS, Waterhouse JM. Effect of bright light on tolerance to night work. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19:414-20.
- 96. Budnick LD, Lerman SE, Nicolich MJ. An evaluation of scheduled bright light and darkness on rotating shiftworkers: trial and limitations. *Am J Ind Med* 1995; 27:771-82.
- 97. Stewart KT, Hayes BC, Eastman CI. Light treatment for NASA shiftworkers. *Chronobiol Int* 1999; 12:141-51.
- 98. Yoon IY, Jeong DU, Kwon KB, Kang SB, Song BG. Bright light exposure at night and light attenuation in the morning improve adaptation of night shift workers. *Sleep* 2002; 25:351-56.
- 99. Lockley SW, Skene DJ, James K, Thapan K, Wright J, Arendt J. Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects. *J Endocrinol* 2000; 164:R1-R6.
- 100. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000; 343:1070-77.
- 101. Lam RW, Solyom L, Tompkins A. *em. Compr Psychiatry* 1991; 32:552-58.
- 102. Blouin A, Blouin J, Aubin P, Carter J, Goldstein C, Boyer H, Perez E. Seasonal patterns of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1992; 149:73-81.
- 103. Gruber NP, Dilsaver SC. Bulimia and anorexia nervosa in winter depression: lifetime rates in a clinical sample. *J Psychiatry Neurosci* 1996; 21:9-12.
- 104. Lam RW, Goldner EM, Grewal A. Seasonality of symptoms in anorexia and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1996; 19:35-44.
- 105. Ghadirian AM, Marini N, Jabalpurwala S, Steiger H. Seasonal mood patterns in eating disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21:354-59.
- 106. Fomari VM, Braun DL, Sunday SR, Sandberg DE, Matthews M, Chen IL, Mandel FS, Halmi KA, Katz JL. Seasonal patterns in eating disorder subgroups. *Compr Psychiatry* 1994; 35:450-56.
- 107. Lam RW, Goldner EM, Solyom L, Remick RA. A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1994; 151:744-50.
- 108. Lam RW, Lee SK, Tam EM, Grewal A, Yatham LN. An open trial of light therapy for women with seasonal affective disorder and comorbid bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:164-68.
- 109. Braun DL, Sunday SR, Fomari VM, Halmi KA. Bright light therapy decreases winter binge frequency in women with bulimia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *Compr Psychiatry* 1999; 40:442-48.
- 110. Blouin AG, Blouin JH, Iversen H, Carter J, Goldstein C, Goldfield G, Perez E. Light therapy in bulimia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res* 1996; 60:1-9.
- 111. Yamamotová A, Papezová H, Vevera J. Normalizing effect of bright light therapy on temperature circadian rhythm in patients with eating disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29:168-72.
- 112. Bylesjö EI, Boman K, Wetterberg L. Obesity treated with phototherapy: four case studies. *Int J Eat Disord* 1996; 20:443-46.
- 113. Friedman S, Even C, Dardennes R, Guelfi JD. Light therapy, obesity, and night-eating syndrome. *Am J Psychiatry* 2002; 159:875-76.
- 114. Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med* 2007; 8:S27-34.
- 115. Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2007; 8:623-36.
- 116. Onen F, Onen SH. Sleep rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Rev Med Interne* 2003; 24:165-71.
- 117. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res* 2004; 56:497-502.
- 118. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, Brown T, Chesson AL Jr, Kapur V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ, Zak R. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2007; 30:1445-59.
- 119. Deschenes CL, McCurry SM. Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11:20-26.
- 120. Lyketsos CG, Lindell Veiel L, Baker A, Steele C. A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:520-25.
- 121. Gehman PR, Martin JL, Shochat T, Nolan S, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11:426-33.
- 122. Ancoli-Israel S, Gehman P, Martin JL, Shochat T, Marler M, Corey-Bloom J, Levi L. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav Sleep Med* 2003; 1:22-36.
- 123. Dowling GA, Hubbard EM, Mastick J, Luxenberg JS, Burr RL, Van Someren EJ. Effect of morning bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2005; 17:221-36.
- 124. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. Effect of bright light and melatonin on cognitive and

noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299:2642-55.

- 125 Scott KM, Bruffaerts R, Tsang A, Ormel J, Alonso J, Angermeyer MC, Benjet C, Bromet E, De Girolamo G, De Graaf R, Gasquet I, Gureje O, Haro JM, He Y, Kessler RC, Levinson D, Mneimneh ZN, Oakley Browne MA, Posada-Villa J, Stein DJ, Takeshima T, Von Korff M. Depression-anxiety relationships with chronic physical conditions: results from the World Mental Health Survey. J Affect Disord 2007; 103:113-20.
- 126. Pollack MH. Comorbid anxiety and depression. J Clin Psychiatry 2005; 66:22-29.
- 127. Terman M. Evolving applications of light therapy. Sleep Med Rev 2007; 11:497-507.
- 128. Youngstedt SD, Kripke DF. Does bright light have an anxiolytic effect? - an open trial. BMC Psychiatry 2007; 7:62.
- 129. Spielberger CD, Vagg PR. Psychometric properties of the STAI: a reply to Ramanaiah, Franzen, and Schill. J Pers Assess 1984; 48:95-97.
- 130. Grady-Weliky TA. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. N Engl J Med 2003; 348:433-38.
- 131. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. Psychoneuroendocrinology 2003; 28:25-37.
- 132. Parry BL, Berga SL, Mostofi N, Sependa PA, Kripke DF, Gillin JC. Morning versus evening bright light treatment of late luteal phase dysphoric disorder. Am J Psychiatry 1989; 146:1215-17.
- 133. Parry BL, Mahan AM, Mostofi N, Klauber MR, Lew GS, Gillin JC. Light therapy of late luteal phase dysphoric disorder: an extended study. Am J Psychiatry 1993; 150:1417-19.
- 134. Lam RW, Carter D, Misri S, Kuan AJ, Yatham LN, Zis AP. A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. Psychiatry Res 1999; 86:185-92.
- 135. Levitan RD. What is the optimal implementation of bright light therapy for seasonal affective disorder (SAD)? J Psychiatry Neurosci 2005; 30:72.
- 136. Nagayama H, Sasaki M, Ichii S, Hanada K, Okawa M, Ohta T, Asano Y, Sugita Y, Yamazaki J, Kohsaka M, et al. Atypical depressive symptoms possibly predict responsiveness to phototherapy in seasonal affective disorder. J Affect Disord 1991; 23:185-89.
- 137. Kräuchi K, Wirz-Justice A, Graw P. High intake of sweets late in the day predicts a rapid and persistent response to light therapy in winter depression. Psychiatry Res 1993; 46:107-17.
- 138. Bossini L, Fagiolini A, Valdagno M, Roggi M, Tallis V, Trovarelli S, Ponchietti R, Castrogiovanni P. Light therapy as a treatment for sexual dysfunctions. Psychother Psychosom 2009; 78:127-28.

I dati riportati negli articoli tengono conto delle disposizioni normative di cui al Codice sulla Privacy e dei provvedimenti del Garante consequenziali al trattamento dei dati per scopi scientifici, di ricerca e divulgativi.

[0] commenti | comments