

Strategie terapeutiche in psichiatria: la Cronoterapia

Author(s): *Bossini L., Casolaro I., Cecchini F., Caterini C., Koukouna D., Fagiolini A.*

Affiliation: Dipartimento interaziendale di Salute Mentale – Sezione Psichiatria Universitaria – Università degli Studi di Siena

Abstract

Le cronoterapie utilizzate per il trattamento della depressione maggiore includono tre componenti: 'terapia della luce', 'terapia del risveglio' e 'terapia dell'avanzamento di fase di sonno'. La terapia della luce può essere considerata l'applicazione clinica di maggior successo tra tutte le cronoterapie; essa utilizza livelli di luminosità pari a quelli presenti in pieno giorno. Queste terapie non convenzionali non solo sono efficaci come potenti adiuvanti, ma possono essere considerate come dei veri e propri antidepressivi: non hanno effetti collaterali, sono economicamente convenienti e sembrano diminuire i tempi di ospedalizzazione.

Chronotherapies used for the treatment of major depression include three components: 'light therapy', 'therapy of waking up' and 'therapy of sleep phase advancement'. Light therapy can be considered the most successful clinical application among all chronotherapies; it uses brightness levels equal to those present in broad daylight. These non-conventional therapies are not only effective as strong adjuvants, but can be also considered as real antidepressants: they have no side effects, are cost effective and appear to decrease the hospitalization time.

I clinici coinvolti nel trattamento della depressione sanno di avere a disposizione molte risorse, dalla psicoterapia alla psicofarmacologia. Tutti questi presidi hanno però un problema comune: il lungo periodo di latenza, croce dei medici che devono attentamente seguire i pazienti nel periodo critico che precede l'inizio dell'effetto antidepressivo. Questo problema è tanto più rilevante quando si stanno trattando pazienti suicidi o severamente depressi. Inoltre, non tutti i pazienti rispondono alle terapie farmacologiche e per loro inizia un'odissea attraverso l'enorme varietà di farmaci e le loro possibili combinazioni prima di trovare la terapia giusta. Infine, nonostante alcuni pazienti siano responsivi alla terapia, mostrano comunque sintomi residui che possono aumentare il rischio di ricadute.

C'è molto interesse nella ricerca di nuovi agenti psicofarmacologici. Gli antidepressivi classici sono ancora al primo posto, ma sono in aumento anche strategie che promuovono terapie adiuvanti.

I trattamenti cronobiologici sono testati ed efficaci e possono essere utilizzati in combinazione con qualsiasi farmaco generalmente adottato nel trattamento della depressione maggiore. Uno dei fenomeni clinici più appariscenti nei disordini affettivi, infatti, è la loro periodicità – che va dalla stagionalità come nella depressione invernale, ai cicli più rapidi [1] (anche di 48 ore). Altri fenomeni periodici sono riscontrabili a livello sintomatologico: variazione diurna dell'umore, risveglio precoce al mattino e disturbi del sonno.

Molte ricerche hanno documentato ritmi circadiani anormali nella biochimica, nelle funzioni neuroendocrine, nella psicologia e nel comportamento dei pazienti depressi [2]. I risultati indicano un aumento della variabilità dei ritmi giorno dopo giorno.

Un pacemaker principale (o orologio biologico) localizzato nel nucleo soprachiasmatico ipotalamico (SCN) regola tutti i ritmi circadiani del cervello e del corpo. L'orologio endogeno batte un tempo diverso, di solito leggermente più lungo, rispetto alle 24 ore. Il SCN è sincronizzato con il ciclo solare dall'impulso della luce sulla retina. Questo segnale dalla retina è trasmesso al SCN tramite un tratto specializzato retino-ipotalamico (RHT). Un sottoinsieme di cellule retiniche (gangli retinali) contiene il pigmento melanopsina, che risponde all'energia luminosa indipendentemente dai fotorecettori coni e bastoncelli [3]. Solo negli ultimi decenni è stato riconosciuto che la luce è la principale responsabile (zeitgeber) dei ritmi circadiani umani, molto più degli agenti sincronizzatori sociali (come la sveglia) [4].

La produzione notturna dell'ormone pineale melatonina è regolata dal SCN; la melatonina agisce poi sul SCN con un segnale di feedback grazie a specifici recettori; quindi, come la luce, può agire come uno zeitgeber nella sincronizzazione dei ritmi circadiani [5]. La melatonina si comporta quindi in maniera opposta alla luce. La luce sopprime la melatonina e quindi modula la sua secrezione notturna [6]. In molti mammiferi la melatonina agisce come un segnale stagionale attraverso le variazioni della sua produzione: lunga durata di secrezione nelle lunghe notti invernali, breve nelle corte notti estive.

Dal momento che la luce e la melatonina esogena sono i principali zeitgeber per SCN, è importante capire come questi devono essere somministrati per ottenere i risultati richiesti. Il principio in base al quale questi zeitgeber agiscono è quello del 'tempismo': la stessa quantità di luce o melatonina può spostare l'orologio biologico, avanzando o ritardando il ritmo circadiano, solo in base al momento in cui viene somministrata: la luce nelle prime ore del mattino (dopo la temperatura corporea minima, intorno alla 5 a.m.) sposta l'orologio prima (fase avanzata), alla sera (prima della temperatura corporea minima) lo sposta dopo (fase ritardata). La melatonina ha effetti opposti: la mattina induce una fase ritardata, la sera una fase avanzata.

La regolazione del sonno, nel suo tempismo e nella sua struttura fisiologica, dipende dalla interazione tra il 'pacemaker circadiano' e un processo omeostatico di 'pressione del sonno' che aumenta durante la veglia e si dissipa durante il sonno [7]

E' stato dimostrato che delle anomalie in entrambi i processi possono predisporre un individuo alla depressione [8]. Per esempio, il normale accumulo di sonno durante il giorno potrebbe essere deficiente (difettoso), ma con la 'privazione del sonno' continuerebbe ad accumularsi durante il giorno successivo. L'effetto antidepressivo di una

notte insonne (terapia del risveglio) può essere visto in termini di normalizzazione del tempo di veglia ad un livello che solitamente precede il sonno. Allo stesso modo, il ritmo circadiano può variare modificando la sua correlazione con il tempo di veglia. Queste variazioni possono essere responsabili dei disturbi del sonno nei pazienti depressi, come difficoltà ad addormentarsi, insonnia con risveglio precoce al mattino o ipersonnia. Il modello basato sui due processi è in grado di spiegare, quindi, non solo la fisiologia del sonno e i suoi comportamenti aberranti, ma sembra che sia anche in grado di regolare i cicli giornalieri dell'umore [9]. La valutazione soggettiva dell'umore nelle 24 ore nei soggetti sani deriva dall'interazione tra il ritmo circadiano e il tempo di veglia. La regolazione dell'umore durante il giorno richiede un buon allineamento temporale tra il ciclo sonno-veglia ed il sistema circadiano, pertanto si assiste ad un'improvvisa caduta dell'umore se i due processi non sono in sincronia. Le conseguenze sono esaltate per i pazienti depressi, con il conseguente fenomeno clinico degli sbalzi di umore quotidiani. Dunque lo scopo delle cronoterapie è di normalizzare il ritmo circadiano.

Le cronoterapie comprendono una serie di trattamenti derivanti dalle ricerche sulla cronobiologia. In psichiatria possono essere definite come esposizioni controllate a stimoli ambientali che agiscono sui ritmi biologici in modo da raggiungere effetti terapeutici nel trattamento dei disturbi psichiatrici [10]. La somministrazione esogena di melatonina, che non ha effetti antidepressivi di per sé, così come la luce, agisce sincronizzando i ritmi circadiani e inducendo il sonno. Infatti, la stabilità dei ritmi circadiani sembra essere critica per la conservazione di un umore stabile ed eutimico [11]. La *sincronizzazione interna* dipende dalla coordinazione tra i ritmi corporei come quelli di cortisolo, temperatura e sonno, mentre la *sincronizzazione esterna* implica l'appropriata coordinazione tra questi ritmi interni e il ciclo giorno-notte.

Dunque si può verificare una *desincronizzazione interna* quando il ciclo sonno-veglia non è più in fase con gli altri ritmi corporei, e una *desincronizzazione esterna* quando i ritmi interni sono fuori fase con il ciclo giorno-notte (es. il jet-lag in cui i nostri ritmi interni devono adattarsi ad un nuovo ciclo giorno-notte; o i turni di lavoro in cui il ciclo luce-buio rimane costante, ma si è costretti ad adottare un diverso, spesso mutevole, rapporto con esso). Sembra che la depressione rifletta una sorta di desincronizzazione interna.

Le cronoterapie utilizzate per il trattamento della depressione maggiore includono tre componenti: 'terapia della luce', 'terapia del risveglio' (privazione totale o parziale del sonno), 'terapia dell'avanzamento della fase di sonno'. Si tratta di terapie sicure con un profilo di effetti collaterali minimo; utilizzate in combinazione con altre terapie non interagiscono negativamente; sono in grado di ridurre la durata dell'ospedalizzazione (la combinazione di terapia del risveglio e antidepressivi conduce ad una diminuzione del tempo di ospedalizzazione di circa tre giorni).

Light Therapy

La terapia della luce può essere considerata l'applicazione clinica di maggior successo tra tutte le cronoterapie; essa utilizza livelli di luminosità pari a quelli presenti in pieno giorno, molto superiori a quelli presenti in una normale casa o nei luoghi di lavoro. Il 2005 è stato l'anno fondamentale nello stabilire (con il consenso raggiunto dall'American Psychiatric Association) che la luce può servire come trattamento di prima linea sia nella depressione stagionale che in quella non stagionale [12]. Le prove dimostrano come la terapia della luce possa essere considerata come una valida alternativa agli antidepressivi, o quanto meno una terapia adiuvante in aggiunta alle terapie tradizionali [13, 14].

L'idea di base era semplice: prolungando il periodo di luce quotidiano (mimando la lunghezza delle giornate estive) sarebbe stato possibile condurre alla remissione dei sintomi depressivi invernali.

Da quel momento, molti centri in tutto il mondo hanno condotto studi utilizzando la terapia della luce [15, 16]. Questi studi hanno affinato le nostre conoscenze dimostrando, per esempio, che non è necessario simulare la lunghezza delle giornate primaverili o estive per ottenere una remissione dei sintomi depressivi, ma basta semplicemente fornire un impulso luminoso (che può anche essere di soli 30 minuti) per comunicare al cervello un risveglio primaverile. Le variabili di questa terapia sono: intensità della luce, durata dell'esposizione, ora del giorno dell'esposizione, composizione dello spettro, campo di illuminazione. La forma standard di illuminazione, testata e controllata negli studi clinici, prevede una luce bianca ad ampio spettro, UV-filtrata, a livello di quella presente di prima mattina all'aperto (10,000 lux). A questa intensità, 30 minuti sono generalmente sufficienti per il trattamento della SAD.

Al di là della sua consolidata applicazione nella SAD, la terapia della luce appare sicura ed efficace anche nel trattamento della depressione non stagionale ed è oggi applicata anche in altri disturbi psichiatrici. 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, condividono con la SAD, non solo comuni alterazioni dei sistemi serotoninergico noradrenergico e dopaminergico, ma anche meccanismi patogenetici influenzati dalle alterazioni dell'orologio biologico interno e dalla stagionalità [31].

Daniel Kripke è stato il pioniere che ha proposto e testato la terapia della luce per il trattamento della depressione non stagionale [17, 18], ma soltanto più di 20 anni dopo adeguati studi (controllati e a lungo termine) ne hanno dimostrato l'efficacia. Recentemente, studi caso-controllo condotti in doppio cieco hanno dimostrato che la terapia della luce combinata con SSRI porta a un più rapido (entro una settimana) e profondo (di circa il 30%) miglioramento in pazienti con depressione maggiore non stagionale [19, 20]. Confrontando i benefici della terapia della luce con un gruppo di controllo, emerge come una sola settimana di trattamento produca gli stessi risultati di 4-16 settimane di terapia con gli antidepressivi [21]. L'esigenza di una terapia efficace per il trattamento della depressione in gravidanza senza effetti collaterali per il feto, ha portato a degli studi con l'utilizzo della luce in monoterapia [21]. Anche le pazienti bulimiche rispondono alla luce con un miglioramento sia dei sintomi depressivi che di quelli bulimici [22, 23]. La luce, inoltre, è utile nel miglioramento del sonno, dell'umore e della cognizione nella demenza [24-26]. Risultati impressionanti sono stati raggiunti nei pazienti con depressione cronica (da più di 2 anni) che solitamente sono resistenti ad altri trattamenti, con quote di remissione del 50% rispetto al placebo [27]. Le potenzialità di questa terapia si estendono ben oltre i limiti strettamente definiti della depressione maggiore e del disturbo bipolare. C'è una lunga lista di possibili nuove applicazioni che sembrano essere promettenti: disforia premestruale, depressione antepartum, deficit dell'attenzione, sindrome da fatica cronica, schizofrenia, disturbo di personalità borderline, malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer, ecc.

Tutti i dati oggi disponibili supportano una più ampia applicazione della terapia della luce nella pratica clinica. Un trattamento adiuvante con terapia della luce andrebbe preso in considerazione tutte le volte che si riscontra una risposta ritardata o parziale agli antidepressivi. Inoltre sembra che sia molto utile nel ridurre il rischio di sintomi

residui e nel diminuire la probabilità di ricadute (tutto questo a basso costo e con pochi effetti collaterali).

Privazione del sonno (Terapia del risveglio)

Uno dei problemi più grandi per uno psichiatra è la lenta insorgenza della risposta agli antidepressivi, in contrasto con il rapido miglioramento (nell'arco di ore) che si osserva dopo un'intera notte insonne. Inaspettatamente, quando un paziente depresso resta sveglio per 36 ore, il suo umore non continua a seguire un declino lineare ma, a differenza di quanto avviene nel soggetto normale, si osserva un miglioramento del tono dell'umore che inizia nella seconda parte della notte, o il giorno seguente. Questa risposta si osserva nel 60% dei pazienti trattati con una sola seduta di 'terapia del risveglio' [28]. Molti studi hanno dimostrato gli effetti antidepressivi di una grande varietà di modifiche del ciclo sonno-veglia, come la durata (privazione totale o parziale del sonno), o la periodicità (diminuzione o aumento delle fasi di sonno) [10-29]. La risposta antidepressiva che si osserva durante la seconda parte della notte è indipendente dalla presenza della luce (che pure è importante nel facilitare la veglia).

A causa delle ricadute che spesso seguono il sonno di recupero, questo insolito trattamento non è particolarmente diffuso. Sembra che la soluzione possa essere quella di aggiungere altri trattamenti, dopo una o più notti di terapia del risveglio, per mantenere la risposta. Per ridurre lo stress di un'intera notte senza sonno, sono state messe a confronto le diverse metodiche: privazione totale versus parziale di sonno e privazione durante la prima metà della notte versus privazione durante la seconda metà [28]. È emerso che restare svegli durante la seconda parte della notte, è fondamentale per l'effetto antidepressivo.

Dopo le prime osservazioni sulla rapidità d'insorgenza della risposta alla terapia del risveglio, ci siamo chiesti se questa non potesse anche potenziare la risposta ai farmaci [28]. Piuttosto che aumentare il dosaggio del farmaco antidepressivo nei pazienti non responsivi, aggiungere la terapia del risveglio poteva indurre un miglioramento. Infatti è stato dimostrato che la privazione del sonno accelera e potenzia la risposta agli antidepressivi, agendo su tutti i neurotrasmettitori bersaglio. Idealmente, la terapia del risveglio andrebbe 'sommministrata' all'inizio della terapia farmacologica, in questo modo il rapido miglioramento del tono dell'umore si verificherebbe durante il periodo di latenza, prima della comparsa della risposta al farmaco. Inoltre, la risposta a breve termine alla terapia del risveglio precede la risposta a lungo termine indotta dai farmaci [28].

Avanzamento del ciclo sonno-veglia

Un esperimento che anticipava il ciclo sonno-veglia di 6 ore, dimostrò che rimanere svegli durante la seconda metà della notte era fondamentale per ottenere la risposta antidepressiva, molto più che la privazione del sonno di per sé [30]. Il miglioramento si presentava più lentamente (nell'arco di 3 giorni) rispetto a quanto avviene in una singola notte di privazione totale del sonno, ma si protrava più a lungo (3 settimane).

Nonostante la loro dimostrata efficacia, ci sono molte ragioni per cui queste terapie non sono state ancora riconosciute

nella pratica psichiatrica quotidiana. Una è psicologica: al paziente che soffre di insonnia viene chiesto di non dormire – è uno scherzo, una tortura, o il medico non conosce i disturbi del sonno propri della depressione? Inoltre l'educazione e l'applicazione di queste risorse non è stata promossa e diffusa, nonostante la dimostrata efficacia in letteratura.

Queste terapie non convenzionali, invece, non solo sono efficaci come potenti adiuvanti, ma possono essere considerate come dei veri e propri antidepressivi: non hanno effetti collaterali, sono economicamente convenienti e sembrano diminuire i tempi di ospedalizzazione.

Bibliografia

1. Mizukawa R, Ishiguro S, Takada H, Kishimoto A, Ogura C, Hazama H: Long-term observation of a manic-depressive patient with rapid cycles. *Biol Psychiatry* 1991;29:671-678.
2. Germain A, Kupfer DJ: Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008;23:571-585.
3. Hankins MW, Peirson SN, Foster RG: Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci* 2008;31:27-36.
4. Czeisler CA, Gooley JJ: Sleep and circadian rhythms in humans. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007;72:579-597.
5. Arendt J: Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* 2006;23:21-23.
6. Lewy AJ: Melatonin and human chronobiology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007;72:623-636.
7. Daan S, Beersma DGM, Borbély AA: Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol Regulatory Integr Comp Physiol* 1984;246:R161-R183.
8. Wirz-Justice A: Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:s11-s15.
9. Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ, Duffy JF, Folkard SF, Minors DS, Totterdell P, Waterhouse JM: Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:145-152.
10. Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E: Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev* 2007;11:509-522.
11. Wirz-Justice A, Bromundt V, Cajochen C: Circadian disruption and psychiatric disorders: the importance of entrainment. *Sleep Med Clin* 2009;4:in press.
12. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB: The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005;162:656-662.
13. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T: Light therapy for non-seasonal depression (Cochrane Review); in: *The Cochrane Library*. Chichester, Wiley, 2004, vol 2.
14. Even C, Schroder CM, Friedman S, Rouillon F: Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Aff Disord* 2007;108:11-23.

15. Terman M, Terman JS: Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectrums* 2005;10:647-663.
16. Westrin A, Lam RW: Seasonal affective disorders: a clinical update. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:239-246.
17. Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S: Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *Biol Psychiatry* 1978;13:335-351.
18. Kripke DF: Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment. *J Aff Disorders* 1998;49:109-117.
19. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E: Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:648-653.
20. Martiny K: Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2004;425(suppl):7-28.
21. 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;65:421-425.
22. Lam RW, Goldner EM, Solyom L, Remick RA: A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1994;51:744-750.
23. 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;28:1-9.
24. Ancoli-Israel S, Gehrman 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.
25. Fontana Gasio P, Krauchi K, Cajochen C, Van Someren E, Amrhein I, Pache M, Savaskan E, Wirz-Justice A: Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol* 2003;38:207-216.
26. 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;299:2642-2655.
27. 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;35:945-955.
28. Wirz-Justice A, Van de Hoofdakker RH: Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999;46:445-453.
29. Leibenluft E, Wehr TA: Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992;149:159-168.
30. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC: Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979;206:710-713.
31. Valdagno M, Goracci A, Roggi M, Penta E, Bossini L, Fagiolini A: La Light Therapy nei disturbi psichiatrici. *Nuova Rassegna di Studi Psichiatrici* 2010; vol.1.