Psicologia Psicoterapia e Benessere, 2023, Vol. 2, No. 2-3, 275-290

Fotobiomodulazione: un nuovo strumento per il benessere del cervello e il sostegno all'intervento psicoterapeutico nei disturbi dell'umore.

Laura Bastianelli[1] *Andrea Centofanti*[2]

Photobiomodulation: a new tool for the brain wellness and psychotherapy intervention support in mood disorders.

Abstract

La terapia di fotobiomodulazione attravero l'uso di laser a bassa potenza o LED ha accumulato un numero crescente di evidenze scientifiche in molti ambiti della sua applicazione in medicina. I suoi meccanismi di azione sono sempre più noti ed essendo un trattamento privo di effetti collaterali o avversi, che a volte può essere anche auto somministrato dai pazienti, presenta numerosi vantaggi e opportunità di cura. L'articolo presenta una rassegna

[1] Laura Bastianelli – Psicologa, psicoterapeuta, Analista Transazionale Didatta e Supervisore, membro del Laboratorio di Ricerca sul Sé e sull'Identità (LaRSI) dell'Istituto di Formazione e Ricerca sui Processi Intrapsichici e Relazionali (IRPIR), Università Pontificia Salesiana, FSE. E-mail: l.bastianelli@tiscali.it

[2] Andrea Centofanti – Medico Chirurgo, formazione in Laser Therapy con la Meditech International Inc. (Toronto, Canada).
e-mail: centofanti.andrea@omceoromapec.it

di ricerche relative al suo utilizzo nell'ambito del trattamento delle malattie neurodegenerative e dei disturbi dell'umore, auspicandone lo sviluppo per una applicazione clinica efficace in un'ottica di intervento multidisciplinare, che tenga conto di una lettura sistemica di queste problematiche con un conseguente trattamento integrato delle stesse.

Photobiomodulation therapy through the use of low-power lasers or LEDs has accumulated a growing body of scientific evidence in many areas of its application in medicine. Its mechanisms of action are increasingly well known and as a treatment without side effects or adverse effects, which can sometimes even be self-administered by patients, it presents numerous advantages and treatment opportunities. The article presents a review of research on its use in the treatment of neurodegenerative diseases, and mood disorders, and advocates its development for effective clinical application in a multi-disciplinary intervention perspective, taking into account a systemic understanding of these issues with a consequent integrated approach to their treatment.

Keywords
Fotobiomodulazione; terapia laser a bassa potenza; malattie neurodegenerative; depressione; ansia;

Photobiomodulation; low level laser therapy; neurodegenerative disorders; depression; anxiety.

Introduzione

La terapia laser a bassa potenza è stata usata ampiamente negli ultimi 50 anni, sviluppandosi in modo crescente dopo che nel 1960 Theodore Maiman costruì il primo prototipo di laser funzionante basandosi sugli studi iniziati da Albert Einstein a inizio secolo. I benefici medici della terapia laser sono stati proposti per la prima volta dal dottor Endre Mester nel 1967. Recentemente, gli esperti si sono accordati sul termine terapia di fotobiomodulazione (Photobiostimulation Therapy, PBMT) per indicare l'uso terapeutico delle lunghezze d'onda rosse e vicino all'infrarosso dell'energia luminosa dei diodi laser o a emissione di luce (LED). In precedenza, tale tipo di trattamento era denominato laserterapia, od anche terapia laser a freddo o a bassa potenza (Low Level Laser Therapy, LLLT). Il termine *fotobiomodulazione* indica in modo più preciso la capacità dei LED, e non solo dei laser, di modulare attraverso la luce alcuni processi biologici, processi che sono di elevato interesse medico. Le onde luminose emesse dai LED o dai laser a bassa potenza, infatti, interagiscono con i fotoaccettori presenti nei mitocondri delle cellule (da distinguere dai fotorecettori, neuroni specializzati che si trovano sulla retina, n.d.r.) e sono in grado di produrre, con somministrazioni di appropriata durata e intensità, risposte fotochimiche che hanno un effetto positivo sul metabolismo cellulare, la rigenerazione cellulare e l'immunomodulazione. Ciò consente dal punto di vista clinico il recupero dell'organismo da danni di varia natura e il trattamento di processi infiammatori (Kahn, 2008; Tuner & Hode, 2011; Chung et al., 2012). La ricercatrice Tina Karu, del Laser Technology Research Center of Russian Academy of Science, ha condotto studi fondamentali in quest'area a partire dal 2007 (Karu, 2007; Karu, 2010). Esula dagli scopi di questo articolo entrare in dettagli di natura fisica, biochimica o medica, tuttavia riteniamo utile una breve descrizione delle caratteristiche e degli effetti principali delle onde luminose prodotte da alcuni tipi di laser e di LED.

Le lunghezze d'onda più efficaci dal punto di vista clinico sono quelle del rosso (630-680 nm) e del vicino-infrarosso (810-840 nm). I risultati clinici della somministrazione a tali lunghezze d'onda

comunque dipendono anche da altri parametri, che sono critici in termini di esito ed efficacia: il dosaggio o la densità di energia (J/cm2), la durata del trattamento e l'eventuale erogazione della luce in impulsi (cicli al secondo o Hz). Tutti questi parametri entrano in gioco nel determinare quanta luce verrà assorbita dal tessuto e la profondità raggiunta dall'irradiazione interagendo anche con le caratteristiche specifiche del soggetto (età, colore della pelle) e della problematica che presenta (acuta o cronica), e influenzano così gli esiti clinici delle applicazioni. Gli effetti della fotobiomodulazione sono stati dimostrati sia in vitro che in studi clinici sull'uomo, e ormai in letteratura è possibile trovare migliaia di pubblicazioni a riguardo, oltre che riviste specializzate in questa che sta diventando una vera e propria branca della medicina. Tali effetti dipendono dal fatto che le lunghezze d'onda della luce rossa sono assorbite dalla *citocromo c ossidasi*, che entra in gioco nella sintesi di ATP (adenosina trifosfato), ovvero il "*composto chimico che fornisce alla cellula l'energia necessaria per svolgere qualsiasi tipo di lavoro biologico*" (Treccani EST, 2008). L'aumento della produzione di ATP, della sintesi del DNA e conseguentemente del metabolismo cellulare rendono possibile la ottimizzazione o il ripristino della capacità riparativa delle cellule interessate da lesioni o patologie di varia natura. Tale processo ha luogo appunto nei mitocondri, che contengono fotoaccettori che assorbono i fotoni della luce e li convertono in ATP: l'accelerazione dei processi di guarigione avviene dunque in modo del tutto naturale e senza effetti collaterali.

Le lunghezze d'onda rosse, principalmente nell'intervallo 630-680 nm, non penetrano in profondità (pochi cm), ma possono comunque essere curative per i tessuti più profondi, purché il dosaggio della luce sia adeguato. Più sangue viene stimolato attraverso la rete dei capillari, più forte è l'effetto *sistemico* antinfiammatorio e curativo di questa fotobiomodulazione.

Generalmente le irradiazioni laser o LED di luce rossa sono usate per trattare condizioni relativamente superficiali come le borsiti, condizioni della pelle come l'acne, la vitiligine, la psoriasi, la perdita di capelli e gli eczemi, nonché le ferite e le ulcere croniche, come quelle conseguenti al diabete.

Le lunghezze d'onda del vicino infrarosso (Near Infra Red, NIR) sono anch'esse assorbite dalla citocromo c ossidasi e da altri fotoaccettori che producono effetti positivi sulla fisiologia cellulare. È stato osservato che le lunghezze d'onda nell'intervallo 810-840 nm sono le più attive e le più efficaci per le lesioni più profonde e per le condizioni associate alle patologie muscolo-scheletriche poiché molto meno assorbite dall'emoglobina e da altri fotoaccettori che impediscono alla luce di penetrare più in profondità.

Esiste infine una terapia laser ad alta intensità (High Intensity Laser Therapy HILT) che generalmente irradia i tessuti per un effetto analgesico temporaneo riscaldando l'acqua in essi contenuta, ma il meccanismo di azione è completamente differente da quello dei laser a bassa potenza o dei LED cui si riferiscono le migliaia di studi presenti in letteratura a supporto dei loro effetti di fotobiomodulazione e conseguente guarigione delle aree interessate. Questo aspetto è da tenere presente per evitare di confondere i tipi di tecnologia.
Dopo questa breve sintesi sulla PBMT intendiamo presentare alcuni studi inerenti alla sua applicazione a patologie di interesse non solo per il medico, ma anche per lo psicologo e lo psicoterapeuta. Infatti, sono sempre più numerosi gli studi che si focalizzano sulla possibilità di utilizzarla per il trattamento e la prevenzione di problematiche quali i disturbi dell'umore, le malattie neurodegenerative come l'Alzheimer e il Parkinson e altre patologie complesse come la fibromialgia.
Rimandiamo il lettore che fosse interessato ad approfondire la comprensione del funzionamento della fotobiomodulazione (PBM) alla lettura del testo dello psichiatra canadese Norman Doidge, ricercatore in psichiatria e psicoanalisi per il Columbia University Psychoanalytic Center di New York e la University of Toronto, che ad essa dedica un intero capitolo nel libro "Le guarigioni del cervello" (Doidge, 2018; cap. 4), un testo di grande successo focalizzato sul tema della guarigione neuroplastica.

PBMT e patologie neurodegenerative.
L'invecchiamento della popolazione mondiale è un dato che porta con sé molte speranze ma anche molti interrogativi in termini di strategie di prevenzione e di cura per le problematiche connesse con

l'avanzamento dell'età, quali la compromissione cognitiva e l'insorgere di patologie neurologiche come l'Alzheimer e il morbo di Parkinson.

Nel 2021 Cardoso e collaboratori (Cardoso et al., 2021) hanno realizzato uno studio esaminando i principali effetti cerebrali della PBM durante l'invecchiamento, discutendone i meccanismi d'azione rilevanti per l'invecchiamento cerebrale, e hanno concluso sollecitando ulteriori studi controllati in popolazioni anziane. Gli Autori sintetizzano così alcuni passaggi importanti del loro lavoro:

"*L'ipotesi per spiegare gli effetti benefici della PBM è legata alla capacità dei cromofori del tessuto cerebrale di assorbire energia fotonica, a seconda della lunghezza d'onda, e al conseguente impatto sul metabolismo cellulare e sulla fisiologia cerebrale […]. La PBM influisce sul metabolismo cellulare in diversi modi. Ad esempio, il miglioramento del metabolismo energetico avviene attraverso i mitocondri, con un aumento del consumo di ossigeno e della sintesi di adenosina trifosfato (ATP), alterando il potenziale di membrana e promuovendo anche un aumento del tasso di proliferazione […]. È inoltre dimostrato che la PBM transcranica promuove cambiamenti comportamentali, come il miglioramento dell'umore, dell'attenzione, dell'apprendimento e della memoria, oltre agli effetti antidepressivi […]*".

Il coinvolgimento dei mitocondri, dunque, è centrale nell'analisi dei meccanismi della PBM, così come è centrale nella formazione della neuroinfiammazione e dello stress ossidativo, fattori chiave nello sviluppo di problematiche cerebrali. Per questi motivi si stanno realizzando molti studi che hanno questi aspetti al centro del loro interesse, e la fotobiomodulazione è inclusa sempre più spesso tra i trattamenti promettenti per la neuroprotezione. A questo proposito vogliamo citare il lavoro di Yang e colleghi (Yang et al., 2020) e riportare integralmente la figura in cui descrivono il meccanismo mitocondriale di neuroprotezione attraverso la PBM (Figura 1).

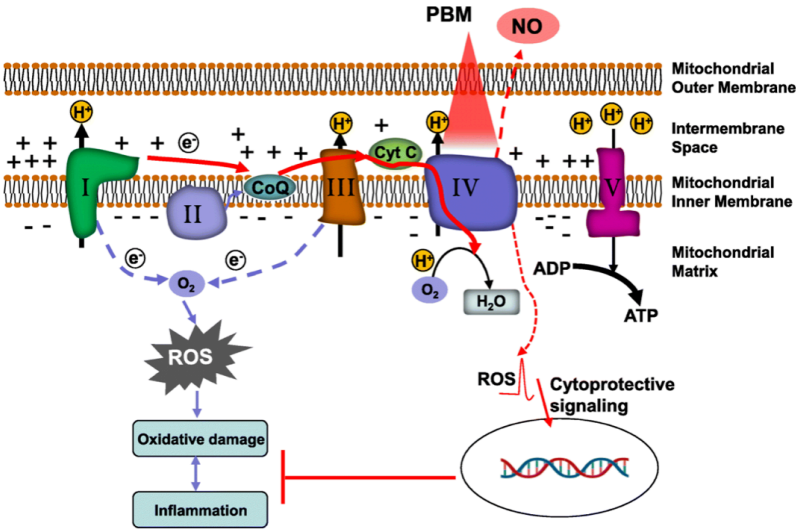


Figura 1
Meccanismi primari alla base della protezione dei mitocondri attraverso il PBM.
Tratto da Yang, Youngblood, Wu et al., 2020, p 13.

Riteniamo interessante citare anche la recentissima review di Pan e colleghi (Pan, Liu, Ma et al. 2023) che affronta i meccanismi della fotobiomodulazione sui neuroni e sulle reti neurali e ne discute i vantaggi, gli svantaggi e le potenziali applicazioni.
In molti studi sul morbo di Alzheimer con modelli animali è stato riscontrato un effetto positivo della PBM, che riduce la patologia e migliora i comportamenti, rallentando il progredire della malattia (Valverde et al., 2022; Stepanov et al., 2022). Uno studio condotto su un caso singolo di un soggetto ha prodotto miglioramenti significativi nella cognizione (misurata per 17 settimane) in fattori di vita quotidiana e qualità della vita (misurati per 3 settimane) oltre al miglioramento di altri parametri misurati con EEG; i miglioramenti sono stati continui e significativi e non sono stati osservati effetti collaterali negativi. Il paziente aveva un punteggio iniziale di 21 al Mini-Mental State Examination (MMSE). Ha ricevuto l'intervento di PBMT a casa o in una struttura di assistenza a lungo termine somministrato dai caregiver per 1 volta al giorno, 6 giorni alla

settimana per le 17 settimane coperte dallo studio (Zomorrodi et al., 2017). Il Prof. Hamblin del MIT di Boston e della Harvard Medical School, un luminare nell'ambito dell'utilizzo della fotobiomodulazione transcranica, ha riportato (Hamblin, 2016) studi condotti su pazienti in Inghilterra e Russia, che presentano risultati promettenti con un miglioramento delle funzioni cognitive, senza alcun effetto collaterale. Riporta inoltre uno studio pilota controllato in singolo cieco nell'uomo per indagare gli effetti del PBM sulla memoria e sulla cognizione, condotto con 19 pazienti con demenza e danno cognitivo moderato (Saltamarche et al., 2016). I partecipanti con compromissione da moderata a grave (punteggio MMSE 5-24) che ricevettero il trattamento, hanno mostrato, oltre ad altri risultati, miglioramenti significativi dopo 12 settimane nel punteggio MMSE (5 punti). Hamblin conclude scrivendo che "*Molti ricercatori ritengono che la PBM per i disturbi cerebrali diventerà una delle applicazioni mediche più importanti della terapia della luce nei prossimi anni e decenni*" (Hamblin, 2016; p. 122).

Rispetto al morbo di Parkinson, possiamo fare riferimento alla ricerca di Libert e colleghi (Liebert et al, 2021), i quali hanno reclutato dodici pazienti con diagnosi di Parkinson idiopatico per uno studio pilota. Sei sono stati scelti a caso per iniziare 12 settimane di PBMT che ha coniugato una irradiazione transcranica, intranasale, ed anche della nuca e dell'addome. Questi ultimi due punti sono stati selezionati in base all'importanza in questa patologia dell'asse intestino-cervello e alla prossimità del nervo vago nell'area del collo. Gli altri sei sono rimasti in lista d'attesa per 14 settimane prima di iniziare lo stesso trattamento. Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane, tutti i partecipanti hanno ricevuto dispositivi per continuare il trattamento di PBM a casa. I partecipanti sono stati valutati per la mobilità, la motricità fine, l'equilibrio e la cognizione prima dell'inizio del trattamento, dopo 4 settimane di trattamento, dopo 12 settimane di trattamento e alla fine del periodo di trattamento domiciliare. Le misure di mobilità, cognizione, equilibrio dinamico e motricità fine sono migliorate in modo significativo ($p < 0,05$). Nelle conclusioni gli Autori affermano: "*La PBM si è dimostrata un trattamento sicuro e potenzialmente efficace per una serie di segni e sintomi clinici del PD (Parkinson Desease). I miglioramenti sono stati mantenuti per tutta la*

durata del trattamento, fino a un anno in una malattia neurodegenerativa in cui il declino è tipicamente previsto. Il trattamento domiciliare del PD da parte della persona stessa o con l'aiuto di un assistente potrebbe essere un'opzione terapeutica efficace. I risultati di questo studio indicano la necessità di un ampio RCT".

Infine, riportiamo la recente metanalisi condotta da Bathini e colleghi estraendo 20 studi dal database di PubMed e Scopus (Bathini et al., 2022); gli Autori si sono focalizzati sui meccanismi molecolari significativi attraverso i quali la terapia di fotobiomodulazione è utile contro le malattie neurodegenerative. Essa, concludono gli Autori alla luce dei dati della loro ricerca, "*Migliora la sopravvivenza e l'attività neuronale, attenua l'infiammazione, aumenta la capacità antiossidante e preserva l'omeostasi mitocondriale, migliorando così la resilienza e l'adattabilità dei neuroni per far fronte agli insulti cellulari durante la progressione delle malattie neurodegenerative. […] Il rapporto dello studio indica che l'applicazione della fotobiomodulazione può essere uno strumento promettente da tradurre in intervento terapeutico, in grado di modificare la progressione delle malattie neurodegenerative*".

PBMT e disturbi dell'umore.

I disturbi dell'umore sono una problematica molto diffusa, con un forte impatto sulla qualità della vita delle persone e dei loro familiari. Dopo la pandemia da COVID-19 oltretutto queste problematiche sembrano essere esplose in larghe fasce della popolazione, inclusa la fascia dell'adolescenza. Tutto questo, oltre ai costi e alla bassa efficacia e agli effetti collaterali dei farmaci psichiatrici, supporta la ricerca di nuovi trattamenti integrati oltre ad un cambio di prospettiva. Come sintetizzato in un recente articolo della Commissione Nazionale discipline mentali della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia:

"*Le alte aspettative della psichiatria biologica, fondate sull'uso estensivo e apparentemente puntuale degli psicofarmaci per la gestione della sintomatologia, si sono scontrate con i risultati della*

ricerca empirica controllata che ha documentato la limitata efficacia delle molecole chimiche proposte in questi ultimi 50 anni a fronte di effetti avversi significativi su numerosi sistemi biologici, incluso quello nervoso centrale (Voineskos et al., 2020), e anche di tipo intergenerazionale come nel caso dell'uso di antidepressivi in gravidanza (Anderson et al., 2013)" (Bastianelli et al., 2021).

Già nel 2009 uno studio pilota realizzato presso il dipartimento di Psichiatria della Harvard Medical School concludeva che la PBMT poteva essere utile per il trattamento della depressione e di altri disturbi psichiatrici, invitando a realizzare studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo (Schiffer et al. 2009). Sono seguiti nel tempo molti lavori che hanno esaminato l'effetto della irradiazione transcranica con onde luminose vicino all'infrarosso su persone che presentavano diversi disturbi, e molti si sono focalizzati sulla Depressione Maggiore. Ad esempio, Cassano e collaboratori nel 2018 hanno pubblicato uno studio in doppio cieco, controllato con un trattamento fittizio, sulla sicurezza e l'efficacia della PBMT somministrata in corrispondenza della corteccia prefrontale dorsolaterale, bilateralmente e simultaneamente, due volte a settimana, per 8 settimane (il trattamento durava circa 20-30 minuti). Le conclusioni degli Autori sono state che il trattamento con NIR, pur invitando a replicare lo studio in considerazione delle ridotte dimensioni del campione, ha dimostrato proprietà antidepressive con un effetto di dimensioni medio-grandi in pazienti con Depressione Maggiore, valutati con la Hamilton Depression Rating Scale (Cassano et al., 2018).

In una recente review (Montazeri et al., 2022) hanno realizzato una metanalisi secondo le linee guida PRISMA esaminando le pubblicazioni in lingua inglese dal gennaio 2009 ad agosto 2021. Sono state incluse 16 ricerche, tra cui quattro RCT di cui due di elevata qualità, e le conclusioni degli Autori sono state le seguenti: *"[…] La PBMT può essere classificata come fortemente raccomandata per il disturbo depressivo maggiore (MDD) di grado moderato e raccomandata per il disturbo d'ansia. Nel disturbo bipolare, sono*

necessari ulteriori studi per raccomandare questo metodo terapeutico."

Anche la recentissima review di Vieira e collaboratori (Vieira et al., 2023) con pazienti in trattamento per depressione e resistenti al trattamento, arriva alla conclusione di un effetto benefico della PBMT transcranica sulla depressione maggiore, anche nei pazienti che mostrano una precedente resistenza ai trattamenti convenzionali o complementari.

Rispetto all'ansia, lo studio di Maiello e collaboratori (Maiello et al., 2019) può essere preso come ricerca esemplificativa dei risultati ottenibili attraverso un trattamento con PBMT transcranica, che in questo caso era anche autosomministrato dai pazienti in quanto la tecnologia comprendeva solo LED. Gli Autori volevano testare l'effetto ansiolitico con luce nel vicino infrarosso (NIR) in soggetti affetti da disturbo d'ansia generalizzato. Quindici soggetti affetti da tale disturbo sono stati reclutati in uno studio in aperto di 8 settimane. Ogni partecipante si è autosomministrato il trattamento ogni giorno, per 20 minuti sulla fronte con una fascia LED. Le misure di outcome hanno riportato la riduzione dei punteggi totali della Scala dell'Ansia di Hamilton (SIGH-A), della sottoscala Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) e della sottoscala Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), con un $p < 0,001$ ed un effetto d di Cohen = 2,04.

Infine, come conclude Cassano dopo avere esaminato gli effetti collaterali in tre ricerche con un totale di 80 soggetti (Cassano et al., 2022) "*[…] le sessioni ripetute di NIR transcranica per i disturbi dell'umore e dell'ansia, somministrate a una bassa dose, sembrano essere sicure e ben tollerate e […] un aumento del numero totale di sessioni - potenzialmente necessario per ottenere una risposta antidepressiva e ansiolitica - non si è tradotto in un aumento degli eventi avversi o in una maggiore probabilità di sperimentare un evento avverso*".

Questo aspetto è particolarmente importante se si considerano i costi dei trattamenti farmacologici, i loro effetti collaterali, le ricadute o il

mancato raggiungimento della remissione dei sintomi che si verifica per circa un terzo dei pazienti.

Conclusioni.

La terapia di fotobiomodulazione a fronte di una fiorente letteratura scientifica che ne sostiene le potenzialità in termini di efficacia, sicurezza e assenza di effetti collaterali, stenta ad essere utilizzata su larga scala in ambito medico (soprattutto nel mondo occidentale) se non per alcune patologie muscolo-scheletriche, o per interventi di medicina estetica. Esula dagli scopi di questo articolo fare ipotesi che spieghino le ragioni di questa situazione, comunque auspichiamo in Italia lo sviluppo di tecnologie e progetti di ricerca che consentano in futuro di diffonderla e utilizzarla a beneficio dei pazienti non solo per la prevenzione e l'intervento con malattie neurodegenerative, ma anche a supporto dell'intervento psicologico e psicoterapeutico, in cui processi psicologici e sistemi biologici si influenzano reciprocamente. Agire infatti in modo sinergico sulle resistenze neurobiologiche senza l'ausilio dei farmaci (scarsa plasticità neurale, scarsi mitocondri e loro malfunzionamento, infiammazione…) e contemporaneamente lavorare sui processi psicologici (schemi impliciti, credenze, adattamenti disfunzionali…) potrebbe aprire per alcuni pazienti possibilità di efficacia ed efficienza del trattamento che oggi il *mainstream* sanitario fatica ad offrire.

Bibliografia

Barrett, D. W., & Gonzalez-Lima, F. (2013). Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans. Neuroscience, 230, 13-23.

Bastianelli L., Bianchi A., Bottaccioli F., et al., (2021) Un nuovo paradigma per le scienze e le professioni psicologiche e psichiatriche, *Pnei Review*, 1: pp. 12-69.

Bathini, M., Raghushaker, C.R. & Mahato, K.K. (2022) The Molecular Mechanisms of Action of Photobiomodulation Against Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Cell Mol Neurobiol* 42, 955–971. https://doi.org/10.1007/s10571-020-01016-9

Cardoso, FDS., Gonzalez-Lima, F., Gomes da Silva, S. (2021) Photobiomodulation for the aging brain, *Ageing Research Reviews*, Volume 70, 101415, ISSN 1568-1637, https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101415.

Cassano, P., Petrie, S. R., Mischoulon, D., Cusin, C., Katnani, H., Yeung, A., De Taboada, L., Archibald, A., Bui, E., Baer, L., Chang, T., Chen, J., Pedrelli, P., Fisher, L., Farabaugh, A., Hamblin, M. R., Alpert, J. E., Fava, M., & Iosifescu, D. V. (2018). Transcranial Photobiomodulation for the Treatment of Major Depressive Disorder. The ELATED-2 Pilot Trial. Photomedicine and laser surgery, 36(12), 634–646. https://doi.org/10.1089/pho.2018.4490

Cassano P, Norton R, Caldieraro MA, Vahedifard F, Vizcaino F, McEachern KM, Iosifescu D. (2022) Tolerability and Safety of Transcranial Photobiomodulation for Mood and Anxiety Disorders. *Photonics*; 9(8):507. https://doi.org/10.3390/photonics9080507

Chung, H., Dai, T., Sharma, S.K. et al. (2012) The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy. *Ann Biomed Eng* 40, 516–533. https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7.

Doidge N. (2018). *Le guarigioni del cervello. Le nuove strade della neuroplasticità: terapie rivoluzionarie che curano il nostro cervello*. Milano: Ponte alle Grazie.

Hamblin M. R. (2016). Shining light on the head: Photobiomodulation for brain disorders. *BBA clinical*, 6, 113–124. https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.09.002

Kahn, F., (2008) *Low Intensity Laser Therapy* - 3-Volume Boxed-Set. Dibo Canada. ISBN 978-0981770130

Karu, T. (2007). *Ten Lectures on Basic Science of Laser Photo-therapy*. Grängesberg, Sweden: Prima Books AB.

Karu T. (2010). Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. Photomedicine and laser surgery, 28(2), 159–160. https://doi.org/10.1089/pho.2010.2789.

Liebert, A., Bicknell, B., Laakso, EL. et al. (2021) Improvements in clinical signs of Parkinson's disease using photobiomodulation: a prospective proof-of-concept study. *BMC Neurol* 21, 256. https://doi.org/10.1186/s12883-021-02248-y

Maiello, M., Losiewicz, O. M., Bui, E., Spera, V., Hamblin, M. R., Marques, L., & Cassano, P. (2019). Transcranial Photobiomodulation with Near-Infrared Light for Generalized Anxiety Disorder: A Pilot Study. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*, 37(10), 644–650. https://doi.org/10.1089/photob.2019.4677

Montazeri, K., Farhadi, M., Fekrazad, R. et al. (2022) Photobiomodulation therapy in mood disorders: a systematic review. *Lasers Med Sci* ., 37, 3343–3351. https://doi.org/10.1007/s10103-022-03641-w.

Pan, Wt., Liu, Pm., Ma, D. et al. (2023) Advances in photobiomodulation for cognitive improvement by near-infrared derived multiple strategies. J *Transl Med* , 21, 135. https://doi.org/10.1186/s12967-023-03988-w

Passarella, S., & Karu, T. (2014). Absorption of monochromatic and narrow band radiation in the visible and near IR by both mitochondrial and non-mitochondrial photoacceptors results in photobiomodulation. Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology, 140, 344–358. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.07.021

Salehpour, F., & Rasta, S. H. (2017). The potential of transcranial photobiomodulation therapy for treatment of major depressive disorder. Reviews in the neurosciences, 28(4), 441–453. https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0087.

Saltmarche, A., Naeser, M. A., Ho, K. F., Hamblin, M. R., & Lim, L. (2016). Significant improvement in cognition after transcranial and intranasal photobiomodulation: A controlled, single-blind pilot study in participants with dementia. In *Poster presentato alla Alzheimer's Association International Conference.*

Schiffer, F., Johnston, A.L., Ravichandran, C. et al. (2009) Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: a pilot study of 10 patients with major depression and anxiety. *Behav Brain Funct* 5, 46. https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-46

Stepanov, Y.V., Golovynska, I., Zhang, R. et al. (2022) Near-infrared light reduces β-amyloid-stimulated microglial toxicity and enhances survival of neurons: mechanisms of light therapy for Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* 14, 84. https://doi.org/10.1186/s13195-022-01022-7

Tuner J. Hode L. (2011) The laser therapy handbook. Grängesberg: Prima Books.

TRECCANI (2008) Enciclopedia della Scienza e della Tecnica. Mondadori.

Yang, L., Youngblood, H., Wu, C. et al. (2020) Mitochondria as a target for neuroprotection: role of methylene blue and photobiomodulation. *Translational Neurodegener*ation 9, 19. https://doi.org/10.1186/s40035-020-00197-z

Valverde A, Mitrofanis (2022) J. Photobiomodulation for Hypertension and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*;90(3):1045-1055. doi: 10.3233/JAD-220632. PMID: 36189597; PMCID: PMC9741744.

Vargas, E., Barrett, D. W., Saucedo, C. L., Huang, L., Abraham, J. A.,Tanaka, H., Haley, A. P., & Gonzalez-Lima, F. (2017). Beneficialneurocognitive effects of transcranial laser in older adults. *Lasers in Medical Science*, 32(5), 1153–1162.

Vieira, W. F., Iosifescu, D. V., McEachern, K. M., Gersten, M., & Cassano, P. (2023). Photobiomodulation: An Emerging Treatment Modality for Depression. *Psychiatric Clinics of North America*, *46*(2), 331-348. https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.02.013

Voineskos AN, Mulsant BH, Dickie EW, et al. (2020) Effects of Antipsychotic Medication on Brain Structure in Patients with Major Depressive Disorder and Psychotic Features: Neuroimaging Findings in the Context of a Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. JAMA *Psychiatry*; 77(7):1-11. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.0036)

Waight, J.L., Arias, N., Jiménez-García, A.M. et al. From functional neuroimaging to neurostimulation: fNIRS devices as cognitive enhancers. *Behav Res* (2023). https://doi.org/10.3758/s13428-023-02144-y

Zomorrodi, R., Saltamarche, A., Loheswaran, G., et al. (2017) Complementary EEG Evidence for a Significantly Improved Alzheimer's Disease Case after Photobiomodulation Treatment *Poster presentato all'Alzheimer's Association International Conference, July 14-20*.