

La luce e gli effetti dannosi sulla retina



Amedeo Lucente

Abstract

L'articolo parte dalla descrizione della luce come onda elettromagnetica per arrivare alla comprensione del danno retinico da esposizione. Si discutono brevemente le teorie di Newton e Huygens, le caratteristiche fisiche delle onde elettromagnetiche e gli effetti biologici sull'uomo. La fisiopatologia del danno sulla retina, trattato nella seconda parte dell'articolo, evidenzia il rapporto tra luce blu e AMD, e l'impatto sulla retina delle nuove sorgenti luminose, LED e OLED.

Keywords and abbreviations: AGE advanced glycation end-product, AMD age related macular degeneration, CMBR Cosmic Microwave Background Radiation, ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, ILM internal limiting membrane, LED Light Emitting Diode, MP Macular Pigment, MPOD macular pigment optical density, OLED Organic Light Emitting Diode, RAGE Receptor for advanced glycation endproducts, ROS Reactive Oxygen Species, SAD Seasonal affective disorder, SERT Serotonin transporter, RPE Retinal Pigment Epithelium.

La luce e la visione unitaria della Fisica moderna

La luce è una parte dello spettro elettromagnetico. Il dibattito sulla sua natura corpuscolare o ondulatoria nasce nel XVII Secolo.

La natura composta della luce fu dimostrata per la prima volta nel 1666 dal matematico e fisico inglese *Isaac Newton* (1642-1727).

Newton pensava alla luce come piccoli corpuscoli che si propagavano in linea retta, e formulò la teoria corpuscolare.

L'astronomo e fisico olandese *Christiaan Huygens* (1629-1695) paragonò invece la luce al suono, alle onde marine, discutendone compiutamente nel suo "Traité de la lumière" qualche anno dopo, nel 1690 [1].

La teoria ondulatoria fu confermata un secolo dopo, nel 1801, da *Thomas Young* (1773-1829), scienziato e medico britannico poliglotta (all'età di quattordici anni parla sette lingue).

L'esperimento che lo rese celebre è molto noto: quando un raggio di luce fuoriesce da un foro di uno schermo opaco in una stanza buia e colpisce una parete con due feritoie a una certa distanza, da questi due spazi lineari si proiettano sulla superficie di una terza parete zone alterne di luce e ombre.

Si produce un'interferenza costruttiva. (sommatoria) o distruttiva (di sottrazione), la formazione di bande o frange chiare e scure (Fig. 1a, 1b).

Tale modalità di trasmissione della luce conferma il modello ondulatorio sostenuto inizialmente da Huygens [2].

Quanto osservato non accadrebbe infatti se la luce si propagasse in linea retta; ogni fenditura agisce come nuova sorgente, diramando luce in tutte le direzioni.

Young inoltre scoprì che la lunghezza di un'onda sinusoidale, cioè la distanza fra due creste o valli successive, determina il colore della luce (Fig. 2a, 2b, 2c), e nel campo dell'ottica, contribuì in modo determinante alla comprensione dell'astigmatismo.

Le due teorie sulla natura della luce furono per lunghi anni fonte di grande dibattito e scontro culturale fino ai primi decenni del XVIII Secolo.

Questo dibattito implicava, infatti, numerosi sviluppi teorici.

Considerata come un'onda, la luce non può trasportare materia, possibile nella teoria corpuscolare; inoltre la velocità della luce nei mezzi trasparenti è minore che nel vuoto.

Tali considerazioni indussero il fisico scozzese *James*

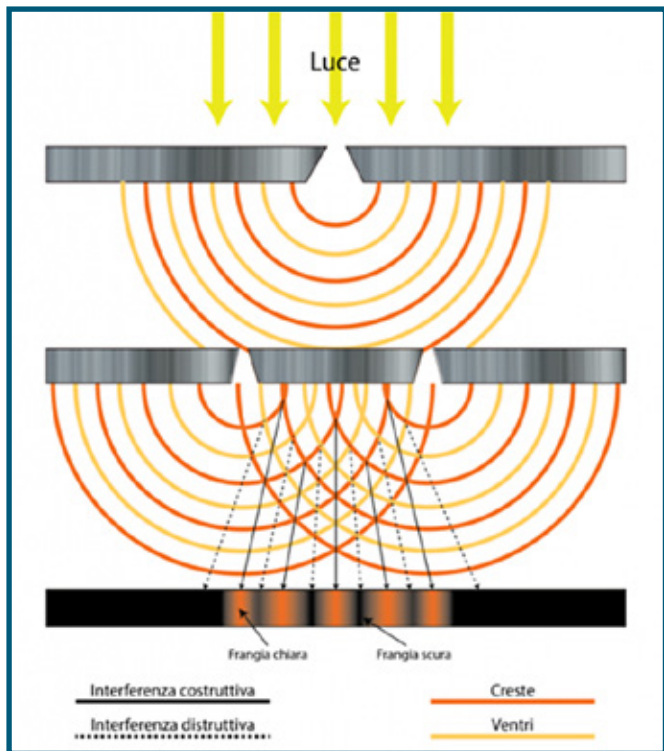


Fig. 1a - Esperimento di Young che evidenzia la natura ondulatoria della luce

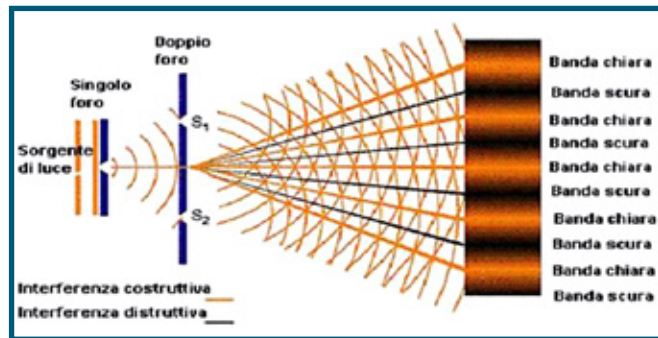


Fig. 1b - Esperimento di Young con in evidenza le bande d'interferenza chiare e scure

Clerk Maxwell (1831-1879), tra i più grandi scienziati dell'era moderna morto a soli 48 anni, a pensare alla luce come onda elettromagnetica, una perturbazione di campi elettrici e magnetici.

Le personali convinzioni filosofiche e religiose influenzarono non poco la sua attività scientifica.

Da molti studiosi la teoria di Maxwell è considerata come il passo più significativo nel progresso della fisica da Newton ad Einstein.

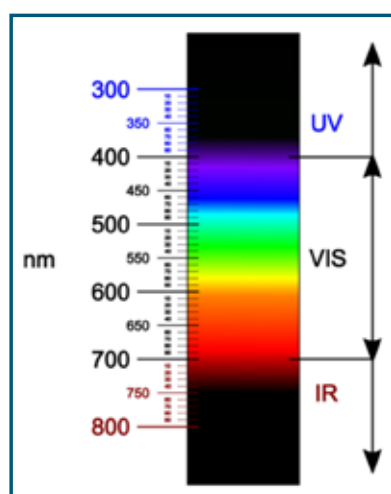


Fig. 2a - Spettro elettromagnetico tra 300nm e 800nm suddiviso in UV ultravioletto, VIS Visibile, IR infrarosso e relativi colori nello spettro visibile

Le sue equazioni differenziali dimostrano che l'elettricità, il magnetismo e la luce sono manifestazioni del medesimo fenomeno: il campo elettromagnetico.

Il lavoro di Maxwell è stato definito da più parti «la seconda grande unificazione della fisica».

Nel suo lavoro "On physical lines of force" rielaborò le intuizioni di Newton formulando compiutamente la teoria

dell'elettromagnetismo [3].

Newton, nei suoi *Principia* del 1687, tentò la prima unificazione della Fisica, correlando gli esperimenti di Galileo sulla gravità terrestre, le leggi del movimento planetario di Keplero e il fenomeno delle maree nella legge della gravitazione universale [4].

Maxwell riteneva che le sue 4 equazioni differenziali, formulate nel 1866, dalle quali si possono ottenere le proprietà dei campi elettrici e magnetici, da molti matematici definite simmetriche ed eleganti, dovessero riflettere tutta la bellezza della natura (Fig. 3) [5,6].

Nel 1900 il fisico tedesco Max Planck (1858–1947),

Colore	Lunghezza d'onda	Frequenza
rosso	~ 700-630 nm	~ 430-480 THz
arancione	~ 630-590 nm	~ 480-510 THz
giallo	~ 590-560 nm	~ 510-540 THz
verde	~ 560-490 nm	~ 540-610 THz
blu	~ 490-450 nm	~ 610-670 THz
viola	~ 450-400 nm	~ 670-750 THz

Fig. 2b - Rapporto tra colore, frequenza e lunghezza d'onda nello spettro visibile

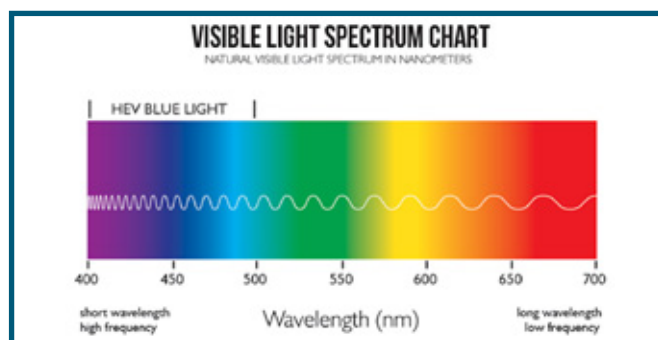


Fig. 2c - Lunghezza d'onda, frequenza e colore corrispondente nello spettro visibile

$$\int_s \vec{E} \cdot d\vec{s} = \frac{\sum Q_i}{\epsilon_0}$$

$$\oint_\gamma \vec{E} \cdot d\vec{l} = -\frac{\Delta\Phi(\vec{B})}{\Delta t}$$

$$\int_s \vec{B} \cdot d\vec{s} = 0$$

$$\oint_\gamma \vec{B} \cdot d\vec{l} = \mu_0 \left(i + \epsilon_0 \frac{\Delta\Phi(\vec{E})}{\Delta t} \right)$$

Fig. 3 - Le quattro equazioni di Maxwell

iniziatore della fisica quantistica, rese noto che gli scambi di energia nei fenomeni di emissione e di assorbimento delle radiazioni elettromagnetiche avvenivano in forma discreta, proporzionale alla frequenza di oscillazione.

Nel 1901 Planck sostenne che gli atomi assorbono ed emettono radiazioni in modo discontinuo, per quanti di energia, cioè quantità finite di energia.

Questa sua teoria gli valse il premio Nobel per la fisica nel 1918 [7].

Nel 1905 *Albert Einstein* (1879-1955), Nobel per la Fisica nel 1921, per spiegare l'effetto fotoelettrico, riprese il concetto dei quanti d'energia di Planck [8].

Riaffermò che l'effetto fotoelettrico presuppone l'esistenza di quanti di luce, pacchetti indivisibili e discreti di energia.

Vent'anni dopo, nel 1926, il chimico statunitense *Gilbert N. Lewis* (1875-1946) chiamò i quanti d'energia fotoni (dal greco $\phi\omega\tau\varsigma$ gen. $\phi\omega\tau\omicron\varsigma$ "phòs, photòs", luce).

Il fotone ha massa nulla, non trasporta alcuna carica elettrica, e il suo momento angolare intrinseco, lo spin, può assumere solo i due valori, ± 1 , che corrispondono ai diversi stati classici di polarizzazione.

Nel vuoto i fotoni si propagano sempre alla velocità della luce, e il loro raggio d'azione è illimitato.

Questo significa che un fotone può continuare a viaggiare nello spazio-tempo indefinitamente, senza alcun limite, finché non è assorbito da un'altra particella.

Per questo motivo è possibile rilevare i fotoni emessi nelle prime fasi di vita dell'universo, che costituiscono la radiazione cosmica di fondo, la CMBR (Cosmic

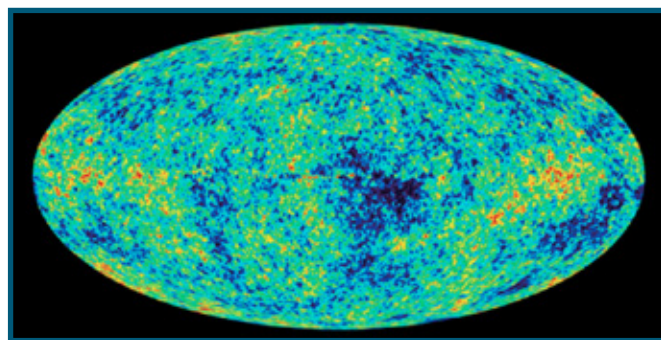


Fig. 4 - Mappa della radiazione cosmica di fondo

Microwave Background Radiation), radiazione elettromagnetica che permea l'universo, considerata la prova del Big Bang (Fig. 4) [8].

La CMBR fu scoperta nel 1964 dagli astronomi statunitensi *Arno Penzias* e *Robert Woodrow Wilson* al termine di uno studio avviato nel 1940, che li portò a conseguire il Premio Nobel per la fisica nel 1978.

Un fotone ha una frequenza di vibrazione ν e una lunghezza d'onda λ ; il loro prodotto è pari alla velocità di propagazione dell'onda C , in questo caso della luce:

$$\lambda \nu = C$$

All'aumentare della frequenza diminuisce la lunghezza d'onda e viceversa.

I fotoni inoltre trasportano un'energia E proporzionale alla frequenza:

$$E = h \nu \text{ (h=costante di Planck).}$$

L'energia perciò è direttamente proporzionale alla frequenza; maggiore è la frequenza, maggiore è l'energia. Da questo si comprende come le alte frequenze possano essere maggiormente dannose per la retina. Usando le unità del Sistema Internazionale (SI) si conviene che:

- l'energia E si misura in Joule
- la frequenza ν si misura in Hertz
- la costante di Planck h si misura in joule/secondi

Ad alte frequenze, come i raggi gamma, i fotoni trasportano grandi quantità di energia, e sono pericolosi alla struttura molecolare del DNA [9].

A basse frequenze invece, le energie trasportate si riducono considerevolmente, i fotoni si propagano senza essere ostacolati da oggetti di piccole dimensioni, e di conseguenza questo tipo di onde, come quelle radio, possono essere trasmesse a grandi distanze.

Quando una superficie metallica è colpita da un fascio di luce emette degli elettroni che si distaccano dalla sua superficie (Fig. 5).

La luce si comporta perciò come un'onda e un insieme

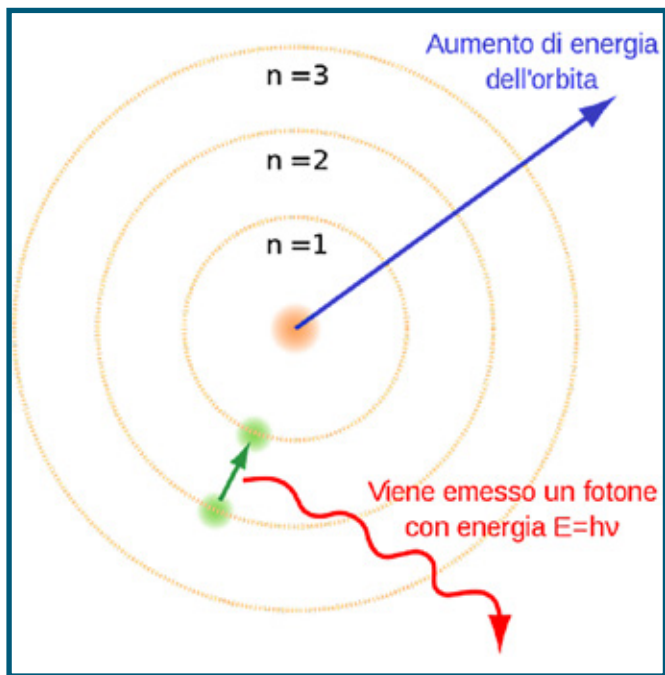


Fig. 5 - La collisione tra fotoni ed elettroni; l'elettrone eccitato si sposta su un livello energetico più esterno dell'atomo
(by: <http://www.andreaminini.org/fisical/>)

di corpuscoli, con riabilitazione della teoria corpuscolare di Newton. Einstein non escluse nessuna delle due teorie, sostenendo la natura dualistica della luce. Nei suoi ultimi anni Albert Einstein fu intensamente occupato ad elaborare una teoria unificatrice nella Fisica, come i suoi predecessori, Newton e Maxwell. L'aspirazione di un Universo governato da un principio unificatore non si limita al solo campo religioso, ma coinvolge le aspirazioni dell'Uomo in ogni settore, dallo spirito alla materia. Tutto questo enorme lavoro scientifico conferma che la matematica è la chiave di lettura dell'Universo, e che la fisica permette di metterne in evidenza le sue intrinseche caratteristiche.

Luce e salute

La luce non ci aiuta solo a vedere. E' anche un importante mezzo per regolare i nostri ritmi biologici, influenzando il benessere generale di tutti noi. Studi scientifici hanno confermato l'effetto biologico della luce sul nostro corpo. La luce ultravioletta influisce sulla produzione di vitamine; la luce blu in particolare contribuisce al nostro equilibrio ormonale, regolando l'umore e il ciclo sonno-veglia [10,11]. La privazione di sonno è una condizione che predispone a obesità, diabete e malattie cardiovascolari. La diffusione delle luci LED (Light Emitting Diode) può

aggravare ulteriormente questi effetti negativi. La Fondazione Nobel così commentò la scoperta dei LED: "Come le lampade a bulbo hanno illuminato il Ventesimo Secolo, i Led saranno le luci del Ventunesimo Secolo".

Ai suoi scopritori *Isamu Akasaki, Hiroshi Amano e Shuji Nakamura* verrà assegnato il Nobel per la Fisica nel 2014.

Una ricerca pubblicata sui Proceedings of the National Academy of Sciences da *Carla S. Möller-Levet et al.* dell'Università del Surrey a Guildford nel Regno Unito, chiarisce i meccanismi molecolari della correlazione tra luce e sonno.

Un periodo di sonno insufficiente influenza i meccanismi di regolazione genica, il genoma (o trascrittoma) del sangue umano, disturbando la regolazione dei ritmi circadiani [12].

In condizioni di forte illuminazione esterna il corpo secreta serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT), molecola scoperta nel 1935 a Pavia dal farmacologo *Vittorio Erspamer* (1909–1999); sui suoi testi molti di noi hanno studiato nel corso degli studi universitari.

Anche se gli entusiasmi degli anni Sessanta intorno a questa molecola si sono in seguito affievoliti, bisogna ricordare le tante funzioni modulate dalla sua concentrazione, come l'umore, il sonno, la temperatura corporea, la sessualità, l'empatia, le funzioni cognitive, la creatività e l'appetito, tanto da meritare l'appellativo di "ormone della felicità" [13].

Il cortisolo, ormone dello stress, contribuisce anch'esso al ritmo circadiano. Entrambi queste sostanze collaborano a farci sentire svegli e attivi.

La melatonina è invece considerata l'ormone del sonno, ci fa sentire stanchi e agevola il riposo quando è buio.

Talvolta s'instaura una "meteoropatia" che diventa condizione patologica; si parla in questo caso di SAD (Seasonal affective disorder), o di disturbi stagionali dell'umore.

Norman E. Rosenthal diede per primo il nome a tale disordine, correlandolo alla luce [14].

Di SAD ne soffrono più le donne e le persone che vivono lontano dall'equatore, dove d'inverno c'è meno luminosità.

Si è visto infatti come in inverno aumentino i livelli di SERT (Serotonin transporter), proteina di trasporto della serotonina [15].

La SERT si lega alla serotonina nelle sinapsi riportandola nel neurone presinaptico, impedendole di interagire con i propri recettori. Più alti sono i livelli di SERT, maggiore è la tendenza alla depressione.

Diversi farmaci antidepressivi agiscono su questa

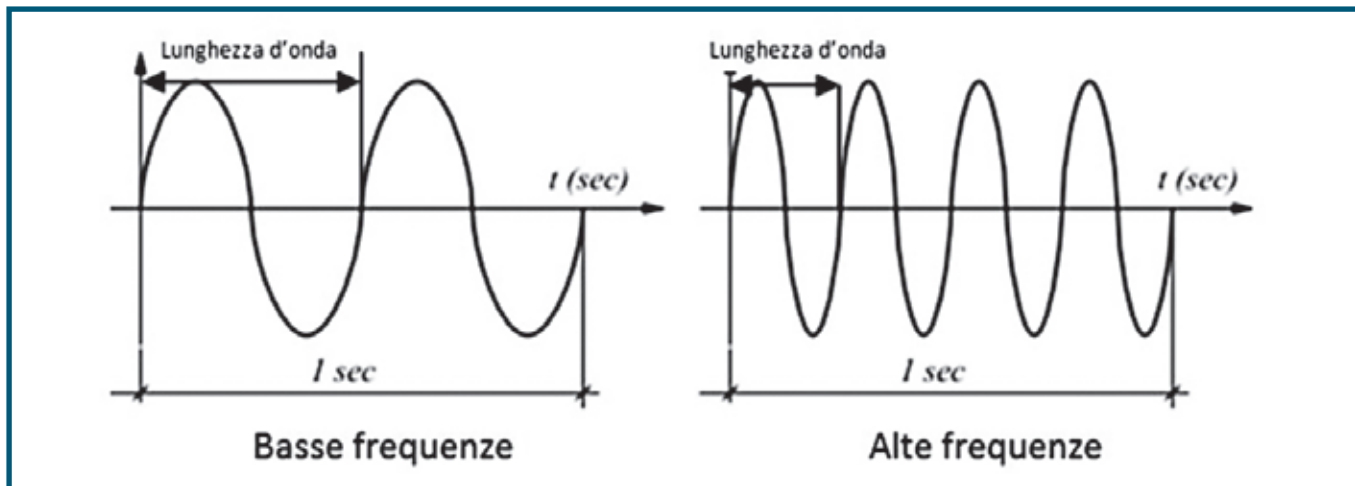


Fig. 6 - Rappresentazione grafica delle basse e alte frequenze dell'onda elettromagnetica

proteina per aumentare i livelli di serotonina.

Un'altra spiegazione biochimica della SAD è l'aumentata secrezione di melatonina come risposta alla scarsa luminosità.

Tale fenomeno potrebbe spiegare la maggiore sonnolenza e la minore attività che molte persone lamentano nei mesi invernali [16].

Caratteristiche delle onde elettromagnetiche

I fenomeni luminosi sono studiati utilizzando due modelli ottici alternativi: l'ottica geometrica e l'ottica ondulatoria. Nell'ottica geometrica il raggio luminoso è considerato una linea retta che si sposta in modo lineare sulla scia dei lavori di Newton.

Nell'ottica ondulatoria la luce è, più propriamente, un'onda che si propaga dal punto di origine in più direzioni, sulla scia dei lavori di Huygens.

Le onde elettromagnetiche hanno le seguenti caratteristiche:

- *Lunghezza d'onda (λ):* distanza tra due creste o ventri dell'onda periodica; si misura in metri (m)
- *Velocità (v):* nel vuoto le onde elettromagnetiche si spostano alla velocità della luce (300.000 m/s)
- *Frequenza (f):* numero delle oscillazioni complete (o cicli) nell'unità di tempo (secondi s); si misura in hertz (Hz) o cicli al secondo
- *Periodo (T):* tempo necessario affinché un'onda completa passi per un dato punto; corrisponde a λ considerando il tempo

Tra λ , v e f esiste la relazione:

$$\lambda = v/f = \text{velocità/frequenza}$$

La lunghezza d'onda e la frequenza sono perciò inversamente proporzionali; la velocità resta sempre costante al variare di questi due parametri.

Se la lunghezza d'onda è piccola, le creste sono ravvicinate, più numerose sono le oscillazioni complete che passano per un dato punto nell'unità di tempo, e la frequenza aumenta; se la lunghezza è lunga, per lo stesso punto passano minori oscillazioni complete, le creste dell'onda sono più distanti tra loro, e la frequenza diminuisce (Fig. 6).

Inoltre è utile ricordare che:

- *Potenza si misura in watt (W)*
- *Intensità luminosa si misura in candele(cd)*
- *Intensità d'illuminazione si misura in lux (lx)*

Tra W e J esiste la relazione:

$$1W = 1 J / 1 \text{ sec}$$

Pertanto la potenza W è proporzionale all'energia J erogata nell'unità di tempo t; minore è il tempo d'erogazione più aumenta la potenza.

Questo dato temporale è molto importante nella comprensione del danno retinico da foto stress.

Componenti della luce e danno retinico

Il danno retinico dovuto alla luce era noto già nella civiltà greca. Ne parla Platone nel Fedone (386-385 a.C.), opera in cui Socrate esorta il popolo ateniese a proteggersi gli occhi durante le eclissi di sole.

In tempo più recente Galileo correlò i suoi problemi visivi con l'osservazione delle macchie solari per mezzo del cannocchiale da lui inventato, mentre Newton descrive lo scotoma che persisteva per giorni osservando il sole attraverso un telescopio [17,19].

Noell et al., in uno studio del 1966, riferirono che il danno retinico era possibile anche con basse intensità di luce [20].

Gli studi istologici di Green e Robertson del 1991 su

occhi enucleati per melanoma esposti ad intensità luminose variabili, confermarono la potenziale tossicità degli effetti della luce sulla retina neurosensoriale e sull'epitelio pigmentato [21].

L'aumento degli interventi di cataratta, l'uso sempre più universale del microscopio operatorio [22,23] e l'illuminazione con fibre ottiche endobulbari nelle vitrectomie, specie nella chirurgia al polo posteriore [24,27], hanno rilevato e confermato la fototossicità della luce sulla retina fin dagli anni Settanta.

Com'è noto le radiazioni ottiche sono formate da lunghezze che vanno dall'ultravioletto (100nm/400nm), alla luce visibile (400nm/760nm), all'infrarosso (760nm/10000nm) (Fig. 7).

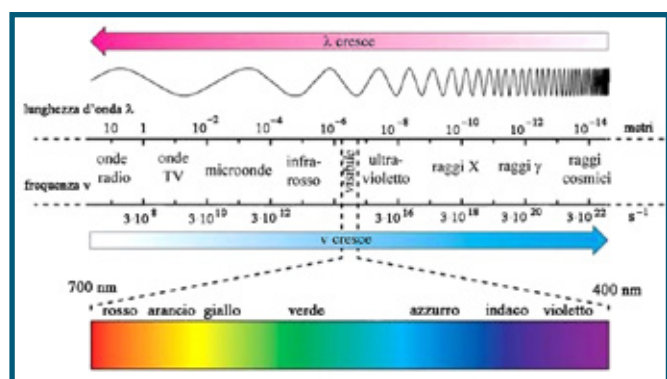


Fig. 7 - Grafico complessivo che mette in rapporto lunghezza e frequenza delle onde elettromagnetiche con evidenza dello spettro visibile

La CIE, Commissione internazionale per l'illuminazione (Commission Internationale de l'Éclairage), autorità internazionale sulla luce nata nel 1913 con sede a Vienna, ha suddiviso, in base all'energia, la luce ultravioletta UV e infrarossa IR in tre sottogruppi:

- UVA (315–400nm)
- UVB (260–315nm)
- UVC (100–260nm)

- IRA (700–1400nm)
- IRB (1400–3000nm)
- IRC (3000–10000+nm)

La luce visibile è composta a sua volta da lunghezze d'onda brevi (blue), medie (green), e lunghe (red), che corrispondono ai picchi dei pigmenti d'assorbimento dei coni retinici (Fig. 8) [28,30].

Fisiopatologia del danno cellulare da stress luminoso

La cornea e il cristallino sono strutture che tagliano

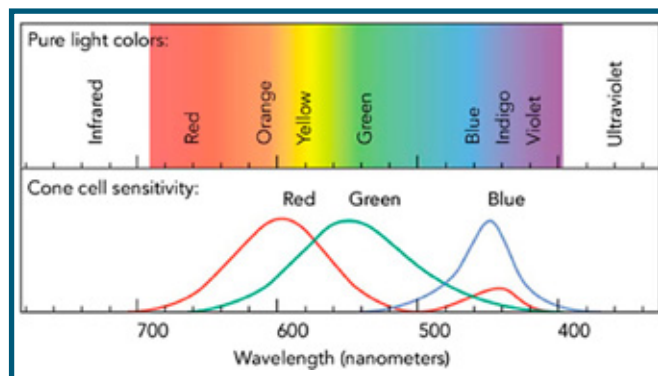


Fig. 8 - Lunghezze d'onda e sensibilità dei coni retinici

lunghezze d'onda selettive. La cornea assorbe quasi completamente le radiazioni ultraviolette inferiori a 295 nm, in pratica tutti i raggi UVC e la maggior parte dei raggi UVB, mentre il cristallino trasparente assorbe gran parte degli UVB e tutti gli UVA.

In presenza di cataratta le lunghezze corte tra 300 nm e 400 nm sono ancora più filtrate [31].

Il corpo vitreo, composto dal 98% di acqua, assorbe le lunghezze d'onda nello spettro visivo (400-700nm), le bande dell'IRA (700-1400nm), e quasi totalmente IRB e IRC.

Le lunghezze d'onda dello spettro elettromagnetico comunque comprese tra 400 e 1400 nm, se non tagliate nel percorso verso la retina da cornea, cristallino e vitreo, possono causare danno alle cellule bersaglio neuroretiniche [32,33].

L'istochimica del tessuto retinico permette un'ulteriore non trascurabile, aggiuntiva e intrinseca protezione attraverso i tre pigmenti maculari MP (Macular Pigment), zeaxantina, luteina e meso-zeaxantina.

In particolare la luteina, con un picco di assorbimento a 446 nm, è in grado di diminuire in maniera importante l'intensità della dannosa luce blu che raggiunge la retina.

Di recente la luteina è infatti utilizzata anche come colorante vitale in chirurgia vitreoretinica grazie alla sua comprovata azione schermo alla luce blu, e di protezione delle cellule neuronali durante il peeling della ILM. [34].

La densità di questi pigmenti varia per razza, individuo, età, ed è influenzata dallo stile di vita e dalla dieta. La densità dei pigmenti maculari MPOD (macular pigment optical density) sembra essere un fattore di rischio per AMD (age related macular degeneration). Bassi livelli di pigmento sembrano essere associati a più alto rischio per AMD e viceversa [35] (Fig. 9).

Yoko Ozawa et al. hanno eseguito un'indagine con MPSII, un device in commercio (MPSII®, Elektron Technology, Switzerland) che misura la densità dei

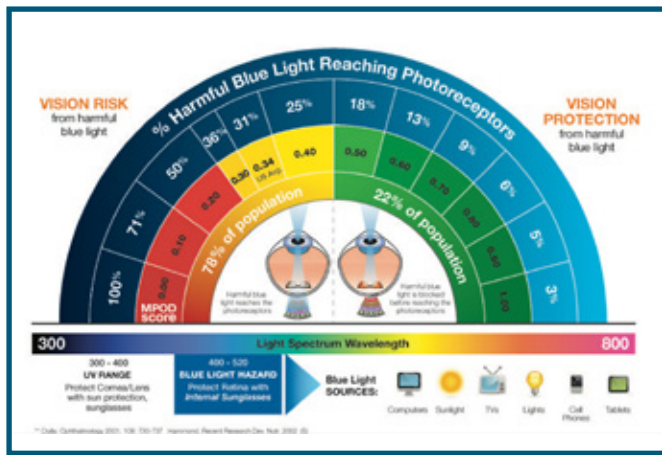


Fig. 9 - Nel diagramma MPOD score 0.00 con poca densità di pigmento maculare è in rapporto con il passaggio del 100% della radiazione dannosa blu (lato sinistro). MPOD da 0.50 a 1.00 consente invece di bloccare le radiazioni blu dannose (lato destro).
(by: <https://glarminy.com/low-blue-filters-eye-strain-blurred-vision/>)

pigmenti maculari in soggetti sani e con AMD [36].

Su un gruppo di soggetti limitati (17 giovani sani tra 20 e 29 aa, 26 adulti sani >50 aa, 18 adulti con iniziale AMD, e 16 con occhi con AMD evidente), i risultati pur promettenti, hanno suggerito agli autori che erano necessari studi più estesi per la comprensione dell'effettivo ruolo di questi pigmenti nella patogenesi della AMD [36].

Loane E et al. ritengono che i pigmenti maculari possano conferire alla retina una protezione suppletiva di circa il 40%, specialmente nello spettro della componente blu, con massimo picco d'assorbimento intorno a 420 nm (Fig. 10) [37].

La natura dualistica fotone/onda della luce riesce a spiegare la fisiopatologia del danno retinico.

La tossicità della luce può agire attraverso tre meccanismi: *fototermico*, *fotomeccanico* e *fotochimico*, che possono intervenire singolarmente o insieme.

Il *danno fototermico* si verifica se l'energia dello spettro incidente è capace di portare le molecole del tessuto colpito ad uno stato di eccitazione per assorbimento di fotoni.

La capacità della luce nel provocare un aumento dell'energia cinetica media è inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda della luce, e direttamente alla frequenza, secondo la già descritta equazione: $E = h \nu$.

Lunghezze d'onda brevi determinano maggiori energie cinetiche nel tessuto colpito e più elevate temperature, a parità di tempi d'esposizione.

Il danno termico è irreversibile nella retina se l'aumento tissutale è \geq di 10°C. Le cellule possono subire solitamente apoptosi per livelli di temperatura inferiori

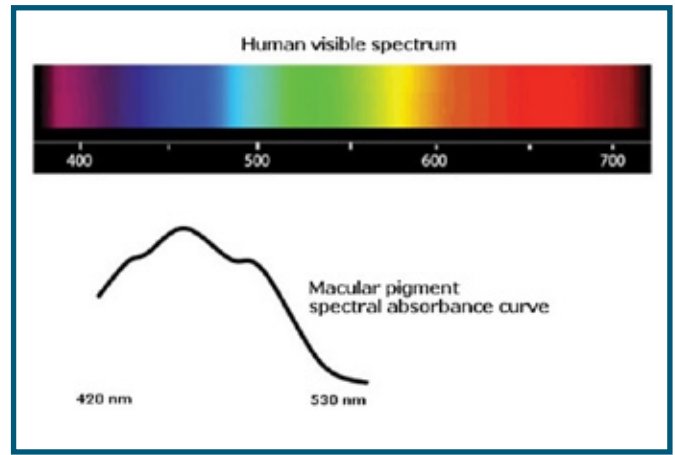


Fig. 10 - Curva dell'assorbimento del pigmento maculare alle varie lunghezze d'onda

a 55-58°C, apoptosi e necrosi per valori di 60-68 °C, immediata morte intorno a 72° C o per valori superiori [38,39].

Henriques FC et al. intuirono queste potenziali relazioni già negli anni Quaranta [40].

I danni tissutali consistono in una denaturazione delle proteine, perdita della struttura terziaria molecolare e fluidizzazione delle membrane citoplasmatiche [38,41].

L'assorbimento dell'energia fototermica avviene soprattutto a carico della melanina dei melanosomi di RPE e dei melanociti della coroide, della xantofilla nelle cellule di Muller e nella retina neurosensoriale, e dell'emoglobina nei vasi sanguigni della retina neurosensoriale e della coroide.

Tra tutti i pigmenti, la melanina di RPE più di tutti assorbe energia luminosa.

Dopo trattamento laser il danno termico è, infatti, riscontrabile inizialmente a livello di RPE e dei fotorecettori, come dimostrato da molti studi, tra i quali quelli di Brancato et al. [41,42].

L'applicazione clinica più comune del *danno fotomeccanico* in oftalmologia è l'uso di radiazioni laser Nd: Yag. L'energia luminosa di grande intensità può produrre forze espansive e compressive sul tessuto (megawatts/terawatts) se applicata su piccole superfici, producendo espansione termoelastica, formazione di microcavitazioni e bolle nelle cellule, particolarmente in RPE, secondo studi di Hillenkamp, Jacques et al. [43,44].

Il *danno retinico fotochimico* si può instaurare indipendentemente dal termico e dal meccanico [45,47].

Secondo molti studi, tra i quali quelli di Dong, Lu et al, quando i meccanismi intrinseci di protezione retinica dovuti essenzialmente ai cromofori [48] non sono più sufficienti ad arginare i danni dello spettro ad alta energia, si generano radicali liberi, e gli elettroni

esterni delle molecole dallo stato fondamentale passano a quello eccitato [49].

Questo nuovo stato energetico è instabile; gli elettroni eccitati possono ritornare allo stato fondamentale senza danno, o generare a loro volta radicali liberi.

L'assorbimento di energia radiante inoltre può portare al trasferimento di energia dal cromoforo eccitato all'ossigeno, generando ossigeno singoletto, con sicuro danno alle molecole.

Le membrane cellulari sono particolarmente vulnerabili ai radicali liberi; i loro acidi grassi polinsaturi possono subire una perossidazione con innesco di una reazione a catena, con conseguenti maggiori danni all'intera cellula [50,51].

Luce & AMD

Gli studi di *Anderson KV et al.* nel 1972 [52], di *Ham WT et al.* nel 1979 [53] e, in seguito di *Wu J et al.* [54] e di *Williams TP et al.* [55], hanno confermato le ipotesi che il danno retinico alla luce era in gran parte funzione della sua lunghezza d'onda, che il danno fotochimico era causato dalla parte inferiore del suo spettro visibile, e che la retina era più sensibile alla sua componente blu.

Come riferito, cornea e cristallino assorbono le lunghezze d'onda UV e IR. Alcune frange dello spettro elettromagnetico, di origine naturale o prodotte dai display elettronici, possono tuttavia arrivare alla retina [56].

Il meccanismo con cui la luce visibile possa causare danni retinici resta tuttavia in parte controverso.

I numerosi studi in letteratura hanno stabilito una mediazione della rodopsina o di altro pigmento.

Grimm et al. hanno dimostrato che i topi geneticamente modificati senza rodopsina, per assenza nelle cellule RPE della proteina chiave RPE65, non presentano apoptosi dei fotorecettori dopo esposizione alla luce fluorescente bianca intensa.

La rodopsina in questi studi si è confermata mediatore primario del danno da luce per le cellule dei fotorecettori [57].

Rózanowska M et al. e *Boulton M et al.*, oltre a confermare la particolare sensibilità della retina alla luce blu, hanno evidenziato il ruolo non secondario svolto dalla lipofuscina presente nel citoplasma di RPE nel danno fotosensibile (Fig. 11) [58,59].

La lipofuscina, conosciuta anche come pigmento dell'invecchiamento, aumenta nel citoplasma delle cellule RPE con il progredire dell'età, particolarmente nelle cellule pigmentate in area maculare, nei primi due decenni in modo quasi esponenziale, più lentamente per il resto della vita [60].

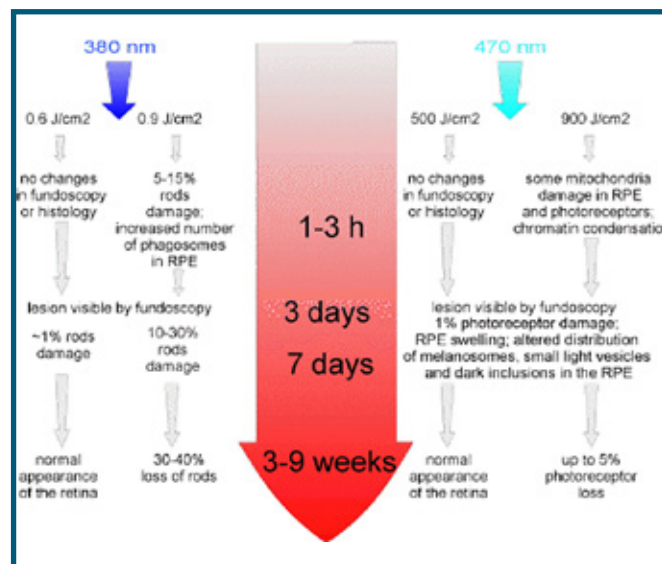


Fig. 11 - Danni retinici in ratto dopo esposizione a lunghezze luminose di 380nm e 470nm. Il danno retinico è enormemente più evidente verso i 380nm. (by Malgorzata Rozanowska et al.)

Questa macromolecola polimerica ad elevato peso molecolare, costituita essenzialmente di residui di lipidi, proteine e pochi carboidrati, non è degradabile dalle idrolasi lisosomiali citoplasmatiche, né eliminabile per esocitosi [60].

Questo pigmento assume solitamente una colorazione marrone, ed è la causa principale dell'autofluorescenza retinica.

Negli esseri umani comincia ad essere evidente all'età di 10 anni; mediamente occupa il 19% del volume citoplasmatico delle cellule RPE all'età di 80 anni [59].

Gli studi di questi ricercatori hanno confermato che nel tempo aumenta la suscettibilità di questo pigmento alla componente blu della luce, offrendo collegamenti convincenti tra frequenza di AMD e l'età senile [58].

Si è riscontrato infatti che molti pazienti con AMD hanno avuto spesso, nella loro storia anamnestica, un'esposizione maggiore alla luce blu rispetto ai controlli [61].

Molti altri studi epidemiologici in letteratura hanno confermato la correlazione tra blu luce e AMD, sebbene sia ancora difficile stabilire come lunghi periodi d'esposizione possano effettivamente determinare un maggior danno retinico [54].

Algvere PV et al. hanno trovato che la proliferazione di sorgenti luminose artificiali, favorite dalle nuove tecnologie di illuminazione più efficienti, ha reso il pericolo della luce blu particolarmente diffuso [62].

I LED possiedono una significativa componente di luce blu nel loro spettro d'illuminazione.

La loro pericolosità è aumentata in modo esponenziale

negli ultimi anni per essere diventati una fonte di luce domestica primaria.

La loro resa energetica e l'elevata luminanza ne hanno confermato una capillare diffusione.

Kuse Y et al. recentemente hanno dimostrato che la luce blu prodotta dai LED è capace di provocare in vitro la morte dei fotorecettori retinici per aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno [63].

Altri studi sperimentali su animali nell'ultimo quinquennio hanno inoltre dimostrato che il danno retinico potrebbe verificarsi già ai livelli d'illuminazione domestica [64,65].

La ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection), Commissione internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti, nel 2013 ha cercato di stabilire i valori limite d'esposizione alla luce [66].

Jaadane et al. hanno dimostrato però che il danno retinico causato dai LED può verificarsi con livelli di luminosità molto inferiori a quelli stabiliti dall'ICNIRP, suggerendo una rivalutazione delle attuali normative [65].

LED e OLED

Le maculopatie secondo numerosi studi epidemiologici sono la principale causa di cecità nei paesi occidentali [67].

Le drusen, depositi extracellulari retinici che si accumulano tra la membrana di Bruch e RPE, sono considerate da una vasta letteratura il *primum movens* per un danno fotorecettoriale.

Con la sigla AGE (advanced glycation end-product) s'intende il risultato di una catena di reazioni chimiche successive alla glicazione iniziale.

Composti chimici degli acidi grassi ossidati delle terminazioni dei fotorecettori sono stati trovati nella composizione delle drusen nelle macule affette da AMD [68]. La presenza di queste molecole giustifica il concetto che lo stress ossidativo gioca un ruolo non secondario nella patogenesi e nella progressione di AMD [68].

Gli AGE possono essere, infatti, riconosciuti dai RAGE (Receptor for advanced glycation endproducts), recettori per i prodotti avanzati della glicazione, che esercitano funzioni proinfiammatorie attraverso l'attivazione del fattore-KB nucleare (NF-kB) [68].

Questo fattore studiato ampiamente dagli anni Duemila, accelera la formazione di drusen [68].

Inoltre l'esposizione alle radiazioni ultraviolette induce e favorisce la degenerazione dei mitocondri nelle cellule RPE per aumento delle ROS (Reactive Oxygen Species), riduzione della produzione di ATP, e aumentata difficoltà e/o impossibilità della fagocitosi dei

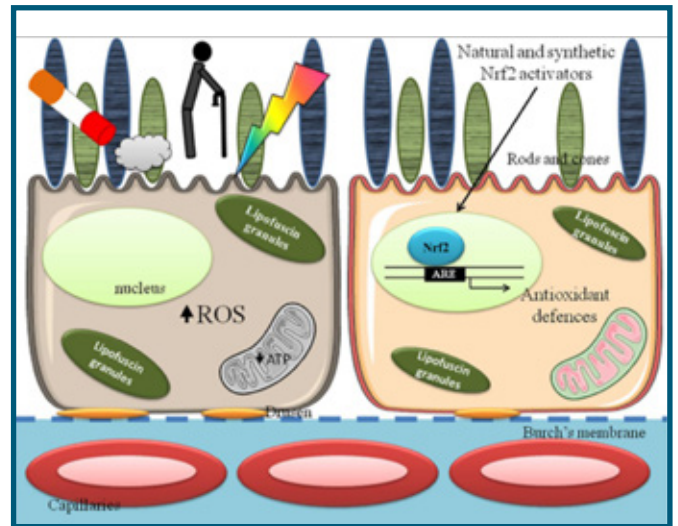


Fig. 12 - Momenti patogenetici di danno alle cellule RPE. Il fumo di sigaretta, l'invecchiamento e la luce incrementano i ROS con danno ai mitocondri e diminuzione della sintesi di ATP (figura a sinistra). L'esposizione a Nrf2 migliora le difese antiossidanti cellulari, riattivando i mitocondri citoplasmatici (figura a destra).

(by Ilaria Bellezza, *Frontiers in Pharmacology* | www.frontiersin.org)

segmenti esterni dei fotorecettori (Fig.12)

Tutte queste sequenze patogenetiche, insieme con altre cascate chimiche meno conosciute, determinano iperpigmentazione delle cellule RPE, con un maggior aumento del rischio di AMD [69].

Le "nuove sorgenti luminose" progettate per migliorare e facilitare la nostra vita, dai LED alla luce allo xeno, dalle lampadine a risparmio energetico alla radiazione elettromagnetica degli schermi, contengono percentuali di luce blu superiore alle tradizionali lampadine del passato, come riferito da *Algevere et al.* [62].

Se a questo dato si aggiunge l'aumentata aspettativa di vita specie nelle società occidentali, l'incidenza di AMD in crescente aumento, trova un altro elemento di giustificazione.

Tuttavia è importante tenere presente che trascorrere un'ora all'aperto in una normale giornata nuvolosa, espone i nostri occhi a quantità di luce blu 30 volte superiore dello stesso tempo trascorso davanti ad uno schermo LCD [70,71].

Uno studio del 2017 di *Lin et al.* hanno dimostrato che l'esposizione cronica a luce LED blu, o comunque a lunghezze d'onda corte anche a bassa luminanza, può causare danni retinici, come potrebbe avviene con l'uso prolungato di smartphone [71].

Il lavoro di *Lin et al.* è limitato dal fatto che, sebbene molti schermi televisivi e computer siano costituiti da LED, la maggior parte degli smartphone utilizza ormai

la tecnologia OLED, Organic Light Emitting Diode, ovvero diodo organico a emissione di luce [72].

Leggendo lo studio di *Cooper et al.*, si apprende che la tecnologia OLED permette di realizzare display a colori con la capacità di emettere luce propria, che gli OLED non richiedono componenti aggiuntivi per generare luminosità, offrono display molto sottili, pieghevoli e arrotolabili, necessitano di minori quantità di energia per funzionare, e che sono superiori ai LED in termini di luminanza e contrasto [73].

Gli effetti sulla retina degli OLED non sono ancora noti.

Molti produttori di display nel frattempo hanno iniziato a riconoscere i rischi teorici associati all'uso dei display moderni, e stanno offrendo metodi per ridurre la quantità di luce blu prodotta dai loro device.

La Flux Software, che produce f.lux, un software multi-piattaforma compatibile per Microsoft Windows, Linux e macOS, offre la possibilità di regolare la temperatura del colore sui desktop e sui dispositivi mobili, con l'intento di ridurre l'affaticamento degli occhi e l'interferenza con il riposo notturno, fastidi attribuiti all'esposizione a luce blu, in accordo ai molti studi sull'interazione luce/sonno precedentemente citati [74].

La Apple (Cupertino, CA, USA), similmente al software f.lux, ha aggiunto l'opzione "Night Shift" in

un recente aggiornamento dei software per i prodotti mobili [75].

La funzione permette di cambiare la temperatura del colore del display verso la parte gialla dello spettro dei colori, riducendo la componente blu.

La Apple sostiene che tale opzione potrebbe aiutare gli utenti a dormire meglio durante la notte [75,76].

DisplayMate ha convalidato le modifiche spettrali dei display nei dispositivi Apple, ed ha applicato una riduzione dell'output blu, con aumento delle lunghezze d'onda rosse, condividendo l'uso di "Night Shift" [77].

Considerazioni finali

Gli interventi tecnici da parte di molte importanti ditte multinazionali sugli schermi dei loro device attestano, almeno quanto le ricerche scientifiche discusse, l'urgenza di porre rimedio alla sovraesposizione della componente spettrale blu.

Il possibile danno retinico è stato ormai recepito nella programmazione industriale anche e soprattutto per evitare onerosi, prevedibili e verosimili risarcimenti.

La protezione retinica dalla luce blu non è perciò soltanto un leitmotiv del XXI Secolo, ma una misura opportuna e destinata a crescere con gli sviluppi futuri della tecnologia. ■

BIBLIOGRAFIA

1. C. Huygens, *Traité de la Lumière*, Leiden: Pieter van der Aa, 1690; archive.org/details/lub_gb_kVXsaYdZaa0C.
2. Andrew Robinson, *Thomas Young: The man who knew everything*, in *History Today*, aprile 2006.
3. *Philosophiae naturalis principia mathematica*, auctore Isaaco Newtono, Editio tertia aucta & emendata, Londini, apud Guil. & Ioh. Innys, MDCCXXVI (terza e ultima edizione curate dall'autore).
4. Basil Mahon. *The Man Who Changed Everything: The Life of James Clerk Maxwell*. John Wiley and Sons Ltd, 2003.
5. Maxwell, J. C. (1861). "On physical lines of force". *Philosophical Magazine*. 90: 11–23. [Bibcode:2010PMag...90S..11M doi:10.1080/14786431003659180](https://doi.org/10.1080/14786431003659180).
6. *A Treatise on Electricity and Magnetism* (1873), Dover, New York 1954 [tr. it.: *Trattato di Elettricità e Magnetismo*, a cura di E. Agazzi, 2 voll., Utet, Torino 1973].
7. Max Planck. *On the Law of Distribution of Energy in the Normal Spectrum*. *Annalen der Physik*, vol. 4, p. 553 ff (1901).
8. Max Planck, "Ueber die Elementarquanten der Materie und der Elektrizität", in *Annalen der Physik*, vol. 2, 1900, p. 564.
9. A. J. Doherty and S. W. Suh (2000) *Structural and Mechanistic Conservation in DNA Ligases*. *Nucleic Acids Research* 28, 4051-4058.
10. *The Scientific Papers of James Clerk Maxwell*, a cura di W.D. Niven, Cambridge 1890 (rist. Dover, New York 1965).
11. Albert Einstein (1940). "Considerations Concerning the Fundamentals of Theoretical Physics". *Science*. 91 (2369):487/492. [Bibcode:1940Sci....91..487E.doi:10.1126/science.91.2369.487](https://doi.org/10.1126/science.91.2369.487). PMID 17847438.
12. www.lescienze.it.
13. Luckhaupt, S. E. *Morb. Mort. Wkly Rep.* 61, 281–285 (2012).
14. Carla S. Möller-Levet, Simon N. Archer, Giselda Bucca, Emma E. Laing, Ana Slak, Renata Kabiljo, June C. Y. Lo, Nayantara Santhi, Malcolm von Schantz, Colin P. Smith, and Derk-Jan Dijk. *Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome*. *PNAS* March 19, 2013 110 (12) E1132-E1141; <https://doi.org/10.1073/pnas.1217154110>.
15. 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*

BIBLIOGRAFIA

- therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Jan;41(1):72-80.
16. Jeffrey R. Lacasse e Jonathan Leo, Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature, in *PLOS Medicine*, vol. 2, n° 12, 8 novembre 2005, pp. e392, DOI:10.1371/journal.pmed.0020392. URL consultato il 1° novembre 2017.
 17. Anonymous. Sun-gazing. *Br Med J* 1968; 3(5619): 633-634.
 18. Favazza AR. Literature on sun gazing. *Am J Psychiatry* 1991; 148(2): 281-282.
 19. Hope-Ross M, Travers S, Mooney D. Solar retinopathy following religious rituals. *Br J Ophthalmol* 1988; 72(12): 931-934.
 20. Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol* 1966; 5(5): 450-473.
 21. Green WR, Robertson DM. Pathologic findings of photic retinopathy in the human eye. *Am J Ophthalmol* 1991; 112(5): 520-527.
 22. Berler DK, Peyser R. Light intensity and visual acuity following cataract surgery. *Ophthalmology* 1983; 90(8): 933-936.
 23. Robertson DM, McLaren JW. Photic retinopathy from the operating room microscope. Study with filters. *Arch Ophthalmol* 1989; 107(3): 373-375.
 24. Fuller D, Machermer R, Knighton RW. Retinal damage produced by intraocular fiber optic light. *Am J Ophthalmol* 1978; 85(4): 519-537.
 25. Fuller D, Machermer R, Knighton RW. Retinal damage produced by intraocular fiber optic light. *Vision Res* 1980; 20(12): 1055-1072.
 26. Kuhn F, Morris R, Massey M. Photic retinal injury from endoillumination during vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1991; 111(1): 42-46.
 27. Michels M, Lewis H, Abrams GW, Han DP, Mieler WF, Neitz J. Macular phototoxicity caused by fiberoptic endoillumination during pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1992; 114(3): 287-296.
 28. Roberts JE. Ocular phototoxicity. *J Photochem Photobiol B* 2001; 64(2-3): 136-143.
 29. Roberts JE. Screening for ocular phototoxicity. *Int J Toxicol* 2002; 21(6): 491-500.
 30. Sliney DH. How light reaches the eye and its components. *Int J Toxicol* 2002; 21(6): 501-509.
 31. Sample PA, Esterson FD, Weinreb RN, Boynton RM. The aging lens: in vivo assessment of light absorption in 84 human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29(8): 1306-1311
 32. Hillenkamp F. Laser radiation tissue interaction. *Health Phys* 1989; 56(5): 613-616.
 33. Polo V, Pinilla I, Abecia E, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Assessment of the ocular media absorption index. *Int Ophthalmol* 1996; 20(1-3): 7-9.
 34. Mario R. Romano, Gennaro Ilardi, Mariantonia Ferrara, Gilda Cennamo, Barbara Parolini, Cesare Mariotti, Stefania Staibano, Giovanni Cennamo. Macular peeling-induced retinal damage: clinical and histopathological evaluation after using different dye. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*.
 35. <http://www.eyepromise.com/doctors/contentboxes/blue-light-chart/>.
 36. Yoko Ozawa¹, Yuta Shigeno, Norihiro Nagai, Misa Suzuki, Toshihide Kurihara, Sakiko Minami, Eri Hirano, Hajime Shinoda, Saori Kobayashi and Kazuo Tsubota. Absolute and estimated values of macular pigment optical density in young and aged Asian participants with or without age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmology* (2017) 17:16.
 37. Loane E, Kelliher C, Beatty S, Nolan JM. The rationale and evidence base for a protective role of macular pigment in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(9): 1163-1168.
 38. Birngruber R, Gabel VP, Hillenkamp F. Experimental studies of laser thermal retinal injury. *Health Phys* 1983; 44(5): 519-531.
 39. Birngruber R, Hillenkamp F, Gabel VP. Theoretical investigations of laser thermal retinal injury. *Health Phys* 1985; 48(6): 781-796.
 40. Henriques FC. Studies of thermal injury. *Arch Pathol* 1947; 43: 489-502.
 41. Brancato R, Pratesi R, Leoni G, Trabucchi G, Vanni U. Histopathology of diode and argon laser lesions in rabbit retina. A comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30(7): 1504-1510.
 42. Gibbons WD, Schmidt RE, Allen RG. Histopathology of retinal lesions produced by long-term laser exposure. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48(8): 708-711.
 43. Hillenkamp F. Laser radiation tissue interaction. *Health Phys* 1989; 56(5): 613-616.
 44. Jacques SL. Laser-tissue interactions. Photochemical, photothermal, and photomechanical. *Surg Clin North Am* 1992; 72(3): 531-558.
 45. Dong A, Shen J, Krause M, Akiyama H, Hackett SF, Lai H et al. Superoxide dismutase 1 protects retinal cells from oxidative damage. *J Cell Physiol* 2006; 208(3): 516-526.
 46. Dong A, Shen J, Krause M, Hackett SF, Campochiaro PA. Increased expression of glial cell line-derived neurotrophic factor protects against oxidative damage-induced retinal degeneration. *J Neurochem* 2007; 103(3): 1041-1052.
 47. Lu L, Oveson BC, Jo YJ, Lauer T, Usui S, Komeima K et al. Increased expression of glutathione peroxidase 4 strongly protects retina from oxidative damage. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11(4): 715-724.
 48. Foote CS. Mechanisms of photosensitized oxidation. There are several different types of photosensitized oxidation which may be important in biological systems. *Science* 1968; 162(857): 963-970.
 49. Foote CS. Mechanisms of photooxygenation. *Prog Clin Biol Res* 1984; 170: 3-18.
 50. Rozanowska M, Sarna T. Light-induced damage to the retina: role of rhodopsin chromophore revisited. *Photochem Photobiol* 2005; 81(6): 1305-1330.
 51. Catala A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38(9): 1482-1495.
 52. Anderson KV, Coyle FP, O'Steen WK. Retinal degeneration produced by low-intensity colored light. *Exp Neurol*. 1972;35(2):233-238.

BIBLIOGRAFIA

53. Ham WT Jr., Mueller HA, Ruffolo JJ Jr., Clarke AM. Sensitivity of the retina to radiation damage as a function of wavelength. *Photochem Photobiol.* 1979;29(4):735-74.
54. Wu J, Seregard S, Algvere PV. Photochemical damage of the retina. *Surv Ophthalmol* 2006; 51(5): 461-481.
55. Williams TP, Howell WL. Action spectrum of retinal light-damage in albino rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24(3):285-287.
56. Youssef PN, Sheibani N, Albert DM. Retinal light toxicity. *Eye (Lond).* 2011;25(1):1-14.
57. Grimm C, Wenzel A, Hafezi F, Yu S, Redmond TM, Remé CE. Protection of RPE65-deficient mice identifies rhodopsin as a mediator of light-induced retinal degeneration. *Nat Genet.* 2000;25:63-66.
58. Rózanowska M, Pawlak A, Rózanowska B, et al. Age-related changes in the photoreactivity of retinal lipofuscin granules: Role of chloroforminsoluble components. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(4):1052-1060.
59. Boulton M, Rózanowska M, Rózanowski B. Retinal photodamage. *J Photochem Photobiol B.* 2001;64(2-3):144-161.
60. Lucente A. EPR e l'imaging retinico. *Oftalmologia domani - N. 3 - Anno 2011.*
61. Taylor HR, West S, Rosenthal FS, Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM. The long-term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(1):99-104.
62. Algvere PV, Marshall J, Seregard S. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(1):4-15.
63. Kuse Y, Ogawa K, Tsuruma K, et al. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci Rep.* 2014;4:5223.
64. Shang YM, Wang GS, Sliney D, Yang CH, Lee LL. White light-emitting diodes (LEDs) at domestic lighting levels and retinal injury in a rat model. *Environ Health Perspect.* 2014;122(3):269-276.
65. Jaadane I, Boulenguez P, Chahory S, et al. Retinal damage induced by commercial light emitting diodes (LEDs). *Free Radic Biol Med.* 2015;84:373-384.
66. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP guidelines on limits of exposure to incoherent visible and infrared radiation. *Health Phys.* 2013;105(1):74-96.
67. Congdon, N., O'Colmain, B., Klaver, C. C., Klein, R., Munoz, B., Friedman, D. S., et al. (2004). Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 122:477-485.
68. Crabb, J. W., Miyagi, M., Gu, X., Shadrach, K., West, K. A., Sakaguchi, H., et al. (2002). Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 14682-14687.
69. Lin, L. (2006). RAGE on the Toll Road? *Cell Mol. Immunol.* 3, 351-358.
70. Chalam, K. V., Khetpal, V., Rusovici, R., and Balaiya, S. (2011). A review: role of ultraviolet radiation in age-related macular degeneration. *Eye Contact Lens* 37, 225-232.
71. Lin CH, Wu MR, Li CH, et al. Editor's highlight: Periodic exposure to smartphone-mimic low-luminance blue light induces retina damage through Bcl-2/BAX-dependent apoptosis. *Toxicol. Sci.* 2017;157(1):196-210.
72. Mobile LCD and OLED Display Shoot-Outs. *DisplayMate website.* <http://www.displaymate.com/mobile.html>. Accessed June 7, 2017.
73. Cooper EA, Jiang H, Vildavski V, Farrell JE, Norcia AM. Assessment of OLED displays for vision research. *J Vis.* 2013;13(12):1-13.
74. Zukerman E. Review: f.lux makes your computer usable at night. *PCWorld website.* <http://www.pcworld.com/article/2056895/review-f-lux-makes-your-computer-usable-at-night.html>. Published October 31, 2013. Accessed June 7, 2017.
75. Lopatto E. Can Apple's color-shifting screen really help you fall asleep faster? *TheVerge website.* <https://www.theverge.com/2016/3/29/11326194/apple-night-shift-blue-light-sleep>. Published March 29, 2016. Accessed June 7, 2017.
76. Bell, Karissa. "F.lux creators ask Apple to open Night Shift features to developers". *Mashable.* Retrieved 2017-04-29.
77. Soneira R. Watching displays at night. *DisplayMate website.* http://www.displaymate.com/Displays_At_Night_1.htm. Accessed June 9, 2017.