

# Fototerapia e prestazioni neurocognitive: uno studio pilota

## Light Therapy and neurocognitive performance: a pilot study

D. MARCONI  
E. TAROLLA  
E. CAROTI  
L. PESARESI  
G. BERSANI

Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica,  
Università di Roma "La Sapienza"

### Key words

Light Therapy • Neurocognition • Attention • Memory

Correspondence: Prof. Giuseppe Bersani, III Clinica Psichiatrica, Università di Roma "La Sapienza", viale dell'Università 30, 00185 Roma Tel. +39 06 49914591  
E-mail: giuseppe.bersani@uniroma1.it

### Summary

#### Objective

Observations on the neuroanatomic and neurobiologic systems of the cognitive functions reveal the different involvement of the serotonergic and noradrenergic transmissions, which would appear to be stimulated by Light Therapy. However, there is no evidence in the literature concerning the range of these possible interactions.

Aims of this pilot study were:

- evaluation of the action of Light Therapy in the immediate- and short-term, on the neurocognitive performances of attention, memory, and language in healthy subjects;
- evaluation of the time trend of the effects of Light Therapy on the cognitive functions explored;
- evaluation of the effect of Light Therapy, independently of the emotional variables of the subjects.

#### Methods

A total of 20 healthy volunteers, divided into an experimental and a control group, were recruited (Tab. I). Informed consent was obtained from all study subjects. Ten subjects were treated with white bright light early in the morning for 5 days (total 4.5 hours per subject) and assessed with a battery of neurocognitive tests (Stroop Color Word Interference Test, Verbal Fluency Test, Story Recall Test and Word Pairs Recall Test). To detect the presence of even mild degrees of anxiety and depression, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was administered. A control group comprising 10 subjects, demographically homogeneous with the experimental group, was examined, in the absence of Light Therapy, at the same times and with the same tests used for the experimental group. For the development of the study, a light box with 10,000 lux (a lux is the international unit of illumination, one lumen per square meter) capacity was used. Before beginning the treatment, the subjects were informed about the specific execution modalities and about the possible side-effects of Light Therapy. The subjects were instructed to sit at a distance of 30-70 cm from the lamp with the head directed towards the lamp. They were allowed to read or write. Comparisons of cognitive performance were made by calculating the mean scores for each test of the two groups. Statistical significance was tested by the Mann-Whitney U and Wilcoxon rank sum tests. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

#### Results

The statistical analysis showed improvements in cognitive abilities in both groups (Tabs II, III), although on all the cognitive tests, the score differences, between baseline and endpoint, were significantly greater in the experimental light-treated group (Figs. 1-4). Results of HADS indicated that none of the patients was significantly anxious or depressed at the time of testing (Fig. 5).

#### Conclusions

To our knowledge, this is the first study directly investigating the action of Light Therapy on neurocognitive performances. These initial findings suggest that short-time bright light may improve cognitive function independently of the emotional variables of the subjects. Because of the small sample size further research is needed to investigate the potential relationship of Light Therapy to cognitive performance. One of the most important issues, for future studies, appears to be whether bright light could be used as an alternative treatment option in disorders with cognitive impairment.

## Introduzione

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi che hanno dimostrato l'efficacia della fototerapia nella cura di diverse forme di depressione atipica<sup>1,2</sup>. Infatti, la *Light Therapy* è attualmente considerata un trattamento non farmacologico di elezione per la cura della Depressione Stagionale ed è anche utilizzata con successo nei disturbi del ritmo sonno-veglia, nella sindrome da salto dei fusi orari (*jet-lag syndrome*), nel disturbo disforico premenstruale e nei disturbi della condotta alimentare<sup>3</sup>.

Molteplici dati indicano per la fototerapia un meccanismo d'azione legato ad una normalizzazione dei bioritmi che risultano desincronizzati nelle forme depressive atipiche<sup>4,6</sup>.

La sintomatologia depressiva atipica si caratterizza sostanzialmente per la presenza di "sintomi vegetativi inversi" quali ipersonnia, iperfagia, estrema astenia e aumento dell'appetito (aumento del desiderio e dell'assunzione di carboidrati)<sup>7-9</sup>. Un *impairment* cognitivo, caratterizzato da alterazione della memoria, dell'attenzione e della capacità di ragionamento, si vede spesso associato ai sintomi vegetativi ed alle manifestazioni più propriamente affettive<sup>10</sup>.

Diversi studi testimoniano un miglioramento della sintomatologia depressiva e cognitiva, già dopo 4-5 giorni di sedute di fototerapia effettuata secondo gli schemi di applicazione clinica, fino alla completa remissione dopo almeno 2 settimane di trattamento<sup>11,12</sup>. La riduzione dei "sintomi vegetativi inversi" e dei *deficit* cognitivi sembra correlata ad una stimolazione della serotonina e della noradrenalina da parte della *Light Therapy*. Infatti, le osservazioni relative al sistema neuroanatomico e neurobiologico delle funzioni cognitive, mettono in evidenza il coinvolgimento differenziato della trasmissione serotoninergica e noradrenergica<sup>13</sup>. Ovviamente entrambi i neurotrasmettitori, attraverso reciproche interazioni, partecipano anche al controllo globale del tono dell'umore<sup>14</sup>.

Tuttavia, allo stato attuale, nessuno studio ha consentito di raggiungere risultati univoci riguardo la specifica efficacia della fototerapia sulle funzioni cognitive indipendentemente dalla sua azione antidepressiva.

Alla luce di queste premesse, l'obiettivo di questo studio pilota è la ricerca degli effetti della fototerapia su prestazione neurocognitive in soggetti sani.

Gli obiettivi specifici dello studio sono:

- la valutazione dell'azione della fototerapia nell'immediato e nel breve termine, su prestazioni neurocognitive di attenzione e memoria in soggetti sani;
- la valutazione dell'andamento temporale degli effetti della fototerapia sulle funzioni cognitive esplorate;
- la valutazione della specificità dell'azione della fototerapia, indipendentemente dalle variabili emotive dei soggetti.

## Materiali e metodi

### SOGGETTI

Lo studio è stato effettuato presso il Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica dell'Università di Roma "La Sapienza".

Sono stati reclutati 20 soggetti sani suddivisi in un gruppo sperimentale e in un gruppo di controllo.

L'adesione al protocollo è avvenuta su base volontaria, dietro accettazione del consenso informato.

Il gruppo sperimentale, composto da 10 soggetti (7 femmine e 3 maschi), è stato trattato con fototerapia ed esaminato con una batteria di test cognitivi e neuropsicologici. Il gruppo di controllo, costituito da 10 soggetti (6 femmine e 4 maschi), omogeneo per età e scolarità al gruppo sperimentale, è stato valutato in assenza di trattamento fototerapico con gli stessi *test* cognitivi utilizzati nel primo gruppo. L'età media del gruppo sperimentale è di  $25,5 \pm 1,5$  anni e la scolarità media di  $15,78 \pm 2,63$  anni. L'età media del gruppo di controllo è di  $26,7 \pm 2,3$  anni e la scolarità media di  $17,44 \pm 1,66$  anni. Le differenze tra le medie dei valori delle età e degli anni di scolarità non sono risultate significative (età:  $p = 0,786$ ; anni di scolarità:  $p = 0,983$ ) (Tab. I).

### TRATTAMENTO

Per lo svolgimento del disegno sperimentale è stato utilizzato un apparecchio di fototerapia della SAMALUX (Samarit, Svizzera, Zumikon) formato da lampade fluorescenti a luce bianca, con intensità di 10.000 lux. Prima di iniziare il trattamento, i soggetti sono stati informati delle specifiche modalità di esecuzione e dei possibili effetti collaterali della *Light Therapy*. Ad ogni applicazione, i soggetti se-

Tab. I. Composizione del campione. Composition of the sample.

	Gruppo sperimentale (n = 10)	Gruppo di controllo (n = 10)	p al test U di Mann-Whitney
Età media $\pm$ DS	25,5 $\pm$ 1,5	26,7 $\pm$ 2,3	p = 0,786
Anni di studio $\pm$ DS	15,78 $\pm$ 2,63	17,44 $\pm$ 1,66	p = 0,983

devano di fronte alla lampada, ad una distanza di 30-100 cm dalla sorgente luminosa, mantenendo gli occhi aperti, con lo sguardo in direzione dell'apparecchio, non guardando necessariamente la luce. Durante la seduta era consentito leggere o scrivere.

I soggetti del gruppo sperimentale si sono sottoposti singolarmente ad un ciclo di 5 sedute di fototerapia, per una durata totale di 4 ore e mezzo, secondo il seguente protocollo:

- I giorno: dalle 9:00 alle 9:30 del mattino;
- II giorno: dalle 9:00 alle 10:00 del mattino;
- III giorno: dalle 9:00 alle 10:00 del mattino;
- IV giorno: dalle 9:00 alle 10:00 del mattino;
- V giorno: dalle 9:00 alle 10:00 del mattino.

Tra la terza e la quarta seduta è stato applicato un intervallo di 1 giornata.

Il gruppo trattato con fototerapia ed il gruppo di controllo sono stati valutati con una batteria di *test* che esplorano l'area neurocognitiva e con un questionario di autovalutazione per indagare l'area affettiva ed ansiosa.

La valutazione in più tempi delle funzioni cognitive ha reso necessaria la scelta di *test* validi dal punto di vista della ripetibilità.

Lo studio dell'attenzione selettiva è avvenuto attraverso lo *Stroop Color Word Interference Test* (SCWIT)<sup>15</sup>; la capacità di accesso al lessico è stata esaminata con il Test di Fluency Verbale per Lettere (VFT-L)<sup>16</sup>; per la valutazione della memoria a lungo termine sono stati utilizzati il Test di Apprendimento di Coppie di Parole (PALT)<sup>16</sup> e il Test del Breve Racconto (SRT)<sup>16</sup>; per indagare la presenza di tratti ansiosi o depressivi è stata somministrata la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)<sup>17</sup>.

Nel gruppo sperimentale i *test* sono stati somministrati nei seguenti tempi:

- 1) una valutazione basale (T0) 3 giorni prima del trattamento;

- 2) un *retest* al termine della prima seduta di fototerapia (T1);
- 3) una valutazione al termine della terza seduta di fototerapia (T2);
- 4) una valutazione a distanza di 2 giorni dall'ultimo trattamento (T3).

Nel gruppo di controllo la valutazione neuropsicologica e psicometrica è avvenuta, in assenza di trattamento con fototerapia, nelle stesse modalità e negli stessi tempi del gruppo sperimentale secondo il seguente protocollo:

- 1) una valutazione basale (T0);
- 2) un *retest* dopo 3 giorni da T0 (T1);
- 3) una valutazione dopo 5 giorni da T0 (T2);
- 4) una valutazione finale dopo 10 giorni da T0 (T3).

Ad ogni incontro sono stati somministrati tutti i *test* ad eccezione della scala HAD che è stata compilata solo al primo e all'ultimo incontro.

#### ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata elaborata attraverso l'utilizzo del programma SPSS 13.0 per Windows®. Le misure considerate sono le variabili demografiche e cognitive del campione, calcolate come valori medi. Per analizzare il livello di significatività delle differenze tra i valori medi delle età, degli anni di scolarità e dei punteggi dei *test* neurocognitivi tra il gruppo trattato con fototerapia ed il gruppo di controllo, è stato eseguito il *test* U di Mann-Whitney. È stata fissata la soglia di significatività statistica al 5% ( $p < 0,05$ ).

#### Risultati

In Tabella II ed in Tabella III sono riportati i punteggi medi dei *test* cognitivi somministrati al gruppo sperimentale ed al gruppo di controllo. Si può notare come, per quanto riguarda i livelli di significatività

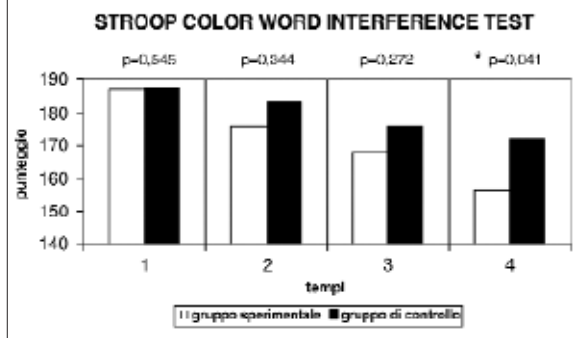
**Tab. II.** Confronto al T0, T1, T2 e al T3 dei punteggi riportati nei test cognitivi nel gruppo sperimentale. Comparison between scores obtained at T0, T1, T2 and T3 on the cognitive test in the treated group.

	T0	T1	T2	T3	T0 vs. T1	T1 vs. T2	T2 vs. T3	T0 vs. T3
Stroop Color Word Interference Test	186,80	175,80	168,20	156,40	$p = 0,307$	$p = 0,325$	$p = 0,186$	$*p = 0,023$
Test di Fluency Verbale	52,70	58,40	65,60	71,70	$p = 0,344$	$p = 0,256$	$p = 0,344$	$*p = 0,023$
Test di Apprendimento di Coppie di Parole	20,40	20,40	21,50	22,40	$p = 0,935$	$*p = 0,021$	$*p = 0,020$	$*p = 0,001$
Test del Breve Racconto	19	19,80	22,60	25,30	$p = 0,426$	$p = 0,058$	$*p = 0,015$	$*p = 0,001$
Hospital Anxiety and Depression Scale	13			12				$p = 0,688$

**Tab. III.** Confronto al T0, T1, T2 e al T3 dei punteggi riportati nei test cognitivi nel gruppo di controllo. Comparison between scores obtained at T0, T1, T2 and T3 on the cognitive test in the control group.

	T0	T1	T2	T3	T0 vs. T1	T1 vs. T2	T2 vs. T3	T0 vs. T3
Stroop Color Word Interference Test	187,30	183,40	175,90	172,00	p = 0,447	p = 0,185	p = 0,326	*p = 0,028
Test di Fluenza Verbale	59,10	59,60	62,00	65,40	p = 0,880	p = 0,649	p = 0,449	p = 0,130
Test di Apprendimento di Coppie di Parole	20,20	20,60	21,40	21,10	p = 0,279	p = 1	p = 1	p = 0,279
Test del Breve Racconto	18,45	18,70	19,20	20,80	p = 0,909	p = 0,731	p = 0,222	p = 0,102
Hospital Anxiety and Depression Scale	12			11,1				p = 0,648

**Fig. 1.** Confronto dei punteggi medi tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo nello Stroop Color Word Interference Test al T0, T1, T2 e T3. Mean score difference between the experimental and control group on the Stroop Color Word Interference Test at T0, T1, T2 and T3.



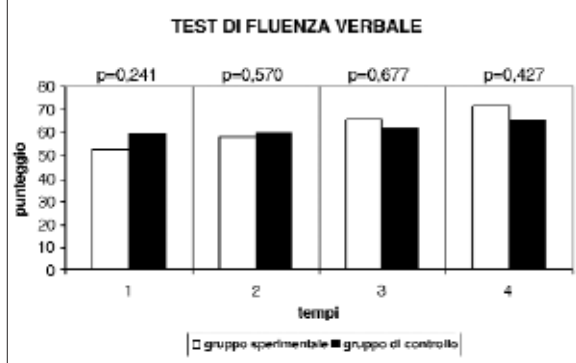
riscontrati, non vi sia alcuna corrispondenza tra i due gruppi. Mentre nel gruppo trattato con fototerapia risultano significative le differenze tra i valori basali finali delle singole scale cognitive, non emerge alcun miglioramento statisticamente significativo nel gruppo di controllo.

Nella valutazione basale, i due gruppi (T0) non presentavano alcuna differenza significativa per:

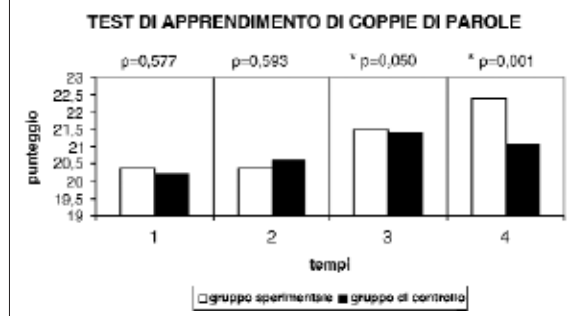
- *Stroop Color Word Interference Test* (p = 0,545);
- *Test di Fluenza Verbale* (p = 0,241);
- *Test di Apprendimento di Coppie di Parole* (p = 0,577);
- *Test del Breve Racconto* (p = 0,849);
- *Hospital Anxiety and Depression Scale* (p = 0,854).

La differenza dei punteggi dei due gruppi nello *Stroop Color Word Interference Test* non è risultata significativa nei T1 (p = 0,344) e nei T2 (p = 0,272), mentre nel confronto tra i T3 è risultata statisticamente significativa (p = 0,041) (Fig. 1).

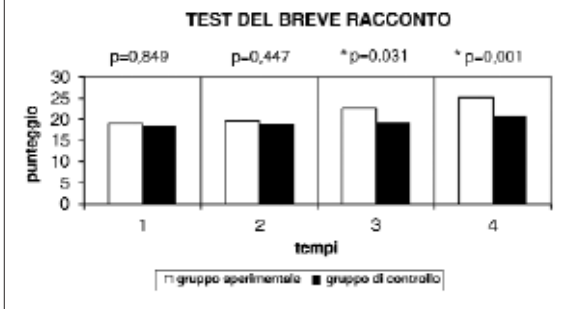
**Fig. 2.** Confronto dei punteggi medi tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo nel Test di Fluenza Verbale al T0, T1, T2 e T3. Mean score difference between the experimental and control group on the Verbal Fluency Test at T0, T1, T2 and T3.



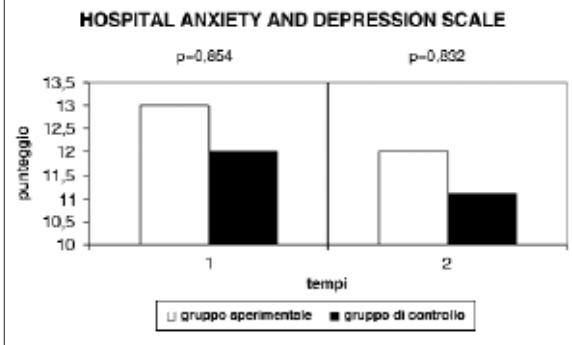
**Fig. 3.** Confronto dei punteggi medi tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo nel Test di Apprendimento di Coppie di Parole al T0, T1, T2 e T3. Mean score difference between the experimental and control group on the Word Pairs Recall Test at T0, T1, T2 and T3.



**Fig. 4.** Confronto dei punteggi medi tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo nel Test del Breve Racconto al T0, T1, T2 e T3. Mean score difference between the experimental and control group on the Story Recall Test at T0, T1, T2 and T3.



**Fig. 5.** Confronto dei punteggi medi tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo nella Hospital Anxiety and Depression Scale al T0, T1, T2 e T3. Mean score difference between the experimental and control group on the Hospital Anxiety and Depression Scale at T0, T1, T2 and T3.



Nel Test di Fluency Verbale non sono state individuate differenze significative in T1 ( $p = 0,570$ ), T2 ( $p = 0,677$ ), T3 ( $p = 0,427$ ) (Fig. 2).

Nel Test di Apprendimento di Coppie di Parole, non si sono evidenziate differenze significative nei T1 ( $p = 0,593$ ), ma la differenza dei punteggi è stata significativa nei T2 ( $p = 0,050$ ) e nei T3 ( $p = 0,001$ ) (Fig. 3).

I due gruppi non hanno mostrato differenze importanti nel Test del Breve Racconto in T1 ( $p = 0,447$ ) ma sono stati significativi i confronti in T2 ( $p = 0,031$ ) e T3 ( $p = 0,001$ ) (Fig. 4).

Nella Scala HAD non ci sono state differenze significative nella valutazione finale (T3) ( $p = 0,832$ ) (Fig. 5).

## Discussione e conclusioni

A nostra conoscenza, questo studio è il primo che ha voluto indagare specificamente l'azione della fototerapia su prestazioni neurocognitive.

I dati presentati sono preliminari e, pur non permettendo considerazioni conclusive, appaiono sufficienti a delineare alcune osservazioni riguardanti le ipotesi e gli obiettivi formulati.

Per misurare l'entità di possibili fattori di confondimento è stato considerato un gruppo di controllo omogeneo, per età e scolarità, al gruppo sperimentale. In tal modo si è valutata l'efficacia della fototerapia sulle funzioni cognitive rispetto alle variabili di attenzione, memoria e linguaggio dei singoli soggetti. I risultati sulle funzioni cognitive esaminate prima, durante e dopo il trattamento con *Light Therapy*, appaiono particolarmente interessanti.

È emersa infatti, dall'osservazione dei valori medi dei punteggi dei test neurocognitivi durante le quattro somministrazioni, un'efficacia progressiva e costante della fototerapia. Questo sembrerebbe confermare l'ipotesi di una facilitazione dei circuiti neurali che mediano le funzioni cognitive, da parte della stimolazione luminosa.

Relativamente ai sistemi coinvolti, un incremento delle abilità cognitive potrebbe essere dovuto alle variazioni delle influenze attivanti noradrenergiche e serotoninergiche sulle strutture corticali o sottocorticali. Se venisse ulteriormente confermata la tendenza al miglioramento delle prestazioni cognitive dopo trattamento antidepressivo, la fototerapia potrebbe assumere delle valenze di supporto per la valutazione dell'efficacia della terapia psicofarmacologica antidepressiva nei pazienti con un *impairment* cognitivo.

L'analisi statistica ha evidenziato la significatività dell'azione della *Light Therapy* nel breve rispetto all'immediato termine.

Questo dato concorda con gli studi presenti in letteratura, che confermano una latenza di azione della fototerapia di almeno 4-5 giorni. Infatti, numerosi studi indicano che i primi segni di miglioramento clinico della sintomatologia depressiva trattata con fototerapia si hanno nella prima settimana, ma prolungando il trattamento per 2 settimane si ottengono effetti più completi<sup>18 19</sup>.

Per quanto riguarda l'analisi delle prestazioni neurocognitive esplorate, nel confronto tra i due gruppi è emersa una significativa differenza tra la prima e l'ultima valutazione della memoria a breve e lungo termine e dell'attenzione selettiva.

I soggetti trattati con fototerapia mostrano un miglioramento sia nella velocità di risposta sia nelle funzioni di controllo attentivo, diventando più abili nell'inibire le informazioni distraenti quando è richiesto lo svolgimento di un compito in presenza di un altro compito interferente.

Dal punto di vista fisiologico questo risultato potrebbe sottendere una stimolazione serotoninergica della corteccia prefrontale ed una stimolazione noradrenergica del *locus coeruleus*<sup>20</sup>. Noradrenalina e serotonina sono infatti i principali neurotrasmettitori di

queste strutture anatomiche la cui disfunzione è correlata alla presenza di *deficit* cognitivi<sup>21 22</sup>.

Il miglioramento della fluenza verbale, se pur presente, non è risultato significativo nel confronto con i risultati del gruppo di controllo. È comunque probabile che, ampliando il campione, possa diventare significativa la presenza di un miglioramento della capacità di ricerca rapida di parole.

Una valenza di supporto per la valutazione dell'efficacia della fototerapia sulle prestazioni neurocognitive di attenzione e memoria si ottiene considerando l'andamento temporale dei punteggi dei singoli *test* del gruppo di controllo. Se anche appare evidente il miglioramento progressivo nelle abilità cognitive, non sono risultate statisticamente significative le differenze dei punteggi medi tra i *test* basali, intermedi e finali.

Un ipotetico fattore di confondimento valutato rispetto ai rapporti tra fototerapia e funzioni neurocognitive, potrebbe essere quello dato dalla presenza di tratti ansioso-depressivi che influiscono negativamente con le abilità di attenzione e memoria.

In questo senso, l'evidenza di variazioni dei risultati dovute alla presenza di stati d'ansia o di depressione, è stata considerata come variabile nel *setting* di ricerca. A tal proposito è stata utilizzata la *Hospital Anxiety and Depression Scale* per rilevare un'eventuale quota emotiva ansiosa o depressiva nei soggetti esaminati. Poiché nella compilazione del questionario da parte dei soggetti non sono emersi sintomi emotivi di ansia o di depressione, al momento, è possibile ritenere valida la specificità di azione della fototerapia su prestazioni neurocognitive di attenzione e memoria, indipendentemente dalle variabili emotive dei soggetti.

Nonostante siano necessari ulteriori dati per confermare i risultati di questo studio pilota, non può essere negata la potenziale importanza del ruolo dell'azione della fototerapia sulle prestazioni neurocognitive esaminate.

Il limite maggiore di questo studio è quello legato alla possibilità che la somministrazione ripetuta di compiti neuropsicologici produca, mediante meccanismi di apprendimento, una migliorata *performance*. Per ovviare in parte a questo problema sono stati utilizzati *test* ritenuti dalla letteratura, affidabili dal punto di vista della ripetibilità<sup>23 24</sup>. In particolare, per evitare l'apprendimento del *Test* del Breve Racconto, ad ogni prova sono state somministrate diverse forme, standardizzate per lunghezza e complessità alla versione originale<sup>25</sup>.

Altro limite di questo studio è quello comune a molte ricerche preliminari, caratterizzate da un numero ridotto di soggetti esaminati. Tuttavia, i dati ottenuti, seppur esigui quantitativamente, sembrano incoraggianti per molte ragioni: pongono l'attenzione sul rapporto tra disturbi cognitivi e correlati neurobiologici e mostrano il valore di una terapia fisica, con riconosciuta efficacia antidepressiva, nel miglioramento delle abilità cognitive.

Sottolineando che questa terapia è assolutamente naturale e presenta raramente dei blandi effetti collaterali (cefalea, bruciore degli occhi, nausea, irritabilità, ecc.), può essere considerato il suo impiego per trattamenti anche più duraturi di quello attuato. Sarebbe interessante verificare i risultati ottenuti su un campione più numeroso per poter ipotizzare un'azione terapeutica della *Light Therapy* nel trattamento dei disturbi caratterizzati da un declino cognitivo.

## Bibliografia

- Nagayama H, Sasaki M, Ichii S, Hanada K, Okawa M, Ohta T, et al. *Atypical depressive symptoms possibly predict responsiveness to phototherapy in seasonal affective disorder*. J Affect Disord 1991;23:185-9.
- Lam RW. *Morning light therapy for winter depression: predictors of response*. Acta Psychiatr Scand 1994;89:97-101.
- Terman M, Terman JS. *Light therapy for seasonal and non-seasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects*. CNS Spectr 2005;10:647-63.
- Rosenthal NE, Sack DA, Jacobsen FM, Skwerer RG, Wehr TA. *Seasonal affective disorder & light: past, present and future*. Clin Neuropharmacol 1986;9(Suppl 4):193-5.
- Skwerer RG, Jacobsen FM, Duncan CC, Kelly KA, Sack DA, Tamarkin L, et al. *Neurobiology of seasonal affective disorder and phototherapy*. J Biol Rhythms 1988;3:135-54.
- Wirz-Justice A, Bucheli C, Schmid AC, Graw P. *A dose relationship in bright white light treatment of seasonal depression*. Am J Psychiatry 1986;143:932-3.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. *Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:72-80.
- Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK, et al. *Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder*. Mol Psychiatry 1998;3:175-7.
- Rosenthal NE, Bonaveglia G, Barbato G. *Le stagioni e la mente*. Milano: Longanesi 2002.
- O'Brien JT, Sahakian BJ, Checkley SA. *Cognitive impairments in patients with seasonal affective disorder*. Br J Psychiatry 1993;163:338-43.
- Gross F, Gysin F. *Phototherapy in psychiatry: clinical update and review of indications*. Encephale 1996;22:143-8.
- Grota LJ, Yerevanian BI, Gupta K, Kruse J, Zborowski L. *Phototherapy for seasonal major depressive disorder: effectiveness of bright light of high or low intensity*. Psychiatry Res 1989;29:29-35.
- Puig MV, Celada P, Artigas F. *Serotonergic control of prefrontal cortex*. Rev Neurol 2004;39:539-47.

- <sup>14</sup> Christensen NJ, Vestegaard P, Sorensen T, Rafaelsen OJ. *Cerebrospinal fluid adrenaline and noradrenaline in depressed patients*. Acta Psychiatr Scand 1980;61:178-82.
- <sup>15</sup> Stroop JR. *Studies of interference in serial verbal reactions*. J Exp Psychol 1935;18:643-62.
- <sup>16</sup> Novelli G, Papagno C, Capitani E, Laiacona M, Vallar G, Cappa S. *Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. Taratura su soggetti normali*. Arch Psicol Neurol Psichiatr 1986;47:278-96.
- <sup>17</sup> Zigmond AS, Snaith RP. *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361-70.
- <sup>18</sup> Kripke DF. *Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment*. J Affect Disord 1998;49:109-17.
- <sup>19</sup> Miller AL. *Epidemiology, etiology, and natural treatment of seasonal affective disorder*. Altern Med Rev 2005;10:5-13.
- <sup>20</sup> Grandoso L, Pineda J, Ugedo L. *Comparative study of the effects of desipramine and reboxetine on locus coeruleus neurons in rat brain slices*. Neuropharmacology 2004;46:815-23.
- <sup>21</sup> Berridge CW, Waterhouse BD. *The locus coeruleus-norenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes*. Brain Res Brain Res Rev 2003;42:33-84.
- <sup>22</sup> Blier P, Szabo ST. *Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety*. J Clin Psychiatry 2005;66:30-40.
- <sup>23</sup> Novelli G, Papagno C, Capitani E, Laiacona M, Vallar G, Cappa SF. *Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali*. Arch Psicol Neurol Psichiatr 1986;47:477-506.
- <sup>24</sup> Franzen MD, Tishelman AC, Sharp BH, Friedman AG. *An investigation of the test-retest reliability of the Stroop Color-Word Test across two intervals*. Arch Clin Neuropsychol 1987;2:265-72.
- <sup>25</sup> Spinnler H, Tognoni G. *Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici*. It J Neurol Sci 1987;6:20-2.