



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche**

**Tesi di Laurea Triennale**

**Depressione, anedonia e il ruolo dello stress:  
una prospettiva psicofisiologica**

**Depression, anhedonia, and the role of stress: a psychophysiological perspective**

*Relatore*

**Prof. Simone Messerotti Benvenuti**

*Correlatrice*

**Dott.ssa Carola Dell'Acqua**

***Laureanda: Benedetta Cherchi***

***Matricola: 1222505***

Anno Accademico 2021-2022

## INDICE

<b>Riassunto.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Capitolo 1: Il ruolo dell'anedonia nella depressione: verso una prospettiva dimensionale.....</b>	<b>2</b>
1.1. Epidemiologia e caratteristiche cliniche della depressione.....	2
1.2. RDoC: un nuovo approccio allo studio dei disturbi mentali.....	5
1.3. Anedonia: Ipoattivazione del Sistema di Valenza Positiva.....	7
1.3.1. Studi comportamentali.....	8
1.3.2. Studi di neuroimaging.....	12
1.3.2.1. Tecniche di neuroimaging e circuito della ricompensa.....	12
1.3.2.2. Il circuito dopaminergico.....	13
1.3.2.3. Studi di neuroimaging nella depressione.....	14
1.3.3. Studi di psicofisiologia.....	15
<b>2. Capitolo 2: L'interazione tra lo stress e i circuiti dopaminergici nell'insorgenza dell'anedonia.....</b>	<b>18</b>
2.1. Lo stress: il ruolo nella depressione e nell'anedonia.....	18
2.2. Effetti dello stress sui circuiti dopaminergici e nell'elaborazione della ricompensa..	19
2.2.1. Il ruolo dello stress acuto.....	22
2.2.2. Il ruolo dello stress cronico.....	25
2.3. Conclusioni e prospettive future: l'anedonia deriva dall'interazione tra stress e circuiti dopaminergici?.....	29
<b>Bibliografia.....</b>	<b>32</b>

## RIASSUNTO

La depressione rappresenta attualmente la quarta causa principale di disabilità al mondo. L'eziologia della depressione è solo parzialmente compresa e diversi fattori ne influenzano l'insorgenza e il mantenimento. L'anedonia, definita come perdita di piacere e interesse verso attività in passato ritenute piacevoli o gratificanti, è un sintomo cardine della depressione. L'anedonia è un costrutto complesso e multidimensionale, caratterizzato dalla compromissione di diverse fasi dell'elaborazione della ricompensa. Infatti, l'anedonia è associata a un ridotto funzionamento del circuito della ricompensa e questo può essere valutato tramite il *reward positivity* (RewP), un potenziale evento-relato ottenuto tramite elettroencefalografia. Studi recenti suggeriscono che una ridotta elaborazione della ricompensa, indicata da una ridotta ampiezza della RewP, non sia solamente una caratteristica della depressione, ma che possa rappresentare un fattore predittivo della sua insorgenza e del peggioramento dei sintomi depressivi. In aggiunta a una ridotta elaborazione della ricompensa, anche lo stress sembra avere un ruolo predittivo nell'insorgenza e mantenimento della depressione. Teorie recenti suggeriscono che lo stress potrebbe interagire con il circuito neurale della ricompensa nell'insorgenza e mantenimento della depressione, dove gli individui a maggior rischio di sviluppare depressione sarebbero caratterizzati da una ridotta attivazione alla ricompensa e da maggiori eventi stressanti. Dalla letteratura che ha impiegato il RewP emerge che l'esposizione a eventi di vita stressanti sia un potente moderatore dell'effetto della ridotta elaborazione della ricompensa sull'insorgenza longitudinale di sintomi depressivi. Dunque, si può ipotizzare che lo stress, attraverso alterazioni nelle vie dopaminergiche, potenzi o provochi l'insorgenza di anedonia e che ciò determini lo sviluppo della depressione. Tuttavia, ad oggi, pochi studi hanno esaminato come le misure neurali dell'elaborazione della ricompensa e gli eventi stressanti si associno ai sintomi depressivi. Studi futuri dovranno approfondire il coinvolgimento di altri meccanismi neurali in questa complessa relazione tra stress ed elaborazione della ricompensa. Inoltre, sarà necessario condurre più studi longitudinali su popolazioni a rischio di sviluppare la depressione, come le persone con una storia familiare di depressione. Tali ricerche permetteranno di ampliare le conoscenze riguardanti l'eziologia della depressione, facilitarne la comprensione e potenzialmente aprire importanti strade per la sua prevenzione e trattamento.

## CAPITOLO 1

### IL RUOLO DELL'ANEDONIA NELLA DEPRESSIONE: VERSO UNA PROSPETTIVA DIMENSIONALE

#### 1.1 Epidemiologia e caratteristiche cliniche della depressione

I disturbi depressivi fanno parte di un'ampia classe di psicopatologie caratterizzate da alterazione prolungata del tono dell'umore, che determina un disagio clinicamente significativo, incidendo in modo determinante sul benessere e funzionamento in ambito sociale, lavorativo e familiare (DSM-5-CV, 2013).

Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM), curato dall'American Psychiatric Association (APA), nella sua attuale versione considera i disturbi depressivi come una categoria diagnostica a sé stante, suddivisibile in base a criteri temporali, di frequenza e presunta eziologia. I due principali disturbi depressivi sono il disturbo depressivo maggiore e il disturbo depressivo persistente. I sintomi che caratterizzano il disturbo depressivo maggiore (DDM) sono umore triste o irritabile, perdita d'interesse e modificazioni somatiche e cognitive, le cui conseguenze si ripercuotono negativamente sulla qualità della vita dell'individuo. Gli episodi depressivi hanno una durata minima di due settimane, ma tendono a presentarsi progressivamente per periodi sempre più prolungati. Il disturbo depressivo persistente (DDP) viene invece diagnosticato nei casi in cui l'alterazione dell'umore permanga per almeno due anni, durante i quali gli intervalli di tempo senza sintomi non durano per più di due mesi.

Nel DSM-5 (APA, 2013) sono stati aggiunti tra i disturbi depressivi anche il disturbo disforico premestruale, che assume la sua classificazione come disturbo a sé stante nonostante fosse già presente come appendice nel DSM-IV TR; e il disturbo dirompente da disregolazione dell'umore, istituito così che la comune sintomatologia di irritabilità persistente e deficitario controllo comportamentale non fossero erroneamente classificate come disturbo bipolare nei bambini fino ai 18 anni di età.

**Epidemiologia.** L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) afferma che i disturbi depressivi affliggono 322 milioni di persone, cioè il 4,4% della popolazione mondiale (OMS, 2017) e costituiscono la quarta causa principale di onere per la società tra tutte le malattie. Risultano infatti essere responsabili del 3,7% degli anni di vita persi per disabilità (*Disability-adjusted life year*, DALY) e del 10,7% degli anni vissuti con disabilità (*Years of healthy life lost due to disability*, YLD) (Üstün et al., 2004). Le stime riguardanti l'incidenza dei disturbi depressivi mostrano come ci sia stato un incremento del 18,4% di soggetti affetti da depressione tra il 2005 e il 2015 (Mojtabai et al.,

2016) e questi numeri sembrano essere ulteriormente incrementati in relazione alla pandemia di COVID-19 (Salari et al., 2020).

Diverse variabili incidono sulla probabilità di sviluppare un disturbo depressivo: prime tra tutte il genere, in quanto sembra manifestarsi maggiormente tra le donne, con una prevalenza del 5,1%, rispetto al 3,6% degli uomini (OMS, 2017). La prevalenza dei disturbi depressivi muta anche in base all'appartenenza a specifiche fasce d'età: nonostante sia comune un esordio precoce in prima adolescenza (Whiteford, Degenhardt e Rehm, 2013), la prevalenza dei disturbi depressivi è maggiore tra i 55 e 74 anni (Osmed, 2019).

Tra i fattori associati a una più elevata probabilità di sviluppare un episodio depressivo, vi sono variabili culturali e demografiche, come le differenze sociali e culturali che interessano i vari paesi del mondo, la disuguaglianza di reddito (Pickett e Wilkinson, 2010) e infine variabili individuali come lo stato civile, il grado di istruzione e la situazione lavorativa (Rai et al., 2013).

Considerate le variabili che predispongono a una maggiore probabilità di sviluppare un primo episodio depressivo, bisogna tenere conto anche di quelle che determinano un'elevata ricorrenza e persistenza del disturbo. Spesso, infatti, il disturbo depressivo si presenta come patologia episodica ricorrente e dunque estremamente invalidante. Steinert e colleghi (2014) hanno messo in evidenza attraverso una revisione della letteratura, come una completa remissione si verificava solo per il 35-60% dei pazienti, mentre il 70-85% soffriva di episodi ricorrenti. Sembrano essere fattori determinanti in questo senso le caratteristiche cliniche del primo episodio depressivo (per esempio, la giovane età al momento della prima diagnosi) e l'eventuale familiarità per lo stesso disturbo mentale (Bircusa e Iacono, 2007).

Il quadro clinico è ulteriormente aggravato dalla presenza di comorbidità con altre malattie mentali, tra cui il disturbo d'ansia. Infatti, il 60% delle persone che nel corso della vita soddisfano i criteri per la diagnosi del disturbo depressivo soddisfano anche i criteri per il disturbo d'ansia (Kessler et al., 2003). La loro compresenza è inoltre associata a maggiore gravità e persistenza dei sintomi, maggiore compromissione funzionale ed elevato rischio suicidario (Kaufman e Charney, 2000). I disturbi depressivi presentano un'elevata comorbidità anche con disturbi correlati a sostanze, disfunzioni sessuali e disturbi di personalità (Kessler et al., 2003).

Infine, a causa della riduzione della qualità della vita conseguente all'insorgenza della depressione, la probabilità di suicidio nel DDM raggiunge il 15-18% (Goldston, Reboussin e Daniel, 2006); anche se la maggior parte dei pazienti riportano ideazione suicidaria, senza mai effettivamente mettere in atto il suicidio (Coryell e Young, 2005; Sokero et al., 2005). I principali fattori di rischio per questo drammatico esito sono ideazione suicidaria, ritiro sociale, durata dell'episodio depressivo, abuso di alcol.

**Caratteristiche cliniche.** I due sintomi cardine del disturbo depressivo maggiore, la cui presenza è necessaria per formulare la diagnosi (secondo quanto riportato dal DSM-5), sono la presenza di umore depresso e/o di anedonia, che consiste nella perdita di interesse per le attività precedentemente ritenute piacevoli (APA, 2013). Questi sintomi sono presenti per la maggior parte del tempo, per almeno due settimane e accompagnati da almeno quattro dei principali sintomi depressivi, suddivisibili per aree: neurovegetativi, psicomotori, percettivo-cognitivi ed emotivo affettivi.

I **sintomi somatici e neurovegetativi.** I sintomi somatici tipicamente associati alla depressione sono: senso di fatica, astenia, mal di testa, palpitazioni, dolori muscolari e addominali o problemi digestivi. I sintomi di natura neurovegetativa si manifestano con alterazioni del sonno, del comportamento alimentare e del desiderio sessuale. Le variazioni nell'appetito possono manifestarsi in due forme: sono presenti casi in cui i soggetti devono sforzarsi per mangiare, ma anche casi di aumento dell'assunzione di cibo con comportamenti di iperfagia. Entrambe le condotte alimentari, se estreme, possono determinare un calo o un aumento ponderale. Anche i disturbi del sonno si possono manifestare con due opposte polarità: insonnia iniziale (difficoltà di addormentamento), insonnia centrale (risvegli ripetuti nel corso della notte) o insonnia terminale (risvegli precoci con successiva difficoltà a riprendere sonno).

I **sintomi psicomotori** sono caratterizzati da agitazione o rallentamento psicomotorio. Quest'ultimo spesso si accompagna a faticabilità o stanchezza anche senza aver sostenuto sforzi fisici (astenia), e a deficit nell'espressività linguistica quali eloquio ridotto, mimica scarsa e ridotto contatto oculare. Il ritardo psicomotorio può coinvolgere anche il piano ideativo, provocando sensazioni di vuoto mentale, pensieri confusi e rallentamento del flusso dei pensieri.

I **sintomi cognitivi** hanno un ruolo centrale nell'eziopatogenesi del disturbo depressivo (LeMoult e Gotlib, 2019). Si manifestano in forma di ridotta capacità di pensare, concentrarsi e/o prendere decisioni (APA, 2013). Inoltre, vi possono essere deficit mnestici, ovvero una predilezione nel richiamo di informazioni a contenuto emozionale spiacevole o umore-congruente (Howe e Malone, 2011). In particolare, tale fenomeno si manifesta a livello della memoria autobiografica, per cui le persone con depressione sono più rapide nel richiamo di ricordi spiacevoli e più lente nel recupero di quelli piacevoli (Gupta e Kar, 2012).

I **sintomi affettivi e motivazionali** caratterizzano la patologia depressiva. Questi sintomi sono caratterizzati principalmente da un sentimento di tristezza profonda, accompagnato da anedonia, intesa come perdita di interesse o piacere per attività precedentemente considerate piacevoli, che determina inevitabilmente un minore coinvolgimento in ambiti quali lavoro, interazioni sociali e desiderio sessuale (Gigli, De Vincenzi e De Cesare, 2012). In questa categoria di sintomi sono

compresi anche ritiro sociale, spesso motivato da forti sentimenti di inadeguatezza, sensi di colpa, sensazione di inutilità e infine irritabilità ed ansia, che nonostante siano sintomi meno centrali nella diagnosi della depressione, sono comunque presenti in caso di quadri clinici più severi (Perlis et al., 2009). L'anedonia, centrale nella depressione, si manifesta in forma di riduzione di sensibilità all'anticipazione della ricompensa e all'esperienza del piacere derivante dalla sua ricezione (Fawcett et al., 1983; Snaith, 1993).

## **1.2 RDoC: un nuovo approccio allo studio dei disturbi mentali**

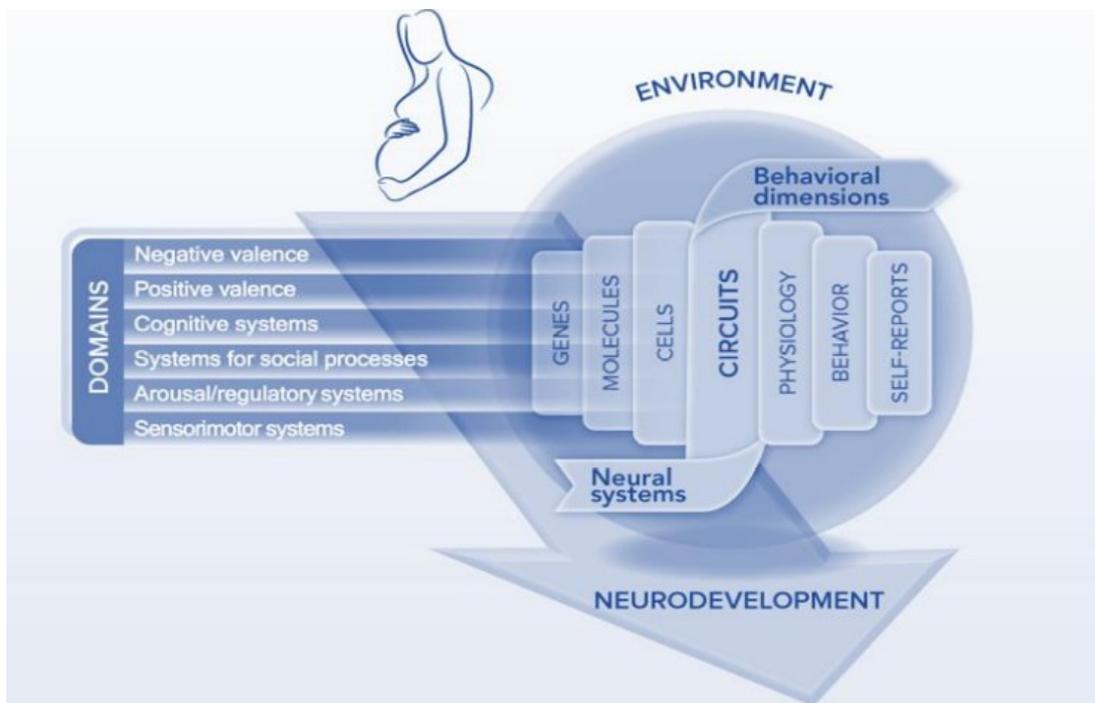
Il progetto Research Domain Criteria (RDoC), istituito nel 2009 dal *National Institute of Mental Health* (NIMH), nasce come sistema di classificazione per la ricerca, piuttosto che destinato all'uso clinico di routine (Cuthbert e Insel, 2013). Si serve di un approccio strettamente dimensionale alla psicopatologia, che analizza i disturbi mentali a partire da dati ottenuti da ricerche inerenti all'ambito delle neuroscienze (Lupien et al., 2017).

In questo senso si differenzia dai due principali sistemi diagnostici per la psichiatria, il Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM) e la sezione di Disturbi psichici e comportamentali della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD) che si servono invece del classico approccio categoriale, basato su criteri diagnostici per determinare la presenza o l'assenza di comportamenti dirompenti o altri comportamenti anormali (Moreland e Dumas, 2008).

Nonostante sia stata dimostrato che la validità dell'approccio categoriale nella diagnosi dei disturbi mentali è comparabile a quella di test medici obiettivi per disturbi fisici (Kraemer et al., 2012), la sua assunzione come approccio diagnostico standard ha comportato dei limiti nella ricerca e nel trattamento dei disturbi mentali. Per esempio, il raggruppamento artificiale di sindromi eterogenee con diversi meccanismi fisiopatologici in un unico disturbo ha precluso l'identificazione e lo studio del ruolo dei biomarcatori (Wong, 2010). L'obiettivo del NIMH nell'istituire il progetto RDoC era dunque quello di superare questi limiti, integrando dati provenienti da diversi rami delle neuroscienze per poter comprendere meglio le dimensioni alla base dei comportamenti umani, dal normale al patologico. In particolare, perché ciò avvenga, l'RDoC si propone di assumere un approccio di "medicina di precisione" nello studio dei disturbi mentali, cioè forme di trattamento individualizzato attraverso la conoscenza di aspetti genetici, cellulari e molecolari dei disturbi (National Research Council, 2011). Rappresenta dunque in questo senso un cambiamento di paradigma, perché non considera più i disturbi come complessi di sintomi, ma li classifica secondo "dimensioni di comportamento osservabili e misure neurobiologiche" (NIMH, 2008).

Un gruppo di lavoro del NIMH ha deliberato che l'approccio ottimale per conseguire tale obiettivo fosse quello di stabilire uno schema gerarchico di sei grandi domini di funzionamento

(figura 1.1), concepiti su basi empiriche provenienti da diverse aree di ricerca, da quelle microbiologiche (e.g., geni) a quelle macro (e.g., comportamento osservabile) (Cuthbert e Insel, 2013). La matrice RDoC è attualmente costruita attorno a sei domini di funzionamento che riassumono l'attuale conoscenza sui principali domini di emozione, motivazione e comportamento sociale (figura 1.1). Ogni dominio si articola in elementi comportamentali, processi, meccanismi e risposte detti "costrutti". Questi ultimi sono elaborati in base a quanto emerge dalla ricerca psicologica e dunque necessariamente soggetti a continua revisione alla luce delle scoperte fatte (Cuthbert e Insel, 2013). I costrutti sono misurati attraverso metodi chiamati "unità di analisi" tra cui valutazioni genetiche, molecolari, comportamentali e *self-report* (NIMH, 2020).



**Figura 1.1.** Diagramma del Research Domain Criteria (RDoC) che mostra i quattro principali fattori di sviluppo: il sistema neurale, l'ambiente, i sei domini e le varie unità di analisi (Tratto da: [www.nimh.nih.gov](http://www.nimh.nih.gov)).

La depressione, come attualmente definita, è associata ad alterazioni dei seguenti domini RDoC.

**Sistema di valenza negativa.** Il Sistema di Valenza Negativa regola le risposte a situazioni o contesti di minaccia, come la paura, l'ansia e la perdita (NIMH, n.d.). Alcuni sintomi affettivi che rientrano nel dominio del Sistema di Valenza Negativa dell'RDoC sono congruenti con gli attuali criteri del DSM per il disturbo depressivo maggiore. Tra di essi sono presenti sentimenti di inadeguatezza, tendenza alla svalutazione di sé e sensi di colpa, i quali, nei casi più gravi portano all'odio verso sé stessi, pensieri di morte o suicidio (Woody e Gibb, 2015). Anche la ruminazione,

intesa come tendenza a contemplare passivamente le cause e le conseguenze del proprio umore negativo (Alderman et al., 2015), ha un ruolo rilevante nei disturbi depressivi e risulta essere significativamente associata a disfunzioni del Sistema di valenza negativa, riscontrate in varie unità di analisi (e.g., fisiologiche, cognitive, genetiche e neurali) (Woody e Gibb, 2015).

**Sistema cognitivo.** Il Sistema cognitivo è responsabile per vari processi cognitivi, tra cui l'attenzione, il controllo cognitivo, il linguaggio, la percezione e la memoria (NIMH, n.d.). Alcuni sintomi cognitivi che caratterizzano la depressione, come l'incapacità di restare focalizzati per periodi di tempo prolungati e la tendenza a distrarsi facilmente (Joormann e Gotlib, 2010), sono ascrivibili a deficit nel costrutto attentivo. Mentre i bias per il richiamo di informazioni a contenuto emozionale spiacevole o umore-congruente presenti in molti soggetti con depressione sono riconducibili a deficit del costrutto mnestico (Mathews e MacLeod, 2005). Infine, alterazioni della memoria di lavoro e verbale sono state associate alla gravità della sintomatologia depressiva (McDermott e Ebmeier, 2009).

**Sistema di arousal e regolazione.** I sintomi di natura neurovegetativa riportati da molti individui con depressione (ad esempio le alterazioni del sonno, dell'alimentazione e del desiderio sessuale) rientrano nel dominio del Sistema di arousal e regolazione (Ahmed et al., 2018), responsabile di generare un'attivazione fisiologica appropriata in base alle richieste dell'ambiente (NIMH, n.d.).

**Sistema psicomotorio.** Le alterazioni psicomotorie che interessano molte delle persone che soffrono di depressione rientrano all'interno del Sistema psicomotorio, responsabile di controllo, esecuzione e perfezionamento dei comportamenti motori. Tra i vari deficit che interessano questo Sistema sono inclusi: linguaggio rallentato, riduzione del tono di voce ed aumento delle pause, diminuzione e rallentamento dei movimenti, mimica scarsa, ridotto contatto oculare e ideazione rallentata (Buyukdura et al., 2011).

**Sistema di valenza positiva.** La scarsa motivazione a partecipare ad attività in passato considerate piacevoli e la difficoltà nel modificare il comportamento in funzione dei rinforzi positivi, sono riconducibili a una compromissione del Sistema della ricompensa, che fa parte del Sistema di Valenza Positiva (Dillon et al., 2014).

### **1.3 Anedonia: ipoattivazione del Sistema di valenza positiva**

Il sintomo dell'**anedonia**, caratteristico della depressione, è concepito come perdita di piacere e interesse verso attività in passato ritenute piacevoli o gratificanti (American Psychiatric Association, 2000). La ricerca recente ne ha rivisitato la concezione classica, rivalutando il sintomo come un costrutto complesso e multidimensionale, caratterizzato dalla compromissione di diverse fasi dell'elaborazione della ricompensa (Admon e Pizzagalli, 2011), tra cui il "**desiderio**" (cioè la

motivazione ad ottenere ricompense), il "**gradimento**" (cioè l'impatto edonico delle ricompense) e l'**"apprendimento"** (cioè le associazioni predittive relative alla ricompensa) (Robinson e Berridge, 1993; Berridge et al., 2009).

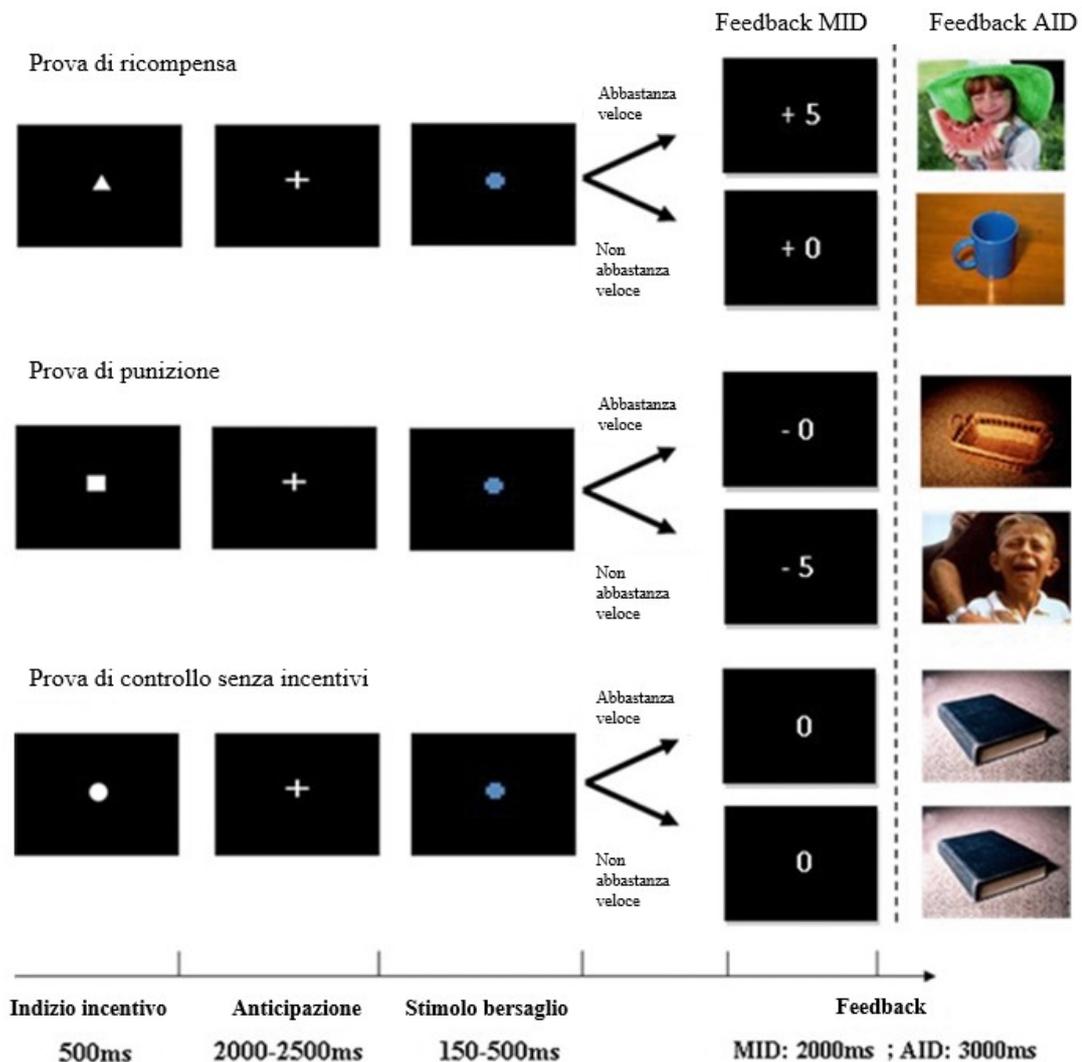
Tra i sei domini RDoC, il **Sistema di Valenza Positiva (SVP)** è il maggiore responsabile di risposte a situazioni o contesti motivazionali positivi, che possono riflettere diversi aspetti dell'elaborazione della ricompensa. Tale dominio si articola infatti in tre costrutti basati su tre sottotipi parzialmente separabili di elaborazione della ricompensa: reattività alla ricompensa, valutazione della ricompensa e apprendimento della ricompensa (Mao e Yuan, 2021). Il costrutto di **valutazione della ricompensa** corrisponde all'insieme di processi attraverso cui vengono calcolati probabilità e benefici di un particolare decorso degli eventi, in riferimento a informazioni esterne, contesto sociale e/o esperienza precedente. Il costrutto di **reattività alla ricompensa** consiste nell'insieme di processi che controllano la risposta edonica di un organismo alla presenza presunta o reale di una ricompensa. Infine, il costrutto di **apprendimento della ricompensa** consiste nell'insieme di processi attraverso cui gli organismi acquisiscono informazioni su stimoli, azioni e contesti che predicono risultati positivi e permette di modificare il comportamento quando si verifica una nuova o inaspettata ricompensa. Questi tre sottotipi di elaborazione della ricompensa hanno basi neurobiologiche parzialmente separabili (Berridge e Robinson, 2003; Rømer Thomsen et al., 2015) e i deficit comportamentali in ciascuno dei tre sottotipi costituiscono diverse forme di anedonia (Rømer Thomsen, 2015). Deficit nel calcolo di probabilità e benefici di un particolare decorso degli eventi, in riferimento a informazioni esterne, contesto sociale e/o esperienza precedente sono associati all'**anedonia anticipatoria**. Deficit di reattività alla ricompensa, nella capacità di prendere decisioni, nell'avvio e mantenimento di un comportamento volto a ottenere una ricompensa, sono invece riassumibili nel concetto di **anedonia consumatoria**. Per ultimo, limiti nell'apprendimento dai risultati al fine di ottimizzare le decisioni future in relazione ad esperienze passate, sono associati ad un **deficit di apprendimento delle ricompense**. Per lo studio delle diverse forme di anedonia prendiamo in considerazione alcune tra le unità di analisi proposte dal modello RDoC: studi comportamentali, studi di neuroimaging e studi di psicofisiologia.

### 1.3.1 Studi comportamentali

Per valutare gli aspetti dell'elaborazione della ricompensa sono stati sviluppati diversi paradigmi sperimentali. Questi compiti sono volti a esaminare la fase dell'anticipazione o consumatoria degli stimoli di ricompensa (Rizvi et al., 2016).

L'**anedonia anticipatoria** è caratterizzata da incapacità di prevedere l'esperienza futura del piacere e conseguentemente da un calo di motivazione ad agire per raggiungere il piacere (Gard et

al., 2006). Questa fase dell'elaborazione della ricompensa può essere studiata attraverso compiti di anticipazione della ricompensa monetaria, in inglese *Money incentive delay (MID)* (Knutson et al., 2000) e compiti di anticipazione della ricompensa affettiva, in inglese *Affective incentive delay (AID)* (Smoski, Rittenberg e Dichter, 2011). I suddetti compiti comprendono tre tipi di prove in cui i partecipanti possono guadagnare (prova di ricompensa), perdere (prova di punizione), o non vincere/perdere (prova di controllo senza incentivi).



**Figura 1.2.** Struttura del compito *Monetary Incentive Delay* e *Affective Incentive Delay* (Tratto da Xie et al., 2014).

Ogni prova richiede ai partecipanti di rispondere il più rapidamente possibile, premendo un tasto alla presentazione di uno stimolo bersaglio (*target*), ossia un punto blu. Il *target* è sempre preceduto da un incentivo, che segnala il tipo di prova a cui i partecipanti saranno sottoposti (*incentive cue*) e seguito da un *feedback* (Figura 1.2) in base ai tempi di risposta dei partecipanti. Nel caso del compito

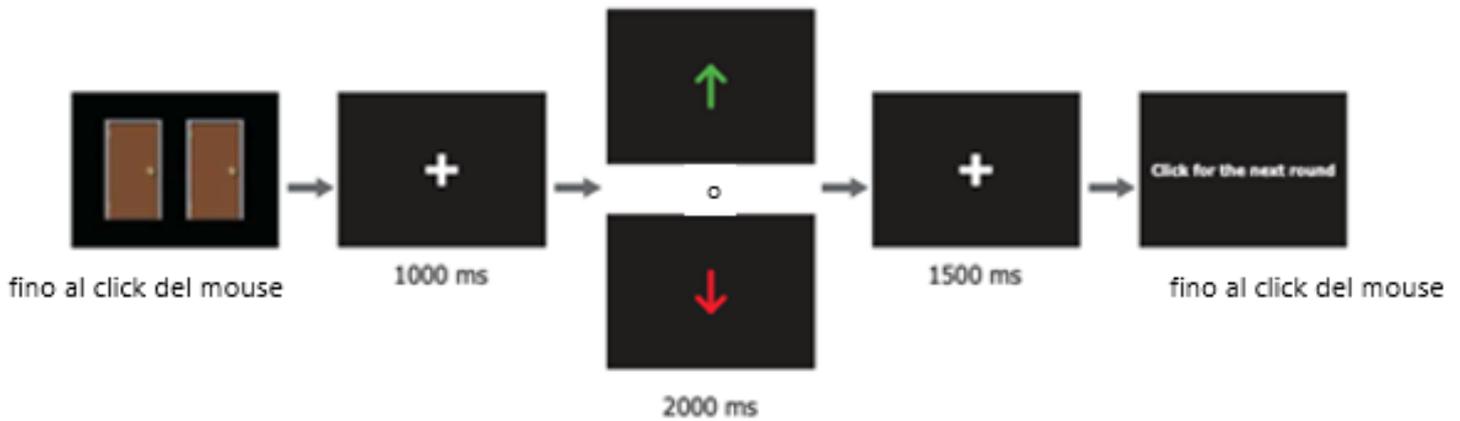
MID, i partecipanti ricevono il *feedback* positivo o negativo in forma di punti guadagnati o persi a seguito di ogni prova; mentre nel compito AID, i feedback ottenuti dai partecipanti sono presentati in forma di immagini con valenza emozionale: immagini positive (e.g. bambina che sorride) in caso di tempi di risposta sufficientemente rapidi nelle prove di guadagno, immagini negative (e.g. bambino che piange) in caso di tempi di risposta non sufficientemente rapidi nelle prove di punizione, e neutre (e.g. oggetti) nelle prove di controllo senza incentivi, a prescindere dai tempi di risposta (Xie et al., 2014). Sulla base dei risultati emersi da tali studi comportamentali, si può affermare che gli adulti affetti da depressione presentino tempi di risposta (TR) simili a prescindere dal tipo di prova a cui sono sottoposti (ricompensa, punizione o controllo), rispetto agli individui sani, che sono invece capaci di modulare i TR in base alla possibilità di ottenere una ricompensa (Knutson et al., 2000). Questi risultati indicano una ridotta attivazione del sistema di ricompensa anticipatoria nelle persone con DDM (Pizzagalli et al., 2009). Tuttavia, altri studi basati sugli stessi compiti non hanno mostrato differenze tra il gruppo di controllo sano e i pazienti con DDM (Knutson et al., 2008). La contraddittorietà dei risultati ottenuti riflette l'insensibilità degli indici comportamentali nell'identificazione della depressione. Di conseguenza, è ragionevole pensare che la comprensione delle alterazioni del SVP nella depressione potrebbe essere facilitata dall'utilizzo di indicatori psicofisiologici dell'elaborazione della ricompensa.

I paradigmi MID/AID, menzionati in riferimento all'anedonia anticipatoria, possono essere sfruttati anche per lo studio **anedonia consumatoria**, caratterizzata dalla compromissione dell'esperienza di piacere consumistico, provato dal soggetto durante lo svolgimento di un'attività piacevole (Klein, 1984). Infatti, esaminare la risposta neurale (si veda sezione 1.3.2) durante la fase di *feedback* dei compiti MID/AID permette di studiare la risposta alla ricezione della ricompensa nella valutazione dell'anedonia consumatoria (Smoski, Rittenberg e Dichter, 2011).

Un altro tipo di compito vastamente utilizzato nello studio della ricezione della ricompensa è il **doors task**, finalizzato allo studio della risposta neurale alla ricompensa. In ogni prova del suddetto compito sono mostrate ai partecipanti due porte, tra le quali devono scegliere cliccando il tasto sinistro o destro del mouse. Segue una fase in cui viene presentata una croce di fissazione per 1000ms, seguita da un *feedback* di guadagno (freccia verde verso l'alto) o di perdita (freccia rossa verso il basso), presentati per 2000ms. Successivamente viene presentata una croce di fissazione per 1500ms, seguita da una fase in cui viene indicato al partecipante di schiacciare un pulsante del mouse per iniziare il processo successivo (Proudfit, 2015).

Tale paradigma, unito a una manipolazione del dispendio di sforzo, permette di studiare l'elaborazione della ricezione della ricompensa basata sullo sforzo (**effort-doors task**), sia attraverso misure comportamentali, sia attraverso potenziali evento-relati (ERP). Mentre gli indici

comportamentali (e.g., TR, tasso di risposta e variazione del tasso di risposta) sono utilizzati per misurare il dispendio di sforzo, gli ERP sono usati per misurare la sensibilità alla ricompensa rispetto alla perdita.



**Figura 1.3.** Struttura del *doors task* (Tratto da Proudfit, 2015)

Ogni prova del suddetto paradigma comprende tre fasi (Figura 1.3). Nella prima “fase di sforzo” viene presentata ai partecipanti l’immagine di un lucchetto chiuso. Sopra di esso appare il numero di pressioni di un pulsante necessarie affinché si possa sbloccare il lucchetto e passare alla fase successiva. La seconda “fase di anticipazione della scelta” prevede che i partecipanti scelgano tra due porte, la cui immagine viene presentata sullo schermo, schiacciando il tasto freccia sinistra o destra arbitrariamente. Segue infine la fase di *feedback* durante la quale viene comunicato ai partecipanti se la loro scelta casuale abbia comportato un guadagno di 0,50\$ o una perdita di 0,25\$ (Bowyer e Brush, 2021).

Nei paradigmi trattati, le perdite monetarie si verificano nel 50% delle prove, mentre i guadagni nel restante 50%. Equalizzare la probabilità di ottenere un guadagno o subire una perdita permette di ottimizzare la capacità del compito di misurare l’impatto dello sforzo sui processi legati alla ricompensa. Infatti, nonostante ci siano eguali possibilità di ottenere una ricompensa o subire una perdita, la messa in atto di una scelta comportamentale determina la creazione di un’illusoria contingenza tra azione e risultato. La volontà di agire per ottenere una ricompensa, dunque, dipenderà unicamente dall’impatto dello sforzo necessario per ottenerla.

Dall’applicazione del suddetto paradigma nella condizione di sforzo elevato emerge sia una riduzione del tasso di risposte date, sia un rallentamento della risposta, rispetto alle condizioni di sforzo basso nelle persone che soffrono di depressione (Bowyer e Brush, 2021). Quanto emerso conferma dunque che il valore soggettivo della ricompensa diminuisce in concomitanza con

l'aumento del costo percepito dello sforzo richiesto (Bowyer e Brush, 2021).

Due paradigmi usati nella ricerca di laboratorio per studiare l'**apprendimento della ricompensa** sono rispettivamente il compito di ricompensa probabilistica (*probabilistic reward learning task*, PRT) (Pizzagalli, Jahn e O'Shea, 2005) e il compito di apprendimento del rinforzo (*reward-learning task*) (Kumar et al., 2008).

Nei **compiti di ricompensa probabilistica** i partecipanti visualizzano sullo schermo del computer uno dei due possibili stimoli alla volta e devono servirsi dei tasti del computer associati per identificare correttamente lo stimolo e ricevere una ricompensa (e.g., denaro) (Schaefer e Steinglass, 2021). Tuttavia, la presentazione degli stimoli avviene secondo un rapporto di rinforzo asimmetrico: la probabilità di ottenere una ricompensa dopo aver identificato uno stimolo ("*rich stimulus*") è maggiore della probabilità di ottenere ricompensa dopo aver identificato un altro stimolo ("*lean stimulus*"). I PRT permettono dunque di misurare l'abilità degli individui di regolare il loro comportamento in base alla ricompensa ottenuta, valutata attraverso lo studio del bias di risposta (Pizzagalli et al., 2008). Nei **compiti di apprendimento del rinforzo** tale abilità viene valutata generalmente attraverso il parametro noto come "tasso di apprendimento", che indicizza l'efficienza degli individui nell'utilizzare informazioni di errore di previsione per aggiornare la funzione di valore (Chen et al., 2015).

Le prestazioni comportamentali emerse negli studi che si servono di tali paradigmi hanno dimostrato che gli adulti affetti da depressione presentano una minore reattività a stimoli di rinforzo rispetto a individui sani e dunque maggiori difficoltà nell'identificare gli stimoli in base ai *feedback* di ricompensa presentati precedentemente. Da ciò dipende dunque la minore polarizzazione di risposta verso lo stimolo ricco degli individui che soffrono di depressione e depressione subclinica.

In particolare, l'anedonia si è dimostrata essere un efficace predittore del ridotto apprendimento della ricompensa, in quanto quest'ultimo risulta nettamente più compromesso in pazienti con elevati livelli di anedonia (Vrieze et al., 2013).

### **1.3.2 Studi di neuroimaging**

#### **1.3.2.1 Tecniche di neuroimaging e circuito della ricompensa**

Nell'ultimo decennio il crescente utilizzo delle tecniche di neuroimmagine ha permesso un notevole sviluppo della medicina moderna, delle neuroscienze e della psicologia (Wang et al., 2016). Poiché forniscono visualizzazioni sia anatomiche sia funzionali del cervello, sono suddivisibili in due tipologie: neuroimmagini funzionali e strutturali.

Mentre le neuroimmagini funzionali (e.g., risonanza magnetica funzionale o fMRI) permettono di identificare aree e processi cerebrali sottostanti che sono associati all'esecuzione di un

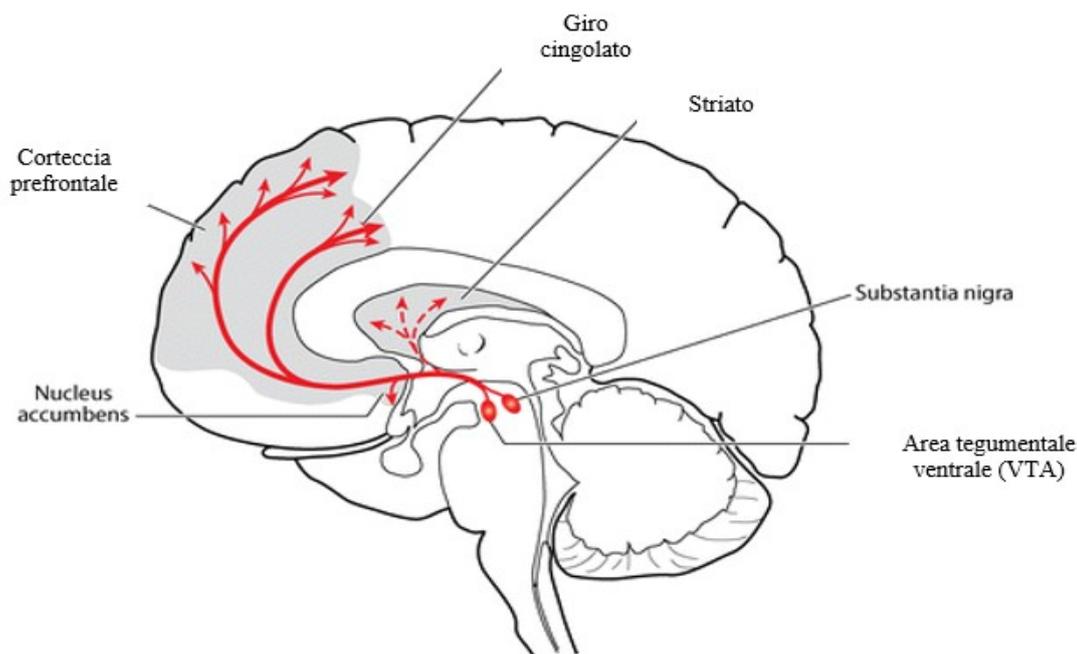
particolare compito cognitivo o comportamentale; le neuroimmagini strutturali (e.g., tomografia assiale computerizzata o TAC) sono utilizzate per quantificare le proprietà strutturali del cervello (e.g., dimensione e volume di una data struttura) (Keller e Roberts, 2009; Hirsh et al, 2015). Tramite gli studi di neuroimmagine, insieme con altre linee di ricerca, è stato possibile confermare l'ipotesibilità del circuito della ricompensa negli individui con sintomatologia depressiva, in particolare i correlati neurali dell'anedonia (Heshmati e Russo, 2015).

Il circuito della ricompensa mesolimbico, noto anche come sistema di ricompensa, ha la funzione di attivare la sensazione di gratificazione e piacere anticipato (*wanting*) o esperito (*liking*). Tale circuito si articola principalmente nelle seguenti aree corticali e sottocorticali: corteccia prefrontale (PFC), striato ventrale, area tegmentale ventrale, amigdala e ippocampo (Heshmati e Russo, 2015). La ridotta attivazione del suddetto sistema determina una diminuzione della motivazione e delle cognizioni legate agli obiettivi insieme con un aumento del ritiro e di emozioni come tristezza e anedonia (Alloy, 2016). Procediamo dunque nell'analizzare i risultati degli studi di neuroimaging riguardanti le varie forme di anedonia.

### **1.3.2.2. Il circuito dopaminergico**

La dopamina (DA) ha un ruolo rilevante nell'elaborazione della ricompensa, nell'apprendimento al rinforzo e nella salienza della motivazione (Schultz, 1998; Berridge, 2007). Il suo rilascio viene suscitato da ricompense primarie, che hanno un valore innato e si riferiscono direttamente alla sopravvivenza (come cibo e sesso), ma anche da ricompense secondarie, che acquistano valore solo attraverso l'associazione appresa con ricompense di livello inferiore (come soldi e potere) (Shi et al., 2020).

L'elaborazione e l'integrazione delle ricompense si basa su una rete neurale interconnessa ricca di DA (Bogdan, Nikolova e Pizzagalli, 2013): la maggior parte dei neuroni che la producono si trova in vari nuclei del mesencefalo, per esempio l'area tegmentale ventrale (VTA), che innervano le vie dopaminergiche mesocorticali e mesolimbiche. Mentre le vie mesocorticali proiettano principalmente alla PFC e ACC e giocano un ruolo importante nella funzione esecutiva; le vie mesolimbiche proiettano soprattutto alle regioni striatali ventrali, come il nucleus accumbens (NAc), nell'amigdala e nell'ippocampo e perciò hanno un ruolo rilevante nella motivazione all'incentivo e nell'apprendimento del rinforzo (figura 1.4; Pizzagalli, 2014).



**Figura 1.4** Illustrazione schematica delle vie dopaminergiche mesolimbiche e mesocorticali (Adattato da Pizzagalli, 2014).

Numerosi studi hanno ricondotto il DDM ad anomalie strutturali (Pizzagalli et al., 2009) e ad una ridotta attivazione del circuito dopaminergico in risposta alla ricompensa (Epstein et al., 2006), in particolare della corteccia prefrontale mediale (mPFC) e dello striato (Knutson et al., 2008). Inoltre, il sintomo dell'anedonia è stato collegato all'ipoattivazione in queste regioni e la riduzione del volume striatale. Pertanto, partendo da tali evidenze si può supporre che la disfunzione in questa rete possa essere associata all'espressione clinica dei deficit di elaborazione della ricompensa (Epstein et al., 2006, Pizzagalli et al., 2009).

### 1.3.2.3. Studi di neuroimaging nella depressione

Gli studi di neuroimaging dimostrano il ruolo fondamentale del circuito frontostriatale nel deficit del **piacere anticipatorio** della depressione. Attraverso una meta-analisi, Zhang e colleghi (2013) sottolineano come negli individui con DDM rispetto ai controlli sani, si verifichi sia una significativa ipoattivazione nel caudato sinistro sia un'iperattivazione dell'area frontale durante l'anticipazione di ricompense monetarie.

Il ruolo del nucleo caudato sembra essere particolarmente rilevante per la comprensione dell'anedonia anticipatoria nel DDM: presenta infatti sia anomalie funzionali, per esempio iposensibilità, indicativa di una minore associazione percepita tra azione e risultato (Balleine, Delgado e Hikosaka, 2007); sia anomalie strutturali, in particolare un rapporto inversamente proporzionale tra il suo volume bilaterale e i livelli di anedonia (Pizzagalli et al., 2009).

L'iperattivazione dell'area frontale invece si verifica in condizioni di anticipazione monetaria negli individui con DDM e dimostra come questi si debbano servire di maggiori risorse neurali per elaborare e rappresentare il valore delle ricompense previste (Zhang et al., 2013). In particolare, le aree del lobo frontale soggette ad iperattivazione sono il giro frontale medio (*middle frontal gyrus*), legato al monitoraggio delle risposte comportamentali basate sugli incentivi (Harber e Knutson, 2010) e la corteccia cingolata anteriore dorsale (*dorsal anterior cingulate cortex* o dACC) legata al monitoraggio del conflitto affettivo e alla codifica del valore delle ricompense attese (Knutson et al, 2008).

Zhang e colleghi (2016), attraverso un'ulteriore meta-analisi volta ad approfondire le risposte neurali alle ricompense, hanno messo in evidenza come, rispetto ai controlli sani, negli individui con DDM si verifichi una ipoattivazione in risposta alle ricompense in diverse aree associate all'elaborazione della ricompensa: globus pallidus sinistro, corpo caudato destro, putamen sinistro, insula destra e corteccia cingolata anteriore sinistra (ACC). L'ipoattivazione di queste aree suggerisce una compromissione della rappresentazione del valore edonico immediato e dell'elaborazione degli incentivi e dunque un deficit del **piacere consumatorio** (Mao e Yuan, 2021).

L'errore di previsione della ricompensa (*reward prediction error* o RPE) è invece un indice che fa riferimento alla discrepanza tra risultato atteso e risultato effettivo. In questo senso ha un ruolo fondamentale nella previsione dell'associazione tra stimolo/azione e risultato e dunque nell'**apprendimento della ricompensa**. I segnali RPE originano dai neuroni dopaminergici nella regione del mesencefalo per poi essere proiettati in altre aree cerebrali (e.g., striato). È stato dimostrato che l'elaborazione e trasmissione di tali segnali sia compromessa durante l'apprendimento della ricompensa negli individui con DDM (Glimcher, 2011). Questi risultati suggeriscono dunque deficit dell'apprendimento della ricompensa in individui con DDM sia nella modulazione delle risposte comportamentali sulla base di rinforzi presentati in precedenza, sia nell'integrazione delle informazioni di rinforzo. Inoltre, l'anedonia risulta essere un buon predittore del suddetto deficit.

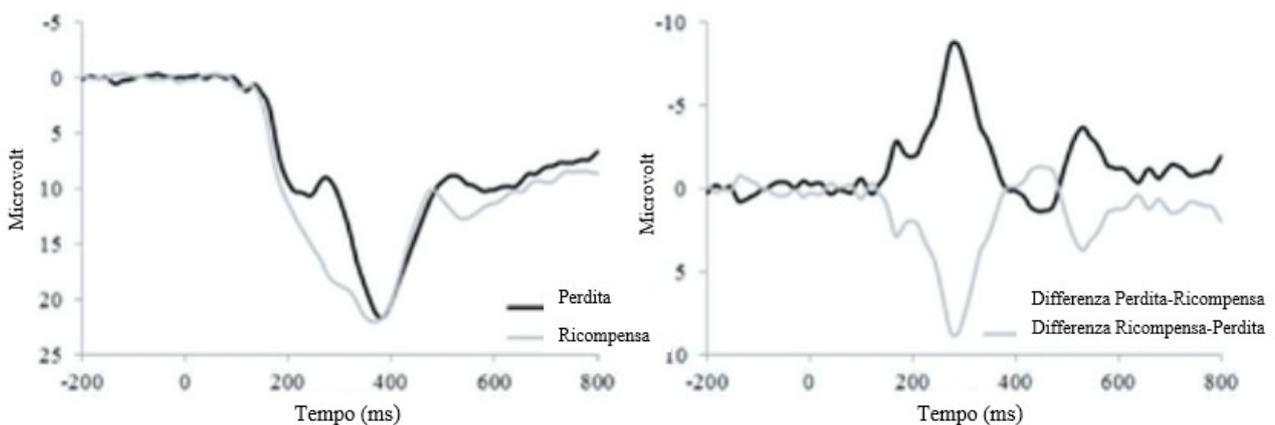
### 1.3.3 Studi di psicofisiologia

Tre strumenti psicofisiologici ampiamente utilizzati per studiare le disfunzioni del Sistema di valenza positiva sono l'elettroencefalografia (EEG), il riflesso di *startle* e l'attività elettrodermica (EDA).

L'EEG è una tecnica elettrofisiologica finalizzata alla registrazione dell'attività elettrica proveniente dal cervello umano e permette una valutazione del funzionamento cerebrale in pochi millisecondi, grazie alla sua ottima risoluzione temporale. Attraverso l'EEG vengono misurati i potenziali evento-relati (ERP), che rappresentano l'attività neurale di interesse, temporalmente relata a uno

stimolo specifico. Tali potenziali sono utilizzati nella pratica clinica e nella ricerca per l'analisi del funzionamento visivo, uditivo, somatosensoriale e cognitivo superiore (Britton et al., 2016). Per esempio, il potenziale evento-relato (ERP) denominato **Reward Positivity (RewP)**, è una componente che si ottiene tramite le analisi EEG, che presenta diversi vantaggi poiché poco costosa, veloce da calcolare e molto utilizzato. In particolare, la RewP ha un ruolo rilevante nello studio dell'elaborazione della ricompensa, che caratterizza la sintomatologia anedonica, e predice l'aumento dei sintomi depressivi. Il RewP è costituito da una maggior positività per gli stimoli di ricompensa rispetto agli stimoli di perdita, evidente tra 250 e 350 ms nei siti di elettrodi fronto-centrali (figura 1.5) (Hajcak, 2015).

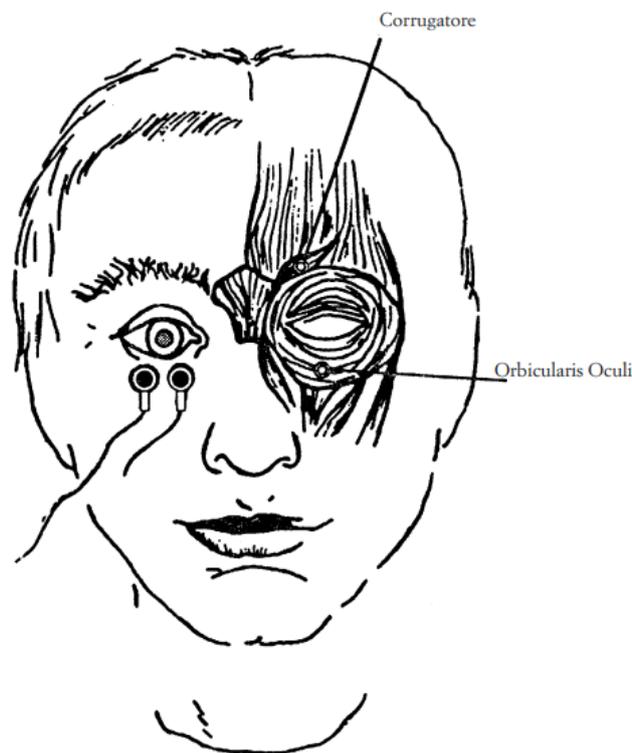
A sostegno della sua validità di costrutto, il RewP è stato associato a misure comportamentali e self-report della reattività alla ricompensa e all'attivazione neurale nelle regioni legate alla ricompensa come lo striato ventrale, regione sotto-corticale del circuito della ricompensa (Carlson et al., 2011). Inoltre, servendosi del paradigma del *doors task*, Burani e colleghi (2021) hanno osservato come l'elaborazione della ricompensa, e dunque l'ampiezza del RewP, sia minore in una condizione di stress acuto rispetto a una situazione di controllo; e come tale effetto potrebbe essere moderato dalla presenza di sintomi depressivi.



**Figura 1.5.** ERP frontocentrali suscitate dal *feedback* di ricompensa e perdita nel *doors task* (Adattato da Proudfit, 2015).

Un altro indice fisiologico di cui ci si può servire per lo studio della reattività alla ricompensa, è il **riflesso startle (SR)** che consiste nell'insieme di risposte prodotte involontariamente in seguito alla presentazione di uno stimolo sensoriale improvviso e forte, come per esempio un rumore. Negli esseri umani, la risposta di startle viene misurata registrando il riflesso di ammiccamento (*eyeblick startle*), che consiste in una rapida contrazione del muscolo *orbicularis oculi*, innervato dal nervo

facciale (figura 1.6, Landis e Hunt, 1939). La sua ampiezza può essere modulata o meno dalla presentazione concomitante di materiale con tono affettivo: se quest'ultimo è piacevole la risposta di startle sarà inibita, se invece è sgradevole il riflesso di startle sarà potenziato (Vrana et al., 1988). Studi recenti sostengono infatti l'ipotesi che la depressione emerga in parte come conseguenza di una ridotta risposta emotiva a stimoli piacevoli e gratificanti (Messerotti Benvenuti et al., 2019). Il paradigma di *affect-startle* è particolarmente utile per lo studio della reattività emotiva nella depressione (Snaith, 1993). L'utilizzo del suddetto paradigma, per esempio, ha evidenziato come gli individui con livelli elevati di depressione e anedonia mostrino una ridotta inibizione del riflesso *startle*, in seguito alla presentazione di stimoli positivi, rispetto al gruppo sano (Kaviani et al., 2004). Inoltre, ha permesso di dimostrare come il potenziamento del riflesso *startle* che si verifica negli individui sani in seguito alla presentazione di stimoli negativi sia nettamente ridotto nei soggetti che soffrono di depressione subclinica (Messerotti Benvenuti et al., 2020).



**Figura 1.6.** Illustrazione dei muscoli orbicularis oculi e corrugatore e del posizionamento degli elettrodi per la rilevazione dell'ammiccamento (Adattato da Bradley, Cuthbert e Lang, 1993).

Un ultimo indice psicofisiologico utile per lo studio dell'anedonia nella depressione è quello dell'**attività elettrodermica (EDA)**, cioè la variazione delle proprietà elettriche della pelle causata dalla secrezione di sudore. Attraverso l'applicazione di una bassa tensione costante, la variazione della conduttanza cutanea (*skin conductance*, SC) può essere misurata in modo non invasivo (Fowles et al., 1981). Gli studi di questo indice hanno messo in evidenza come la reattività elettrodermica nei

soggetti depressi sembra essere minore in risposta agli stimoli piacevoli rispetto a individui di controllo sani (Tsai et al., 2003).

## CAPITOLO 2

### L'INTERAZIONE TRA LO STRESS E I CIRCUITI DOPAMINERGICI NELL'INSORGENZA DELL'ANEDONIA

#### 2.1. Lo stress: il ruolo nella depressione e nell'anedonia

Lo stress psicologico si verifica quando un individuo percepisce che le richieste ambientali mettano alla prova o superino la sua capacità di adattamento (Cohen, Kessler e Gordon, 1995). Solide evidenze suggeriscono che lo stress giochi un ruolo significativo nell'insorgenza di condizioni psichiatriche gravi, tra cui il disturbo bipolare, disturbo post-traumatico da stress e disturbo depressivo maggiore (Davis et al., 2017). In particolare, il ruolo dello stress nello sviluppo ed esacerbazione della sintomatologia depressiva è ben stabilito (Brown e Harris, 1978). Per esempio, è stato messo in evidenza come fino all'80% degli episodi depressivi siano preceduti da eventi di vita stressanti (Hammen, 2005) e come gli eventi stressanti siano circa 2,5 volte più frequenti nel periodo che precede un episodio depressivo.

L'impatto dei fattori di stress, noti anche come *stressor*, varia a seconda della persona. La ricerca preclinica ha chiaramente dimostrato come gli effetti che gli *stressor* esercitano sugli individui a livello comportamentale e fisiologico dipendano dalle loro caratteristiche. Tra di esse sono di particolare rilevanza la percezione di controllo che l'individuo ha sugli eventi stressanti, le esperienze precoci dell'individuo (ambienti di sviluppo avversi), il suo corredo genetico (Cabib e Puglisi-Allegra, 2012), ed eventuali distorsioni cognitive preesistenti, tra cui l'elaborazione disfunzionale di stimoli positivi e negativi (Rygula et al., 2013). In particolare, la capacità esercitare controllo su una situazione stressante ha profondi effetti sui processi biologici e comportamentali degli individui. Infatti, gravi fattori di stress, soprattutto quelli percepiti dall'individuo come incontrollabili e ineluttabili, giocano un ruolo eziologico importante nella depressione (Brown e Harris, 1978). Nel tempo, con l'aumento della frequenza degli episodi depressivi, l'influenza dello stress sulla depressione tende a diminuire. Si può ipotizzare che ciò dipenda da processi di "sensibilizzazione", in base a una teoria elaborata da Post (1992), secondo cui i cambiamenti neurobiologici, provocati dall'influenza dello stress sull'insorgenza di un episodio depressivo, potrebbero "sensibilizzare" gli individui, aumentando la vulnerabilità agli episodi futuri e dunque rendendo il legame tra evento stressante e verificarsi di episodi depressivi meno evidente. Infine, studi retrospettivi (Gladstone et

al., 1999) e prospettici (Widom et al., 2007) indicano che affrontare avversità precoci (e.g., abuso fisico, abbandono) aumenti la frequenza e l'insorgenza di depressione e di anedonia (Lumley e Harkness, 2007).

Nonostante sia dunque possibile affermare l'esistenza di una solida associazione tra stress e depressione, i meccanismi precisi che li collegano sono poco conosciuti. Svariate linee di prove tra loro indipendenti inducono a pensare che l'anedonia possa rappresentare un collegamento promettente tra stress e depressione. Alcuni studi preclinici basati su modelli animali, per esempio, mostrano come l'esposizione a fattori di stress incontrollabili e imprevedibili possa indurre un comportamento simile alla depressione, in particolare "anedonico" (Anisman e Matheson, 2005). In secondo luogo, il tratto di personalità del "*locus of control*", cioè la tendenza ad attribuire conseguenze ed eventi a sé stessi o a fattori esterni, influenza la reattività a fattori di stress e rinforzi. In particolare, un *locus of control* esterno (inteso come tendenza ad attribuire gli eventi a fattori come la fortuna, altre persone o forze incontrollabili) è stato associato a una ridotta anticipazione che un comportamento specifico porterà a una ricompensa (e.g., Rotter, 1966). Infine, gli individui che soffrono di depressione melanconica (un sottotipo di depressione caratterizzato da anedonia marcata) riportano livelli più alti di gravità percepita di fattori di stress quotidiani, rispetto agli individui di controllo e agli individui con depressione non melanconica (Willner, Wilkes, e Orwin, 1990). Lungo simili linee, individui con anedonia sociale riportano uno stress percepito più elevato rispetto ai partecipanti di controllo, nonostante un'esposizione comparabile ai fattori di stress della vita (Horan et al., 2007). Questo insieme di dati induce a riflettere sul ruolo dell'anedonia nella consolidata relazione tra l'esposizione a fattori di stress e lo sviluppo della depressione.

## **2.2. Effetti dello stress sui circuiti dopaminergici**

Come affermato in precedenza, un'ampia mole di ricerche ha rilevato che lo stress è un solido predittore di insorgenza, mantenimento e gravità del DDM (Grant et al., 2004). Alla luce di queste conoscenze, risulta rilevante districare l'associazione tra fattori di rischio come lo stress e la ridotta reattività alla ricompensa o anedonia, per indagare come l'interazione di questi processi potrebbe conferire la maggiore vulnerabilità al DDM. In particolare, tale associazione può essere approfondita prendendo in considerazione tre modelli eziologici, distinti, ma correlati, che esaminano i possibili ruoli assunti dallo stress in relazione alla disfunzione del circuito dopaminergico della ricompensa e al DDM (figura 2.1, Auerbach, Admon e Pizzagalli, 2014).

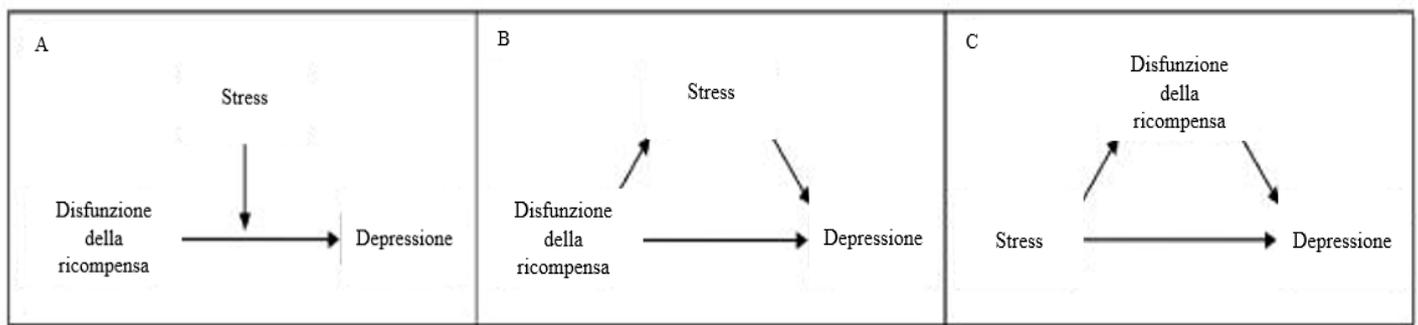
Secondo la **prospettiva di generazione dello stress**, è plausibile che la disfunzione premorbosa legata alla ricompensa generi stress, in particolare stress interpersonale, che determina l'incidenza dei sintomi depressivi. Questo modello eziologico parte dall'assunto che un individuo

possieda certe caratteristiche o comportamenti che determinano il verificarsi di *stressor* interpersonali dipendenti, cioè *stressor* in cui un individuo è almeno in parte responsabile del verificarsi. La ricerca attuale è riuscita a dimostrare come la prospettiva di generazione dello stress permetta di predire l'incidenza della depressione in bambini e adolescenti (Rudolph, 2008), uomini adulti (Cui e Vaillant, 1997) e donne adulte (Hammen, Shih e Brennan, 2004). Tuttavia, non sono ancora state raggiunte prove convincenti che identifichino il legame diretto tra disfunzione della ricompensa e generazione di stress, come potenziale via eziologica del DDM. Nonostante ciò, si può supporre, poiché le tendenze di approccio e di evitamento sono profondamente danneggiate dalle disfunzioni della ricompensa, tali deficit potrebbero determinare *stressor* interpersonali o relazionali, che se accumulati possono causare l'incidenza del DDM (Auerbach, Admon e Pizzagalli, 2014). Recenti studi di neuroimmagine forniscono informazioni per delineare la relazione tra disfunzioni del circuito dopaminergico della ricompensa e generazione di stress. Per esempio, uno studio condotto da Guyer e colleghi (2012) su adolescenti sani, di età compresa tra i nove e diciassette anni, ha riportato una maggiore attività del caudato e del putamen in seguito alla presentazione di *feedback* di accettazione e dunque maggiori risposte striatali in risposta ad emozioni positive. Futuri studi di neuroimaging potrebbero campionare individui che presentano una risposta a stimoli di accettazione (positivi) attenuata o un'ipoattivazione nello striato, poiché ciò potrebbe indicare un deficit preesistente della ricompensa e dunque confermare l'ipotesi alla base del presente modello eziologico.

Il **modello diatesi-stress** nasce invece dell'ipotesi che l'interazione tra stress e disfunzione premorbossa della ricompensa possa contribuire all'insorgenza della depressione. Tale prospettiva si basa su un modello di titolazione per lo studio del DDM, secondo cui l'interazione tra la grandezza relativa dello stress e una vulnerabilità premorbossa determinino la probabilità di incidenza del DDM. Per esempio, secondo la teoria cognitiva della disperazione di Abramson e colleghi (1989) gli individui che possiedono stili inferenziali interni, stabili e globali, e dunque meno negativi, richiedono eventi di vita più stressanti perché essi possano incidere sulla vulnerabilità alla depressione. In questo senso, risultano interessanti gli studi condotti su gemelli monozigoti, poiché è stato messo in evidenza come, nonostante il rischio genetico condiviso, l'incidenza di *stressor* aumenta significativamente la suscettibilità al DDM (Kendler e Halberstadt, 2013). Tali studi indicano che la vulnerabilità al DDM potrebbe originarsi a causa dell'impatto congiunto dello stress e dei fattori genetici. Il ruolo della ricompensa in questa relazione è stato approfondito per esempio da Bogdan e colleghi (2011), che hanno osservato come i portatori sani di una variante genetica del recettore dell'ormone di rilascio della corticotropina di tipo 1 (CRHR1), avente un ruolo chiave nella regolazione dello stress dell'asse HPA e precedentemente associata a maggiore rischio di DDM, presentassero maggiori difficoltà nell'apprendere segnali gratificanti in una condizione di stress acuto. Dunque, queste evidenze

suggeriscono come le predisposizioni genetiche alla base della disfunzione della ricompensa e della risposta allo stress potrebbero aumentare la vulnerabilità alla depressione durante i periodi di esposizione a fattori stressanti.

Infine, il **modello di mediazione della ricompensa**, che rispetto ai modelli di reattività allo stress ha fornito i risultati più coerenti tra animali, adolescenti e adulti, suggerisce che lo stress acuto e cronico contribuiscono a deficit di ricompensa, in particolare della segnalazione dopaminergica all'interno del circuito cerebrale della ricompensa, che a loro volta potenziano i sintomi depressivi e/o aumentano il rischio di depressione (Auerbach, Admon e Pizzagalli, 2014). Tale modello risulta almeno parzialmente sovrapponibile al **modello integrato di depressione, stress e anedonia** elaborato da Pizzagalli (2014), che suggerisce come i comportamenti anedonici indotti dallo stress possano essere causati da disfunzioni del sistema dopaminergico mesolimbico e rafforzare a sua volta la relazione tra stress e depressione. L'influenza negativa dello stress sui processi di ricompensa è stata ampiamente approfondita dalla ricerca condotta sugli animali. Per esempio, è stato dimostrato come gli animali cronicamente stressati presentino ridotti comportamenti volti ad ottenere ricompense, un ridotto rilascio di DA nel nucleus accumbens in risposta al cibo appetibile e un ridotto legame del trasportatore di DA nel nucleus accumbens (fenomeno potenzialmente dovuto a una ridotta segnalazione di DA) (Katz, Roth e Carrol, 1981; Di Chiara e Tanda, 1997). La sottoregolazione indotta dallo stress del rilascio dopaminergico da parte del nucleus accumbens è stata associata con i fallimenti di coping e mantenimento di comportamenti simili alla depressione (Mangiavacchi et al., 2001). Il pretrattamento di agonisti dopaminergici permette di prevenire i deficit di elaborazione della ricompensa indotti dallo stress (Ansiman e Sklar, 1979), mentre i farmaci antidepressivi migliorano la reattività alla ricompensa (Bekris et al., 2005; Burkhouse et al., 2018). Questi risultati preclinici sono interessanti considerati gli studi di neuroimaging condotti sugli esseri umani che evidenziano una deficitaria attivazione del nucleus accumbens in risposta alle ricompense, sia negli adulti con DDM (Pizzagalli et al., 2009), sia negli adolescenti, che vivono una fase della vita caratterizzata da maggiore incidenza di *stressor* interpersonali (Forbes et al., 2010). Ulteriori evidenze derivanti da studi condotti su animali hanno dimostrato l'impatto negativo dello stress sui circuiti di ricompensa durante i periodi sensibili per lo sviluppo. Infatti, è emerso come l'incidenza di *stressor* all'inizio dello sviluppo induca disfunzioni a lungo termine delle vie mesolimbiche dopaminergiche che contribuiscono alla messa in atto di comportamenti depressivi, quali: ridotta motivazione a ottenere ricompense, ridotta motivazione sociale, deficit nell'apprendimento e deficit di espressione del condizionamento pavloviano (Ansiman e Matheson, 2005). Di conseguenza, tali studi preclinici hanno dimostrato che l'incidenza di eventi stressanti durante periodi di sviluppo sensibili può compromettere notevolmente l'elaborazione della ricompensa e aumentare la suscettibilità al DDM.



**Figura 2.1** Analisi della relazione tra stress, disfunzione della ricompensa e depressione attraverso tre modelli eziologici: prospettiva di generazione dello stress (A), modello diatesi-stress (B), modello di mediazione della ricompensa (C) (Adattato da Auerbach, Admon e Pizzagalli, 2014).

Per approfondire ulteriormente la relazione tra depressione, stress e anedonia negli esseri umani, potrebbe essere rilevante differenziare l'effetto di fattori di stress acuti, ossia eventi di vita stressanti episodici e intensi, e fattori di stress cronici, intesi come condizioni continue di stress (Hammen et al., 2009), attraverso studi comportamentali, neurobiologici e psicofisiologici.

### 2.2.1. Il ruolo dello stress acuto

Diverse prove empiriche suggeriscono che gli *stressor* acuti possano provocare un deficit nella reattività alla ricompensa e di provare piacere negli esseri umani.

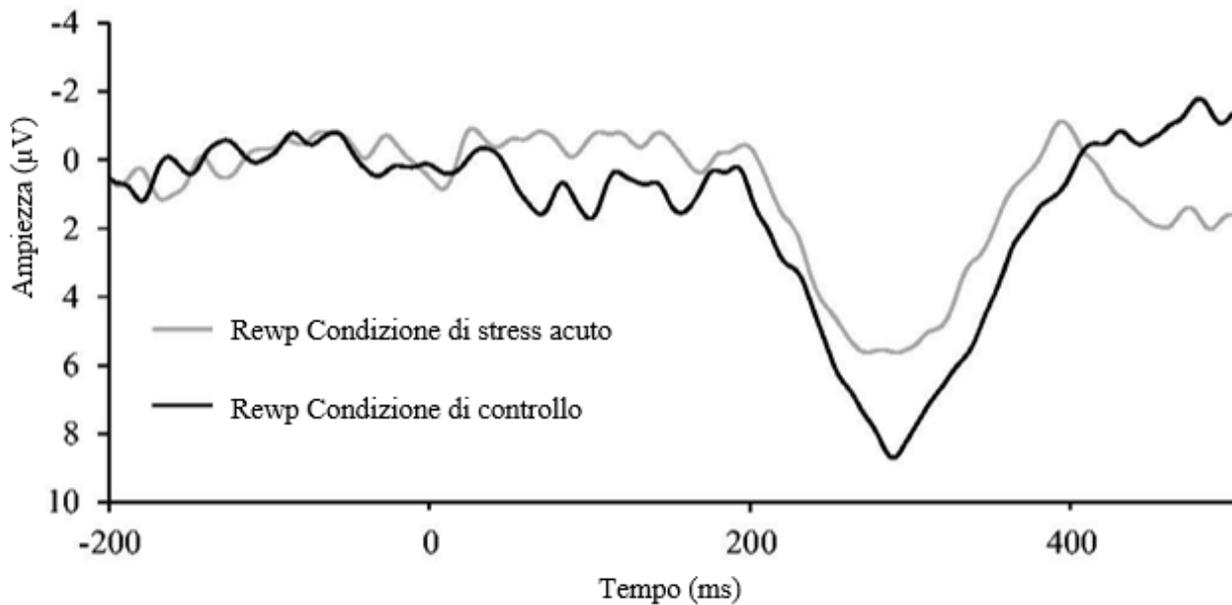
**Studi comportamentali.** Berenbaum e Connelly (1993), per esempio, hanno condotto due esperimenti finalizzati ad esaminare l'effetto dello stress acuto sulla capacità edonica autoriferita. Nel primo studio, i cadetti di un corpo militare americano (*Army Reserve Officer Training Corps*) hanno riportato di aver esperito un piacere minore nel guardare filmati divertenti dopo aver partecipato a un fine settimana di esercitazioni sul campo (*stressor* acuto), rispetto a un giorno di controllo. I risultati ottenuti sono stati confermati da un secondo studio condotto su un campione di studenti universitari, che hanno riferito minore piacere esperito nello svolgere le loro attività quotidiane durante la settimana degli esami finali (*stressor* acuto), rispetto a una valutazione iniziale di controllo. In entrambi gli studi, è interessante notare come l'effetto deleterio del fattore di stress acuto fosse maggiore nei partecipanti con una storia familiare di depressione, suggerendo che i deficit della capacità edonica indotti dallo stress possano essere maggiori nei soggetti con maggiore vulnerabilità alla depressione.

**Studi neurobiologici.** A livello neurobiologico, attraverso vari studi fMRI è stato messo in evidenza come l'esperienza di stress acuto determini una riduzione dell'attività neurale in regioni del cervello coinvolte nell'elaborazione ricompensa. Per esempio, Lincoln e colleghi (2019) hanno

analizzato l'attivazione neurale associata all'elaborazione della ricompensa dopo l'esposizione a un fattore di stress in adolescenti sani, attraverso la somministrazione di un compito di indovinelli che prevedeva una ricompensa monetaria. È emerso dai risultati del suddetto studio che l'attivazione neurale dovuta alla ricompensa, in particolare nella regione cerebrale dello striato, è stata attenuata nella condizione di stress acuto rispetto alla condizione di assenza di stress. Un ulteriore prova a sostegno di tali risultati è lo studio di Kumar e colleghi (2014) che, attraverso un compito di ricompensa monetaria somministrato in condizioni di stress e di assenza di stress, hanno osservato nei partecipanti risultati simili: una ridotta attività neurale nel putamen sinistro (parte dello striato dorsale) a seguito della presentazione di ricompense durante la condizione di stress, rispetto alla condizione di assenza di stress (Kumar et al., 2014).

**Studi psicofisiologici.** Il funzionamento del circuito di ricompensa ed eventuali deficit causati dall'esposizione a *stressor* acuti, possono essere misurati attraverso i potenziali evento-relati (ERP), ad esempio il RewP. La ricerca ha recentemente dimostrato come l'interazione tra il calo del RewP e un maggior numero di eventi di vita stressanti permetta di predire l'aumento dei sintomi depressivi.

Burani e colleghi (2021), servendosi del RewP come indice psicofisiologico che riflette la reattività alla ricompensa, hanno analizzato l'impatto dello stress acuto sulla sensibilità alla ricompensa, sottoponendo degli studenti universitari a un compito di ricompensa monetaria (*doors task*, si veda Capitolo 1), in cui le ricompense non erano egualmente probabili. Durante svolgimento del *doors task* i partecipanti venivano sottoposti sia a condizione neutrale di controllo, in cui si chiedeva loro di immergere la mano in acqua a temperatura ambiente; sia a una condizione di stress fisico acuto, in cui l'acqua era invece fredda (13°). I risultati emersi hanno rivelato che l'ampiezza del RewP era minore nella condizione di stress acuto rispetto a quella di controllo (figura 2.2) e che tale effetto era apparentemente moderato dalla presenza di sintomi depressivi autoriferiti. Infatti, alla luce dei risultati dello studio, si può ipotizzare che gli effetti del fattore di stress acuto siano stati maggiori negli individui con bassi sintomi depressivi, rispetto a quelli con maggiori sintomi depressivi, perché questi ultimi presentavano un RewP già attenuato ancor prima dell'esposizione al fattore di stress acuto (Bress e Hajcak, 2013).



**Figura 2.2.** La forma d'onda della differenza di guadagno meno perdita nella condizione di stress acuto e nella condizione di controllo (Adattato da Burani et. al, 2021).

Inoltre, recenti risultati ottenuti da studi fMRI hanno dimostrato come l'esposizione precoce ad eventi stressanti abbia un impatto negativo sullo sviluppo delle regioni cerebrali coinvolte nell'elaborazione della ricompensa (e.g. striato ventrale e dorsale); e quindi determini un maggior rischio di sviluppare la depressione per gli individui con elevato stress cronico (Pechtel e Pizzagalli, 2011). Di conseguenza, una precoce esposizione a *stressor* cronici potrebbe influenzare le risposte alla ricompensa. Tale fenomeno rappresenta dunque un fattore rilevante da prendere in considerazione per lo studio dei correlati neurobiologici della reattività allo stress e lo sviluppo della depressione (Burani et al, 2021).

Nel 2020 anche Zhang e colleghi si sono serviti della componente RewP per indagare gli effetti dell'aspettativa di ricompensa sull'elaborazione della ricompensa e le risposte neurali associate in condizioni di stress. L'apprendimento della ricompensa basato sui *feedback* coinvolge diversi processi cognitivi, come la stima della probabilità di ottenere determinati risultati (basata sull'esperienza precedente) e la modifica delle aspettative tra i risultati attesi e quelli effettivi. La discrepanza tra i risultati attesi e quelli effettivi è nota come errore di previsione. In particolare, risultati positivi e negativi inattesi, classificabili come errori di previsione, determinano rispettivamente aumento e diminuzione della dopamina (Tobler, Dickinson, e Schultz, 2003). Tali informazioni di *feedback* elicitano il cosiddetto "segnale di errore di previsione", il quale sembra influire sull'apprendimento di rinforzo e il comportamento futuro (Novak e Foti, 2015). Pertanto, il presente studio, servendosi della componente di RewP, si è proposto di analizzare l'effetto dello stress acuto sull'aspettativa di ricompensa. I partecipanti coinvolti sono stati sottoposti a un compito di

apprendimento probabilistico di associazioni stimolo-risposta per cui avrebbero ottenuto maggiori ricompense nel caso di risposte corrette e nessuna ricompensa nel caso di risposte errate. Ogni partecipante completava il compito di apprendimento probabilistico in condizioni di controllo e in condizioni di stress acuto. Tale condizione veniva indotta tramite il paradigma di minaccia di shock elettrico, somministrato attraverso elettrodi posti sul dorso della mano destra dei partecipanti. Inoltre, i fattori di incontrollabilità e imprevedibilità sono stati sfruttati per intensificare l'effetto della condizione di stress acuto. A tal fine, ai partecipanti veniva comunicato che gli shock sarebbero stati tre o quattro, somministrati in modo casuale e indipendente dalla loro performance; in realtà, ognuno dei partecipanti riceveva solo due shock che venivano presentati sempre nelle stesse fasi di svolgimento del compito. I risultati emersi, come dimostrato da precedenti studi ERP (Holroyd e Krigolson, 2007; Holroyd et al., 2009), hanno evidenziato come il *feedback* inaspettato suscitasse un RewP più ampio rispetto al *feedback* previsto, coerentemente con la teoria dell'apprendimento per rinforzo, che sostiene come violazioni più grandi dall'aspettativa suscitino errori di previsione della ricompensa maggiori, misurati attraverso l'indice di RewP (Holroyd e Coles, 2002). Inoltre, a conferma delle ipotesi fatte, tale effetto dell'aspettativa sul RewP è stato ridotto nelle condizioni di stress rispetto a quelle di controllo. I risultati ottenuti sono coerenti con le evidenze ottenute da vari studi di neuroimaging, che dimostrano come lo stress influenzi il processo decisionale e la successiva elaborazione del *feedback*; in quanto determina una minore attività nella mPFC e in particolare nell'ACC, la cui disfunzione può causare comportamenti anormali legati alla ricompensa, depressione e la sintomatologia anedonica (Pizzagalli, Jahn, e O'Shea, 2005). In conclusione, il presente studio dimostra l'effetto dello stress acuto sull'elaborazione degli errori di previsione della ricompensa, fornendo una spiegazione a vari comportamenti di apprendimento della ricompensa alterati associati a disturbi legati allo stress.

### **2.2.2. Il ruolo dello stress cronico**

I fattori di stress cronici sono riconducibili a prognosi peggiore, ricadute più frequenti (Lethbridge e Allen, 2008), deterioramento dei sintomi dopo la terapia (Hawley et al., 2007), resistenza al trattamento (Amital et al., 2008), e maggiore sintomatologia depressiva sia nei campioni di persone con depressione sia nelle persone in remissione da depressione (Leskela et al., 2006). Nonostante ciò, la maggior parte degli studi sono centrati nella ricerca dell'effetto dello stress acuto sulla depressione, mentre è stata rivolta minore attenzione agli effetti dello stress cronico. Esaminare gli eventi episodici aventi un inizio e una fine relativamente discreti descrive solo parte dell'associazione tra stress e depressione, poiché le esperienze di vita quotidiana per molti includono circostanze ambientali negative continue o *stressor* cronici. Esempi di tali circostanze negative

stressanti possono essere condizioni di lavoro scadenti, difficoltà finanziarie, relazioni intime assenti, intermittenti o insoddisfacenti, problemi di salute, e altri oneri cronici (Hammen et al., 2009).

**Studi comportamentali.** Gli scienziati interessati a modelli animali di depressione, a partire dalle evidenze che dimostrano il ruolo degli *stressor* cronici nella vulnerabilità alla depressione, hanno cominciato a studiare le conseguenze dell'esposizione prolungata a fattori di stress. Per esempio, lo stress sociale cronico è una condizione di stress tipicamente indotta nei ratti studiati in laboratorio attraverso l'isolamento sociale cronico o attraverso il paradigma residente-intruso o "*resident-intruder*", basato sul fatto che un ratto maschio adulto ("residente") stabilirà un territorio quando gli viene dato sufficiente spazio vitale, e che i ratti in posizione difensiva ("intruso") esperiranno una sensazione di "sconfitta sociale" rispetto a tale territorialità (Koolhaas et al., 2013). È stato osservato come tale fattore di stress induca nei ratti comportamenti anedonici (come minore preferenza per la soluzione di saccarosio) e deficit motivazionali (come calo del comportamento esplorativo; Grippo et al., 2007). La sconfitta sociale, seguita da isolamento, ha ridotto nei ratti il comportamento anticipatorio fino a tre mesi dopo la sconfitta. Tuttavia, a seguito della sconfitta sociale, un raggruppamento degli stessi ratti con altri (Von Frijtag et al., 2000) e un trattamento antidepressivo (Rygula et al., 2008), hanno eliminato i deficit di reattività alla ricompensa anticipata. Allo stesso modo, tre mesi di addestramento comportamentale hanno ripristinato le risposte anticipatorie a una ricompensa di saccarosio nei ratti che erano stati sottoposti a condizioni di sconfitta sociale e a isolamento (Van der Harst et al., 2005).

**Studi neurobiologici.** Per quanto riguarda le conseguenze neurobiologiche dell'esposizione a *stressor* cronici, le tre anomalie di maggiore rilevanza in ambito neurobiologico sono le seguenti: sottoregolazione delle vie mesolimbiche dopaminergiche, ridotti livelli del trasportatore di DA (o DAT), e sensibilizzazione delle risposte mesocorticali dopaminergiche a nuovi fattori di stress (Pizzagalli, 2014). In primo luogo, diversi studi dimostrano come gli *stressor* cronici apportino profondi cambiamenti sulla concentrazione dopaminergica nelle vie mesolimbiche (Cabib e Puglisi-Allegra, 2012). Tale deficit è stato strettamente correlato al mantenimento di comportamenti simili alla depressione, i quali, tuttavia, possono essere migliorati dal trattamento antidepressivo (Mangiavacchi et al., 2001). In secondo luogo, vari lavori hanno osservato come l'esposizione a *stressor* cronici determini una deplezione dei livelli di DAT, proteina transmembrana responsabile della ricaptazione della DA dalla fessura sinaptica e della terminazione della trasmissione dopaminergica (Varrone e Halldin, 2014), la quale rappresenta un marcatore indicativo del mancato rilascio mesolimbico di DA. La riduzione dei legami DAT è emersa in svariate ricerche precliniche (Jiao et al., 2003), come anche in studi condotti su campioni di individui affetti da DDM (Bowden et al., 1997), a sostegno dell'ipotesi che le disfunzioni dopaminergiche giochino un ruolo importante

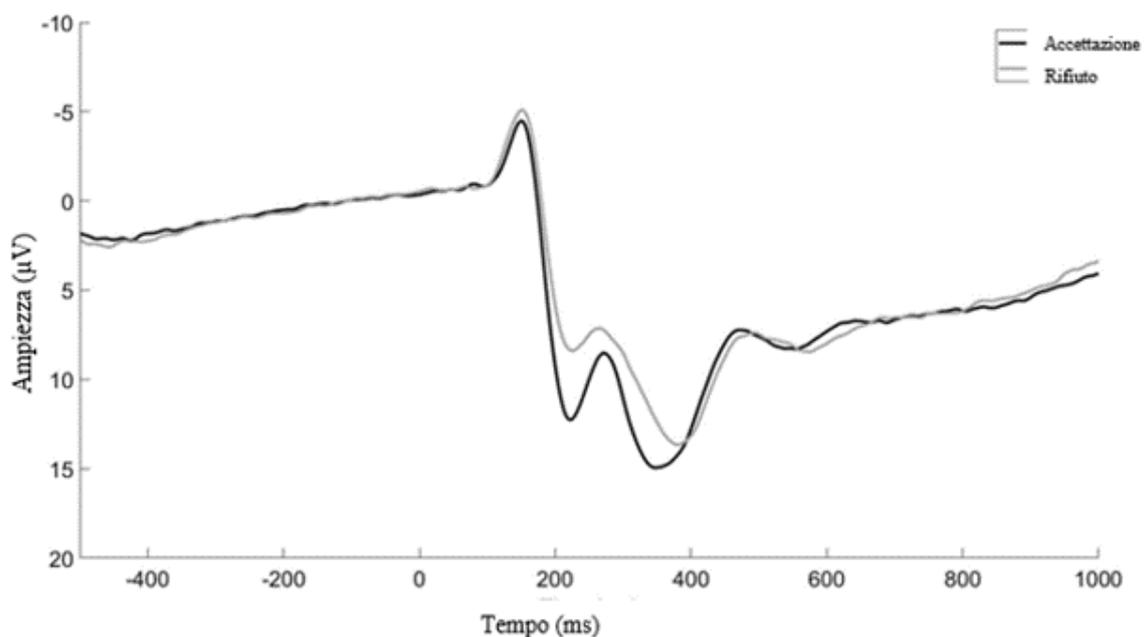
nell'eziologia della depressione. Infine, è stato dimostrato come la precedente esposizione allo stress cronico sensibilizzi la risposta mesocorticale dopaminergica ad eventuali futuri fattori di stress. Per esempio, Cuadra e colleghi (1999) hanno osservato come ratti cronicamente stressati mostrino un maggiore rilascio di DA nella mPFC in risposta a un successivo fattore di stress. Inoltre, poiché si ipotizza che i neuroni dopaminergici mesocorticali inibiscano le risposte terminali di DA nel nucleus accumbens (King et al., 1997), la sensibilizzazione allo stress dei neuroni dopaminergici mesocorticali potrebbe contribuire al mantenimento dell'anedonia.

**Studi psicofisiologici.** Come è stato accennato per lo stress acuto, anche gli effetti deleteri dello stress cronico sull'elaborazione della ricompensa nella depressione possono essere studiati attraverso la componente di RewP.

Dal momento che una ridotta reattività neurale alla ricompensa, associata sia alla depressione sia allo stress, potrebbe riflettere una predisposizione alla depressione (Kujawa e Burkhouse, 2017) e che l'esposizione allo stress cronico è un fattore di rischio consolidato per la depressione (Kendler et al., 1999), è ragionevole supporre che la manifestazione di sintomi depressivi negli individui con minore RewP possa dipendere dalla loro esposizione allo stress cronico (Meehl, 1975). Sulla base di questi assunti, uno studio condotto da Goldstein e colleghi (2020), si propone di indagare se gli eventi di vita stressanti, i quali moderano l'effetto del RewP nella tarda infanzia, permettano di predire l'insorgenza di sintomi depressivi nella prima adolescenza. Nel presente studio un campione di bambini di età media di nove anni ha completato una misura autoriferita di sintomi depressivi. In seguito, i partecipanti sono stati sottoposti ad un compito di ricompensa monetaria mentre veniva registrato l'EEG. A distanza di tre anni, i ricercatori hanno condotto una valutazione di follow-up dove sono stati misurati eventuali eventi di vita stressanti vissuti dai bambini nell'anno precedente ai follow up e nuovamente i loro sintomi depressivi. Dai risultati della ricerca è emerso come l'effetto modulatore dello stress cronico sulla componente di RewP fosse predittivo dei sintomi depressivi a distanza di tre anni. Infatti, un RewP ridotto ha permesso di predire i sintomi depressivi più elevati al follow-up nei bambini che hanno riportato il maggior numero di eventi di vita stressanti. Questi risultati suggeriscono come il RewP permetta di identificare una vulnerabilità alla depressione, potenzialmente attivata dallo stress.

Oltre ai compiti di ricompensa monetaria, che hanno dimostrato come le alterazioni della reattività alla ricompensa provocate dalla presenza di stress cronico siano associate allo sviluppo di sintomi depressivi, anche una ridotta reattività alla ricompensa sociale può essere un forte e coerente predittore di tali sintomi (Davey et al., 2008). Infatti, lo stress sociale cronico, come evidenziato in precedenza, è un forte fattore di rischio per l'incidenza e ricorrenza della depressione (Hammen, 2009), di comportamenti anedonici e deficit motivazionali (Grippe et al. 2007).

Le implicazioni di tali disfunzioni comportamentali a livello psicofisiologico sono state esplorate da Pegg e colleghi (2019), i quali hanno condotto uno studio finalizzato ad analizzare le associazioni tra l'esposizione allo stress sociale e non sociale nel corso della vita, la reattività alla ricompensa sociale misurata attraverso la componente di RewP, e i sintomi di depressione. Un campione di giovani adulti ha completato lo Stress and Adversity Inventory (STRAIN; Slavich and Shields, 2018) in modo da poter quantificare la gravità dei fattori di stress esperiti nella loro vita, suddivisi in stress sociale e non sociale; insieme con misure autoriferite dei sintomi depressivi attuali. In seguito, gli stessi individui hanno completato il compito *Island Getaway*, sviluppato per esaminare la reattività neurale alla ricompensa sociale (Kujawa et al., 2014). Il gioco prevedeva che i partecipanti interagissero con coetanei percepiti, per poi dare e ricevere un *feedback* sociale positivo o negativo sotto forma di voti, che va a determinare se i partecipanti saranno ammessi ai successivi turni del gioco. I *feedback* sociali di ricompensa o accettazione suscitavano un RewP potenziato (figura 2.3).



**Figura 2.3.** La forma d'onda ERP nella finestra temporale di 250-350 ms per la risposta media al feedback di accettazione e rifiuto corrispondente al RewP. (Adattato da Pegg et. al, 2020).

Dall'insieme dei dati raccolti, è risultato come una maggiore esposizione allo stress sociale nel corso della vita e un RewP relativamente attenuato alla ricompensa sociale fossero associati a maggiore incidenza di sintomatologia depressiva. Le evidenze ottenute da questo studio sottolineano il ruolo fondamentale del RewP nello studio delle differenze individuali dell'elaborazione della

ricompensa sociale e dell'effetto modulatore dello stress sociale su di esse, utilizzabili per ampliare la comprensione dei processi neurali coinvolti nell'incidenza della depressione.

### **2.3. Conclusioni e prospettive future: l'anedonia deriva dall'interazione tra stress e circuiti dopaminergici?**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) afferma che il 4,4% della popolazione mondiale è affetto da disturbi depressivi. Le stime riguardanti l'incidenza dei disturbi depressivi sono incrementate del 18,4% tra il 2005 e il 2015 e continuano a crescere, in particolare in relazione all'attuale pandemia di COVID-19. Nonostante la rilevanza del disturbo e la causa di onere che rappresenta per la società, al giorno d'oggi la sua eziologia è solo parzialmente compresa. Ai fini di limitare l'impatto del disturbo e potenzialmente di prevenirne l'incidenza, è di primaria importanza individuare i fattori di rischio per la depressione. Il sintomo dell'anedonia, inteso come perdita di piacere e interesse verso attività in passato ritenute piacevoli o gratificanti, è stato preso in considerazione in questi termini, poiché rappresenta non solo una caratteristica clinica della depressione, ma anche un predittore della sua insorgenza, del suo mantenimento e del suo peggioramento. L'anedonia è associata a un ridotto funzionamento del circuito della ricompensa che può essere misurato tramite il *reward positivity* (RewP), un potenziale evento-relato ottenuto tramite elettroencefalografia, componente ampiamente utilizzata in ambito psicofisiologico perché poco costosa, veloce da calcolare e molto diffusa.

Data la potenziale utilità di sfruttare l'attivazione del sistema di ricompensa per studiare l'eziologia dei disturbi depressivi; è importante considerare i moderatori che possono influenzare questa relazione. Lo stress psicologico, inteso come condizione che si verifica quando un individuo percepisce che le richieste ambientali mettano alla prova o superino la sua capacità di adattamento, è un noto fattore di rischio per il disturbo depressivo maggiore. Per esempio, è stato messo in evidenza come fino all'80% degli episodi depressivi siano preceduti da eventi di vita stressanti (Hammen, 2005) e come gli eventi *stressanti* siano circa 2,5 volte più frequenti nel periodo che precede un episodio depressivo. L'impiego della RewP ha dimostrato come lo stress abbia un ruolo moderatore dell'effetto dei deficit del circuito della ricompensa sull'incidenza della sintomatologia depressiva, in particolare dell'anedonia. Sembra infatti che una ridotta RewP e un maggior numero di fattori di stress sia acuti (intesi come eventi di vita stressanti episodici e intensi), sia cronici (intesi come condizioni continue di *stress*), permetta di predire l'aumento dei sintomi depressivi. Burani e colleghi (2021), per esempio, servendosi del paradigma di ricompensa monetaria semplice noto come *doors task*, hanno osservato come l'elaborazione della ricompensa, e dunque l'ampiezza del RewP, sia minore in una condizione di *stress* acuto rispetto a una situazione di controllo; e come tale effetto

potrebbe essere moderato dalla presenza di sintomi depressivi autoriferiti. Inoltre, è stato dimostrato da Goldstein e colleghi (2020), attraverso uno studio longitudinale, come l'effetto modulatore dello stress cronico sulla componente di RewP fosse predittivo dei sintomi depressivi a distanza di tre anni in bambini di età media di nove anni.

Dunque, alla luce della letteratura analizzata, è ragionevole ipotizzare che la depressione e l'anedonia siano condizioni patologiche derivanti da interazioni disfunzionali tra lo *stress* e il circuito dopaminergico della ricompensa. In particolare, si suppone che lo *stress* induca l'anedonia, causando disfunzioni del circuito della ricompensa, associato alla motivazione all'incentivo e all'apprendimento del rinforzo. Per di più, l'anedonia indotta dallo *stress* può rafforzare la relazione tra lo *stress* e la depressione, fungendo non soltanto da sintomo della manifestazione clinica del disturbo, ma anche da fattore di rischio.

I maggiori limiti della suddetta teoria sono riconducibili dalla scarsa mole di ricerche condotte per indagare e approfondire la relazione tra stress, circuito dopaminergico e DDM. In primo luogo, la maggior parte degli studi di neuroimaging, eccetto alcuni, si sono dedicati allo studio dell'attivazione neurale di individui sintomatici durante un episodio depressivo. Sarebbe dunque interessante approfondire lo studio di campioni a rischio, anticipando l'incidenza del primo episodio, per esempio studiando individui ad elevato rischio genetico di sviluppare DDM; in modo da poter verificare se le alterazioni dello striato o dei livelli di DAT osservate negli individui durante un MDE siano una conseguenza o una causa del DDM. In secondo luogo, seppur sia individuabile l'effetto di *stressor* cronici e acuti sull'elaborazione della ricompensa, è innegabile come questi abbiano effetti di lunga durata anche su altri processi, come una maggiore sensibilità percettiva a stimoli che possono rappresentare una minaccia (Pechtel e Pizzagalli 2011), di cui è necessario tener conto. Lungo linee simili, nonostante sia evidente il legame tra la depressione e le disfunzioni delle vie dopaminergiche, anche altre regioni risultano essere coinvolte nell'elaborazione e regolazione delle emozioni; è dunque necessario considerare il loro ruolo nel determinare la maggiore reattività allo *stress* degli individui che soffrono di DDM. Le aree cerebrali di particolare rilevanza in questo senso sono la mPFC e l'ippocampo, che permettono un controllo inibitorio delle risposte allo *stress*; e l'amigdala, implicata invece nel potenziamento delle risposte allo *stress* (Diorio et al., 1993). In terzo luogo, potrebbe essere rilevante approfondire l'incidenza di altri moderatori sulla complessa relazione tra stress, alterazioni del circuito dopaminergico e lo sviluppo della sintomatologia depressiva. Burani e colleghi (2019), per esempio, hanno investigato come la qualità del sonno interagisca con eventi di vita stressanti e l'elaborazione della ricompensa, misurata attraverso la RewP, nel predire l'aumento longitudinale dei sintomi depressivi a un anno di distanza in un campione di adolescenti. Da un'interazione a due vie è emerso che una minore RewP, e cioè una minore elaborazione della

ricompensa, permetteva di predire un aumento dei sintomi depressivi in presenza di livelli elevati di stress, ma non di livelli medi o bassi di stress; e profonde e medie alterazioni della qualità del sonno, ma non minori alterazioni della qualità del sonno. Mentre un'interazione a tre vie ha confermato che una ridotta RewP permetteva di predire un incremento dei sintomi depressivi in presenza di livelli elevati di stress e problemi di sonno, ma non a livelli medi o bassi di stress e problemi di sonno. Dunque, dallo studio risulta come una ridotta RewP determini negli adolescenti un maggior rischio di sviluppare sintomi depressivi sia in caso di esposizione ad eventi di vita stressanti, sia in caso di problemi di sonno; e come tale rischio sia maggiore in casi di compresenza di entrambi i fattori. Infine, come è stato ampiamente affermato, la ricerca recente ha rivalutato il sintomo dell'anedonia come complesso costrutto multidimensionale, caratterizzato dalla compromissione di diverse fasi di elaborazione della ricompensa (Admon e Pizzagalli, 2011); di conseguenza, un'analisi approfondita delle diverse manifestazioni di tale sintomo potrebbe arricchire la comprensione dell'eziologia dei disturbi depressivi.

In conclusione, è possibile affermare che il rapporto tra anedonia, disfunzioni del circuito dopaminergico e stress non sia ancora stato adeguatamente compreso: diverse domande continuano a non avere risposta e richiedono ulteriori approfondimenti. Nonostante esistano ad oggi diverse prove a sostegno della suddetta relazione, gli attuali limiti nella ricerca sugli esseri umani in questo ambito sono evidenza di quanto sia ancora lunga la strada per chiarire appieno l'eziologia dei disturbi depressivi in tutte loro sfaccettature. Pertanto, studi futuri dovrebbero esplorare maggiormente la vulnerabilità alla depressione, soprattutto nel contesto delle avversità precoci. Per esempio, diversi studi influenti hanno associato bassi livelli di cura materna e stress cronico nei roditori a fenotipi adulti caratterizzati da forti risposte comportamentali ed endocrinologiche allo stress, minore comportamento appetitivo e maggiore vulnerabilità all'impotenza appresa indotta dallo stress. In ragione di tali prove si può ipotizzare che le alterazioni nell'espressione dei geni implicati nella regolazione dello stress rappresentino un meccanismo attraverso il quale l'ambiente conferisce una maggiore vulnerabilità al MDD. Dunque, considerare l'interazione tra diversi fattori eziologici, come tra lo *stress* e l'anedonia, su diversi livelli di analisi, potrebbe facilitare la comprensione delle caratteristiche dei disturbi mentali e potenzialmente aprire importanti strade per la loro prevenzione e trattamento.

## BIBLIOGRAFIA

- Abercrombie, E. D., Keefe, K. A., DiFrischia, D. S., e Zigmond, M. J. (1989). Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *Journal of neurochemistry*, 52(5), 1655-1658.
- Abramson, L. Y., Metalsky, G. I., e Alloy, L. B. (1989). Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological review*, 96(2), 358.
- Admon, R., e Pizzagalli, D. A. (2015). Dysfunctional reward processing in depression. *Current Opinion in Psychology*, 4, 114-118.
- Ahmed, A. T., Frye, M. A., Rush, A. J., Biernacka, J. M., Craighead, W. E., McDonald, W. M., ... e Mood Disorders Precision Medicine Consortium. (2018). Mapping depression rating scale phenotypes onto research domain criteria (RDoC) to inform biological research in mood disorders. *Journal of affective disorders*, 238, 1-7
- Al'Absi, M., Nakajima, M., Hooker, S., Wittmers, L., e Cragin, T. (2012). Exposure to acute stress is associated with attenuated sweet taste. *Psychophysiology*, 49(1), 96-103.
- Alderman, B. L., Olson, R. L., Bates, M. E., Selby, E. A., Buckman, J. F., Brush, C. J., ... e Shors, T. J. (2015). Rumination in major depressive disorder is associated with impaired neural activation during conflict monitoring. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 269.
- Alloy, L. B., Olino, T., Freed, R. D., e Nusslock, R. (2016). Role of reward sensitivity and processing in major depressive and bipolar spectrum disorders. *Behavior therapy*, 47, 600-621.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
- Amital, D., Fostick, L., Silberman, A., Beckman, M., e Spivak, B. (2008). Serious life events among resistant and non-resistant DDM patients. *Journal of affective disorders*, 110(3), 260-264.
- Anisman, H., e Matheson, K. (2005). Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neuroscience e Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 525-546.
- Auerbach, R. P., Admon, R., e Pizzagalli, D. A. (2014). Adolescent depression: stress and reward dysfunction. *Harvard review of psychiatry*, 22(3), 139.
- Balleine, B. W., Delgado, M. R., e Hikosaka, O. (2007). The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *Journal of Neuroscience*, 27(31), 8161-8165.

- Bekris, S., Antoniou, K., Daskas, S., e Papadopoulou-Daifoti, Z. (2005). Behavioural and neurochemical effects induced by chronic mild stress applied to two different rat strains. *Behavioural brain research*, 161(1), 45-59.
- Berenbaum, H., e Connelly, J. (1993). The effect of stress on hedonic capacity. *Journal of abnormal psychology*, 102(3), 474.
- Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191(3), 391-431.
- Berridge, K. C., e Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in neurosciences*, 26(9), 507-513.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., e Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current opinion in pharmacology*, 9(1), 65-73.
- Bijttebier, P., Raes, F., Vasey, M. W., e Feldman, G. C. (2012). Responses to positive affect predict mood symptoms in children under conditions of stress: A prospective study. *Journal of abnormal child psychology*, 40(3), 381-389.
- Bogdan, R., e Pizzagalli, D. A. (2006). Acute stress reduces reward responsiveness: implications for depression. *Biological psychiatry*, 60(10), 1147-1154.
- Bogdan, R., Nikolova, Y. S., e Pizzagalli, D. A. (2013). Neurogenetics of depression: a focus on reward processing and stress sensitivity. *Neurobiology of disease*, 52, 12-23.
- Bowden, C., Cheetham, S. C., Lowther, S., Katona, C. L., Crompton, M. R., e Horton, R. W. (1997). Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. *Brain research*, 769(1), 135-140.
- Bowyer, C., Brush, C. J., Threadgill, H., Harmon-Jones, E., Treadway, M., Patrick, C. J., e Hajcak, G. (2021). The effort-doors task: Examining the temporal dynamics of effort-based reward processing using ERPs. *NeuroImage*, 228, 117656.
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1993). Pictures as prepulse: Attention and emotion in startle modification. *Psychophysiology*, 30(5), 541-545.
- Bress, J. N., e Hajcak, G. (2013). Self-report and behavioral measures of reward sensitivity predict the *feedback* negativity. *Psychophysiology*, 50(7), 610-616.
- Britton, J. W., Frey, L. C., Hopp, J. L., Korb, P., Koubeissi, M. Z., Lievens, W. E., ... e St Louis, E. K. (2016). Electroencephalography (EEG): an introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants.
- Brown, G. W., e Harris, T. (1978). Social origins of depression: a reply. *Psychological medicine*, 8(4), 577-588.
- Brown, G. W., e Harris, T. O. (Eds.). (1989). Life events and illness.

- Burani, K., Gallyer, A., Ryan, J., Jordan, C., Joiner, T., e Hajcak, G. (2021). Acute stress reduces reward-related neural activity: Evidence from the reward positivity. *Stress*, 1-7.
- Burani, K., Klawohn, J., Levinson, A. R., Klein, D. N., Nelson, B. D., e Hajcak, G. (2021). Neural response to rewards, stress and sleep interact to prospectively predict depressive symptoms in adolescent girls. *Journal of Clinical Child e Adolescent Psychology*, 50(1), 131-140. (aggiungi riferimento nel testo)
- Burcusa, S. L., e Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical psychology review*, 27(8), 959-985.
- Burkhouse, K. L., Gorka, S. M., Klumpp, H., Kennedy, A. E., Karich, S., Francis, J., ... & Phan, K. L. (2018). Neural responsiveness to reward as an index of depressive symptom change following cognitive-behavioral therapy and SSRI treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, 79(4), 12587.
- Buyukdura, J. S., McClintock, S. M., e Croarkin, P. E. (2011). Psychomotor retardation in depression: biological underpinnings, measurement, and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(2), 395-409.
- Cabib, S., e Puglisi-Allegra, S. (2012). The mesoaccumbens dopamine in coping with stress. *Neuroscience e Biobehavioral Reviews*, 36(1), 79-89.
- Cabib, S., Ventura, R., e Puglisi-Allegra, S. (2002). Opposite imbalances between mesocortical and mesoaccumbens dopamine responses to stress by the same genotype depending on living conditions. *Behavioural brain research*, 129(1-2), 179-185.
- Cao, W., Fang, Z., Hou, G., Han, M., Xu, X., Dong, J., e Zheng, J. (2020). The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry research*, 287, 112934.
- Carlson, J. M., Foti, D., Mujica-Parodi, L. R., Harmon-Jones, E., e Hajcak, G. (2011). Ventral striatal and medial prefrontal BOLD activation is correlated with reward-related electrocortical activity: A combined ERP and fMRI study. *Neuroimage*, 57(4), 1608–1616.
- Carroll, B. J., Feinberg, M., Greden, J. F., Tarika, J., Albala, A. A., Haskett, R. F., ... e Young, E. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of general psychiatry*, 38(1), 15-22.
- Chen, C., Takahashi, T., Nakagawa, S., Inoue, T., e Kusumi, I. (2015). Reinforcement learning in depression: A review of computational research. *Neuroscience e Biobehavioral Reviews*, 55, 247-267.
- Cléry-Melin, M. L., Schmidt, L., Lafargue, G., Baup, N., Fossati, P., e Pessiglione, M. (2011). Why don't you try harder? An investigation of effort production in major

- depression. *PloS one*, 6(8), e23178.
- Cohen, S., Kessler, R. C., e Gordon, L. U. (1995). Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. *Measuring stress: A guide for health and social scientists*, 3-26.
  - Coryell, W., e Young, E. A. (2005). Clinical predictors of suicide in primary major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*.
  - Cuadra, G., Zurita, A., Lacerra, C., e Molina, V. (1999). Chronic stress sensitizes frontal cortex dopamine release in response to a subsequent novel : reversal by naloxone. *Brain research bulletin*, 48(3), 303-308.
  - Cui, X. J., e Vaillant, G. E. (1997). Does depression generate negative life events?. *The Journal of nervous and mental disease*, 185(3), 145-150.
  - Cuthbert B. N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(1), 28–35.
  - Cuthbert, B.N., Insel, T.R. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 11, 126 (2013).
  - Davey, C. G., Yücel, M., e Allen, N. B. (2008). The emergence of depression in adolescence: Development of the prefrontal cortex and the representation of reward. *Neuroscience e Biobehavioral Reviews*, 32(1), 1-19.
  - Davis, M. T., Holmes, S. E., Pietrzak, R. H., e Esterlis, I. (2017). Neurobiology of chronic stress-related psychiatric disorders: evidence from molecular imaging studies. *Chronic Stress*, 1, 2470547017710916.
  - De Kloet, E. R., Joëls, M., e Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews neuroscience*, 6(6), 463-475.
  - Der-Avakian, A., e Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in neurosciences*, 35(1), 68-77.
  - Di Chiara, G., e Tanda, G. (1997). Blunting of reactivity of dopamine transmission to palatable food: a biochemical marker of anhedonia in the CMS model?.
  - Dichter, G. S., Smoski, M. J., Kampov-Polevoy, A. B., Gallop, R., e Garbutt, J. C. (2010). Unipolar depression does not moderate responses to the Sweet Taste Test. *Depression and anxiety*, 27(9), 859-863.
  - Dillon, D. G., Holmes, A. J., Birk, J. L., Brooks, N., Lyons-Ruth, K., e Pizzagalli, D. A. (2009). Childhood adversity is associated with left basal ganglia dysfunction during reward anticipation in adulthood. *Biological psychiatry*, 66(3), 206-213.

- Dillon, D. G., Rosso, I. M., Pechtel, P., Killgore, W. D., Rauch, S. L., e Pizzagalli, D. A. (2014). Peril and pleasure: An RDOC-inspired examination of threat responses and reward processing in anxiety and depression. *Depression and anxiety*, 31(3), 233-249.
- Diorio, D., Viau, V., e Meaney, M. J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Journal of Neuroscience*, 13(9), 3839-3847.
- Duffy, V. B., e Bartoshuk, L. M. (2000). Food acceptance and genetic variation in taste. *Journal of the American Dietetic Association*, 100(6), 647-655.
- Duval, F., Mokrani, M. C., Monreal-Ortiz, J. A., Fattah, S., Champeval, C., Schulz, P., e Macher, J. P. (2006). Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology*, 31(7), 876-888.
- Ekers, D., Richards, D., e Gilbody, S. (2008). A meta-analysis of randomized trials of behavioural treatment of depression. *Psychological medicine*, 38(5), 611-623.
- Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J. H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J., ... e Silbersweig, D. A. (2006). Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1784-1790.
- Fawcett, J., Clark, D. C., Scheftner, W. A., e Gibbons, R. D. (1983). Assessing anhedonia in psychiatric patients: The Pleasure Scale. *Archives of general psychiatry*, 40(1), 79-84.
- Forbes, E. E., Ryan, N. D., Phillips, M. L., Manuck, S. B., Worthman, C. M., Moyles, D. L., ... e Dahl, R. E. (2010). Healthy adolescents' neural response to reward: associations with puberty, positive affect, and depressive symptoms. *Journal of the American Academy of Child e Adolescent Psychiatry*, 49(2), 162-172.
- Fowles, D. C., Christie, M. J., Edelberg, R., Grings, W. W., Lykken, D. T., & Venables, P. H. (1981). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, 18(3), 232-239.
- Frewen, P. A., e Dozois, D. J. (2005). Recognition and interpretation of facial expressions in dysphoric women. *Journal of psychopathology and behavioral assessment*, 27(4), 305-315
- Gard, D. E., Gard, M. G., Kring, A. M., e John, O. P. (2006). Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: a scale development study. *Journal of research in personality*, 40(6), 1086-1102.
- Giberti, F., e Rossi, R. (2007). *Manuale di psichiatria*. Padova: Piccin.
- Gigli, D., De Vincenzi, G., e De Cesare, G. (2012). *I disturbi depressivi*. Greenbooks editore.

- Gladstone, G., Parker, G., Wilhelm, K., Mitchell, P., e Austin, M. P. (1999). Characteristics of depressed patients who report childhood sexual abuse. *American Journal of Psychiatry*, 156(3), 431-437.
- Glimcher, P. W. (2011). Understanding dopamine and reinforcement learning: the dopamine reward prediction error hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 3), 15647-15654.
- Goldstein, B. L., Kessel, E. M., Kujawa, A., Finsaas, M. C., Davila, J., Hajcak, G., e Klein, D. N. (2020). Stressful life events moderate the effect of neural reward responsiveness in childhood on depressive symptoms in adolescence. *Psychological Medicine*, 50(9), 1548-1555.
- Gotlib, I. H., e Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annual review of clinical psychology*, 6, 285-312.
- Grant, K. E., Compas, B. E., Thurm, A. E., McMahon, S. D., e Gipson, P. Y. (2004). Stressors and child and adolescent psychopathology: Measurement issues and prospective effects. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 33(2), 412-425.
- Gray, J. A., Van Goozen, S. H. M., Van de Poll, N. E., e Sergeant, J. A. (1994). Framework for a taxonomy of psychiatric disorder. *Emotions: Essays on emotion theory*, 12, 29-59.
- Grillon, C., Ameli, R., Foot, M., e Davis, M. (1993). Fear-potentiated startle: relationship to the level of state/trait anxiety in healthy subjects. *Biological psychiatry*, 33(8-9), 566-574.
- Grippo, A. J., Cushing, B. S., e Carter, C. S. (2007). Depression-like behavior and *stressor*-induced neuroendocrine activation in female prairie voles exposed to chronic social isolation. *Psychosomatic medicine*, 69(2), 149.
- Gupta, R., e Kar, B. R. (2012). Attention and memory biases as stable abnormalities among currently depressed and currently remitted individuals with unipolar depression. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 99
- Guyer, A. E., Choate, V. R., Pine, D. S., e Nelson, E. E. (2012). Neural circuitry underlying affective response to peer *feedback* in adolescence. *Social cognitive and affective neuroscience*, 7(1), 81-92.
- Haber, S. N., e Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26.
- Hallford, D. J., Barry, T. J., Austin, D. W., Raes, F., Takano, K., e Klein, B. (2020). Impairments in episodic future thinking for positive events and anticipatory pleasure in major depression. *Journal of affective disorders*, 260, 536-543.
- Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 1, 293-319.

- Hammen, C. (2009). Adolescent depression: Stressful interpersonal contexts and risk for recurrence. *Current directions in psychological science*, 18(4), 200-204.
- Hammen, C., Kim, E. Y., Eberhart, N. K., e Brennan, P. A. (2009). Chronic and acute stress and the prediction of major depression in women. *Depression and anxiety*, 26(8), 718-723.
- Hammen, C., Shih, J. H., e Brennan, P. A. (2004). Intergenerational transmission of depression: test of an interpersonal stress model in a community sample. *Journal of consulting and clinical psychology*, 72(3), 511.
- Hawley, L. L., Ho, M. H. R., Zuroff, D. C., e Blatt, S. J. (2007). Stress reactivity following brief treatment for depression: differential effects of psychotherapy and medication. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(2), 244.
- Heshmati, M., e Russo, S. J. (2015). Anhedonia and the brain reward circuitry in depression. *Current behavioral neuroscience reports*, 2, 146-153
- Hirsch, G. V., Bauer, C. M., e Merabet, L. B. (2015). Using structural and functional brain imaging to uncover how the brain adapts to blindness. *Annals of neuroscience and psychology*, 2, 5.
- Holroyd, C. B., e Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological review*, 109(4), 679.
- Horan, W. P., Brown, S. A., e Blanchard, J. J. (2007). Social anhedonia and schizotypy: the contribution of individual differences in affective traits, stress, and coping. *Psychiatry research*, 149(1-3), 147-156.
- Howe, M. L., e Malone, C. (2011). Mood-congruent true and false memory: effects of depression. *Memory (Hove, England)*, 19(2), 192–201.  
<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/rdoc-matrix>
- Husain, M., e Roiser, J. P. (2018). Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(8), 470-484.
- Imperato, A., Angelucci, L., Casolini, P., Zocchi, A., e Puglisi-Allegra, S. (1992). Repeated stressful experiences differently affect limbic dopamine release during and following stress. *Brain research*, 577(2), 194-199.
- Jiao, X., Paré, W. P., e Tejani-Butt, S. (2003). Strain differences in the distribution of dopamine transporter sites in rat brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(6), 913-919.

- Katz, R. J., Roth, K. A., e Carroll, B. J. (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neuroscience e Biobehavioral Reviews*, 5(2), 247-251.
- Kaufman, J., e Charney, D. (2000). Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 12(S1), 69-76.
- Kaviani, H., Gray, J. A., Checkley, S. A., Raven, P. W., Wilson, G. D., e Kumari, V. (2004). Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *Journal of affective disorders*, 83(1), 21-31.
- Keller, S. S., e Roberts, N. (2009). Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. *J Anthropol Sci*, 87, 127-151.
- Kendler, K. S., e Halberstadt, L. J. (2013). The road not taken: life experiences in monozygotic twin pairs discordant for major depression. *Molecular Psychiatry*, 18(9), 975-984.
- Kendler, K. S., Hettema, J. M., Butera, F., Gardner, C. O., e Prescott, C. A. (2003). Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Archives of general psychiatry*, 60(8), 789-796.
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., e Prescott, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156(6), 837-841.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., ... e Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*, 289(23), 3095-3105.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Swartz, M., Blazer, D. G., e Nelson, C. B. (1993). Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *Journal of affective disorders*, 29(2-3), 85-96.
- King, D., Zigmond, M. J., e Finlay, J. M. (1997). Effects of dopamine depletion in the medial prefrontal cortex on the stress-induced increase in extracellular dopamine in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*, 77(1), 141-153.
- Klein, D. F. (1987). Depression and anhedonia. *Anhedonia and Affect Deficit State*, 1-14.
- Knutson, B., Bhanji, J. P., Cooney, R. E., Atlas, L. Y., e Gotlib, I. H. (2008). Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biological psychiatry*, 63(7), 686-692.
- Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E., e Hommer, D. (2000). fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage*, 12(1), 20-27.
- Koolhaas, J. M., Coppens, C. M., de Boer, S. F., Buwalda, B., Meerlo, P., e Timmermans, P.

- J. (2013). The resident-intruder paradigm: a standardized test for aggression, violence and social stress. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (77), e4367.
- Kraemer, H. C., Kupfer, D. J., Clarke, D. E., Narrow, W. E., e Regier, D. A. (2012). DSM-5: how reliable is reliable enough?. *American Journal of Psychiatry*, 169(1), 13-15.
  - Kujawa, A., Arfer, K. B., Klein, D. N., e Proudfit, G. H. (2014). Electrocortical reactivity to social *feedback* in youth: a pilot study of the Island Getaway task. *Developmental cognitive neuroscience*, 10, 140-147.
  - Kujawa, A., e Burkhouse, K. L. (2017). Vulnerability to depression in youth: Advances from affective neuroscience. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(1), 28-37.
  - Kumar, P., Berghorst, L. H., Nickerson, L. D., Dutra, S. J., Goer, F. K., Greve, D. N., e Pizzagalli, D. A. (2014). Differential effects of acute stress on anticipatory and consummatory phases of reward processing. *Neuroscience*, 266, 1-12.
  - Lai, J., Ma, S., Wang, Y., Cai, Z., Hu, J., Wei, N., ... e Hu, S. (2020). Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA network open*, 3(3), e203976-e203976.
  - Landis, C., e Hunt, W. (1939). The startle pattern.
  - LeMoult, J., e Gotlib, I. H. (2019). Depression: A cognitive perspective. *Clinical Psychology Review*, 69, 51-66.
  - Leskelä, U., Rytsälä, H., Komulainen, E., Melartin, T., Sokero, P., Lestelä-Mielonen, P., e Isometsä, E. (2006). The influence of adversity and perceived social support on the outcome of major depressive disorder in subjects with different levels of depressive symptoms. *Psychological medicine*, 36(6), 779-788.
  - Lethbridge, R., e Allen, N. B. (2008). Mood induced cognitive and emotional reactivity, life stress, and the prediction of depressive relapse. *Behaviour research and therapy*, 46(10), 1142-1150.
  - Lincoln, S. H., Pisoni, A., Bondy, E., Kumar, P., Singleton, P., Hajcak, G., ... e Auerbach, R. P. (2019). Altered reward processing following an acute social *stressor* in adolescents. *PloS one*, 14(1), e0209361.
  - Lumley, M. N., e Harkness, K. L. (2007). Specificity in the relations among childhood adversity, early maladaptive schemas, and symptom profiles in adolescent depression. *Cognitive Therapy and Research*, 31(5), 639-657.
  - Lupien, S. J., Sasseville, M., François, N., Giguère, C. E., Boissoneault, J., Plusquellec, P., ... e Signature Consortium. (2017). The DSM5/RDoC debate on the future of mental health

research: implication for studies on human stress and presentation of the signature bank. *Stress*, 20(1), 2-18

- Maier, S. F., Amat, J., Baratta, M. V., Paul, E., e Watkins, L. R. (2022). Behavioral control, the medial prefrontal cortex, and resilience. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Mangiavacchi, S., Masi, F., Scheggi, S., Leggio, B., De Montis, M. G., e Gambarana, C. (2001). Long-term behavioral and neurochemical effects of chronic stress exposure in rats. *Journal of neurochemistry*, 79(6), 1113-1121.
- Mao, J., e Yuan, J. (2021). Anhedonia and its intervention in depressive adults: New developments based on Research Domain Criteria (RDoC) in mental illnesses. *Stress and Brain*, 1(1), 2
- Mathews, A., e MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 1, 167-195.
- McDermott, L. M., e Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of affective disorders*, 119, 1-8
- Meehl, P. E. (1975). Hedonic capacity: Some conjectures. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 39(4), 295-307.
- Messerotti Benvenuti, S. M., Buodo, G., Dal Bò, E., e Palomba, D. (2020). Attention and affect in dysphoria: Insights from startle reflex modulation and cardiac deceleration. *Behaviour Research and Therapy*, 131, 103626.
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Mennella, R., Dal Bò, E., e Palomba, D. (2019). Appetitive and aversive motivation in depression: The temporal dynamics of task-elicited asymmetries in alpha oscillations. *Scientific Reports*, 9(1), 1-11.
- Mojtabai, R., Olfson, M., e Han, B. (2016). National trends in the prevalence and treatment of depression in adolescents and young adults. *Pediatrics*, 138(6).
- Moreland, A. D., e Dumas, J. E. (2008). Categorical and dimensional approaches to the measurement of disruptive behavior in the preschool years: a meta-analysis. *Clinical psychology review*, 28(6), 1059–1070.
- Nanni, G., Scheggi, S., Leggio, B., Grappi, S., Masi, F., Rauggi, R., e De Montis, M. G. (2003). Acquisition of an appetitive behavior prevents development of stress-induced neurochemical modifications in rat nucleus accumbens. *Journal of neuroscience research*, 73(4), 573-580.
- National Institute of Mental Health (n.d.). *RDoC Matrix*. Retrieved March 06, 2022, from
- National Institute of Mental Health (2008). *The National Institute of Mental Health strategic plan* (NIH Publication No. 08-6368). Retrieved from:

<http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml>

- National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. (2011). *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. National Academies Press (US).
- Nikolova, Y., Bogdan, R., e Pizzagalli, D. A. (2012). Perception of a naturalistic *stressor* interacts with 5-HTTLPR/rs25531 genotype and gender to impact reward responsiveness. *Neuropsychobiology*, 65(1), 45-54.
- Novak, K. D., e Foti, D. (2015). Teasing apart the anticipatory and consummatory processing of monetary incentives: An event-related potential study of reward dynamics. *Psychophysiology*, 52(11), 1470-1482.
- Organizzazione Mondiale della Sanità. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva, Switzerland, WHO Document Production Services
- Pavan, L. (2006). *Clinica psichiatrica*. Padova: Cleup
- Pechtel, P., e Pizzagalli, D. A. (2013). Disrupted reinforcement learning and maladaptive behavior in women with a history of childhood sexual abuse: a high-density event-related potential study. *JAMA psychiatry*, 70(5), 499-507.
- Pegg, S., Ethridge, P., Shields, G. S., Slavich, G. M., Weinberg, A., e Kujawa, A. (2019). Blunted social reward responsiveness moderates the effect of lifetime social stress exposure on depressive symptoms. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 178.
- Perlis, R. H., Fava, M., Trivedi, M. H., Alpert, J., Luther, J. F., Wisniewski, S. R., e John
- Pickett, K. E., e Wilkinson, R. G. (2010). Inequality: an underacknowledged source of mental illness and distress. *The British Journal of Psychiatry*, 197(6), 426-428.
- Pizzagalli, D. A. (2014). Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annual review of clinical psychology*, 10, 393-423.
- Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., Goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., ... e Fava, M. (2009). Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166(6), 702-710.
- Pizzagalli, D. A., Iosifescu, D., Hallett, L. A., Ratner, K. G., e Fava, M. (2008). Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *Journal of psychiatric research*, 43(1), 76-87.
- Pizzagalli, D. A., Jahn, A. L., e O'Shea, J. P. (2005). Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach. *Biological psychiatry*, 57(4), 319-

327.

- Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *The American journal of psychiatry*.
- Proudfit, G. H. (2015). The reward positivity: From basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology*, 52(4), 449-459.
- Rai, D., Lee, B. K., Dalman, C., Golding, J., Lewis, G., e Magnusson, C. (2013). Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f2059.
- Rizvi, S. J., Pizzagalli, D. A., Sproule, B. A., e Kennedy, S. H. (2016). Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. *Neuroscience e Biobehavioral Reviews*, 65, 21-35.
- Robinson, T. E., e Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain research reviews*, 18(3), 247-291.
- Rømer Thomsen, K., Whybrow, P. C., e Kringelbach, M. L. (2015). Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9, 49.
- Rottenberg, J., Kasch, K. L., Gross, J. J., e Gotlib, I. H. (2002). Sadness and amusement reactivity differentially predict concurrent and prospective functioning in major depressive disorder. *Emotion*, 2(2), 135.
- Rotter, J. B. (1966). Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychological monographs: General and applied*, 80(1), 1.
- Rudolph, K. D. (2008). Developmental influences on interpersonal stress generation in depressed youth. *Journal of abnormal psychology*, 117(3), 673.
- Rygula, R., Abumaria, N., Havemann-Reinecke, U., Rütther, E., Hiemke, C., Zernig, G., ... e Flügge, G. (2008). Pharmacological validation of a chronic social stress model of depression in rats: effects of reboxetine, haloperidol and diazepam. *Behavioural pharmacology*, 19(3), 183-196.
- Rygula, Rafal, Justyna Papciak, and Piotr Popik. "Trait pessimism predicts vulnerability to stress-induced anhedonia in rats." *Neuropsychopharmacology* 38, no. 11 (2013): 2188-2196.
- Salari, N., Hosseinian-Far, A., Jalali, R. *et al.*, Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health* 16, 57 (2020).
- Schaefer, L. M., e Steinglass, J. E. (2021). Reward learning through the lens of RDoC: a review of theory, assessment, and empirical findings in the eating disorders. *Current psychiatry reports*, 23(1), 1-11.

- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of neurophysiology*, 80(1), 1-27.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., Mintun, M. A., Wang, S., Coalson, R. S., e Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6), 1942–1947.
- Sherdell, L., Waugh, C. E., e Gotlib, I. H. (2012). Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. *Journal of abnormal psychology*, 121(1), 51.
- Slavich, G. M., Thornton, T., Torres, L. D., Monroe, S. M., e Gotlib, I. H. (2009). Targeted rejection predicts hastened onset of major depression. *Journal of social and clinical psychology*, 28(2), 223-243.
- Sloan, D. M., Strauss, M. E., e Wisner, K. L. (2001). Diminished response to pleasant stimuli by depressed women. *Journal of abnormal psychology*, 110(3), 488.
- Smoski, M. J., Rittenberg, A., e Dichter, G. S. (2011). Major depressive disorder is characterized by greater reward network activation to monetary than pleasant image rewards. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(3), 263-270.
- Snaith, P. (1993). Anhedonia: a neglected symptom of psychopathology. *Psychological medicine*, 23(4), 957-966.
- Snaith, R. P. (1993). Identifying depression: the significance of anhedonia. *Hospital Practice*, 28(sup5), 55-60.
- Sokero, T. P., Melartin, T. K., Rytälä, H. J., Leskelä, U. S., Lestelä-Mielonen, P. S., e Isometsä, E. T. (2005). Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with DSM–IV major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 186(4), 314-318.
- Steinert, C., Hofmann, M., Kruse, J., e Leichsenring, F. (2014). The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *Journal of Affective Disorders*, 152, 65-75.
- Slavich, G. M., Tartter, M. A., Brennan, P. A., & Hammen, C. (2014). Endogenous opioid system influences depressive reactions to socially painful targeted rejection life events. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 141-149.
- Stuhmann, A., Dohm, K., Kugel, H., Zwanzger, P., Redlich, R., Grotegerd, D., ... e Dannlowski, U. (2013). Mood-congruent amygdala responses to subliminally presented facial expressions in major depression: associations with anhedonia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 38(4), 249-258.

- Tobler, P. N., Dickinson, A., e Schultz, W. (2003). Coding of predicted reward omission by dopamine neurons in a conditioned inhibition paradigm. *Journal of Neuroscience*, 23(32), 10402-10410.
- Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., Schwartzman, A. N., Lambert, W. E., e Zald, D. H. (2009). Worth the ‘EEfRT’? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PloS one*, 4(8), e6598.
- Treadway, M. T., e Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neuroscience e Biobehavioral Reviews*, 35(3), 537-555.
- Tsai, J. L., Pole, N., Levenson, R. W., e Muñoz, R. F. (2003). The effects of depression on the emotional responses of Spanish-speaking Latinas. *Cultural Diversity and Ethnic Minority Psychology*, 9(1), 49.
- Üstün, T., Ayuso-Mateos, J., Chatterji, S., Mathers, C., e Murray, C. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *British Journal of Psychiatry*, 184(5), 386-392.
- Van der Harst, J. E., Baars, A. M., e Spruijt, B. M. (2005). Announced rewards counteract the impairment of anticipatory behaviour in socially stressed rats. *Behavioural brain research*, 161(2), 183-189.
- Varrone, A., e Halldin, C. (2014). Human brain imaging of dopamine transporters. In *Imaging of the human brain in health and disease* (pp. 203-240). Academic Press.
- Ventura, R., Cabib, S., e Puglisi-Allegra, S. (2002). Genetic susceptibility of mesocortical dopamine to stress determines liability to inhibition of mesoaccumbens dopamine and to behavioral ‘despair’ in a mouse model of depression. *Neuroscience*, 115(4), 999-1007.
- Von Frijtag, J. C., Reijmers, L. G. J. E., Van der Harst, J. E., Leus, I. E., Van den Bos, R., e Spruijt, B. M. (2000). Defeat followed by individual housing results in long-term impaired reward-and cognition-related behaviours in rats. *Behavioural brain research*, 117(1-2), 137-146.
- Vrana, S. R., Spence, E. L., e Lang, P. J. (1988). The startle probe response: a new measure of emotion?. *Journal of abnormal psychology*, 97(4), 487.
- Vrieze, E., Pizzagalli, D. A., Demyttenaere, K., Hompes, T., Sienaert, P., de Boer, P., ... e Claes, S. (2013). Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 73(7), 639-645.
- Wang, J., Yang, T., Thompson, P., e Ye, J. (2016). Sparse models for imaging genetics. In *Machine Learning and Medical Imaging* (pp. 129-151). Academic Press.

- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... e Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 382(9904), 1575-1586.
- Wichers, M. C., Barge-Schaapveld, D. Q. C. M., Nicolson, N. A., Peeters, F., De Vries, M., Mengelers, R., e Van Os, J. (2009). Reduced stress-sensitivity or increased reward experience: the psychological mechanism of response to antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology*, 34(4), 923-931.
- Widom, C. S., DuMont, K., e Czaja, S. J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Archives of general psychiatry*, 64(1), 49-56.
- Willner, P., Wilkes, M., e Orwin, A. (1990). Attributional style and perceived stress in endogenous and reactive depression. *Journal of affective disorders*, 18(4), 281-287.
- Wong, E. H., Yocca, F., Smith, M. A., e Lee, C. M. (2010). Challenges and opportunities for drug discovery in psychiatric disorders: the drug hunters' perspective. *The The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(9), 1269-1284.
- Woody, M. L., e Gibb, B. E. (2015). Integrating NIMH research domain criteria (RDoC) into depression research. *Current opinion in psychology*, 4, 6-12.
- Xie, W., Li, H., Luo, X., Fu, R., Ying, X., Wang, N., ... e Shi, C. (2014). Anhedonia and pain avoidance in the suicidal mind: behavioral evidence for motivational manifestations of suicidal ideation in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 70(7), 681-692.
- Yang, X. H., Huang, J., Zhu, C. Y., Wang, Y. F., Cheung, E. F., Chan, R. C., e Xie, G. R. (2014). Motivational deficits in effort-based decision making in individuals with subsyndromal depression, first-episode and remitted depression patients. *Psychiatry research*, 220(3), 874-882.
- Zhang, B., Lin, P., Shi, H., Öngür, D., Auerbach, R. P., Wang, X., ... e Wang, X. (2016). Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis. *Brain imaging and behavior*, 10(3), 920-939.
- Zhang, W. N., Chang, S. H., Guo, L. Y., Zhang, K. L., e Wang, J. (2013). The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of affective disorders*, 151(2), 531-539.
- Zhang, Y., Chen, Y., e Ma, L. (2018). Depression and cardiovascular disease in elderly: current understanding. *Journal of Clinical Neuroscience*, 47, 1-5.

- Zis, P., Daskalaki, A., Bountouni, I., Sykioti, P., Varrassi, G., e Paladini, A. (2017). Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clinical interventions in aging*, 12, 709.