UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di Laurea Magistrale

L'*Emotional Context Insensitivity* nella depressione in uno scenario di realtà virtuale: uno studio pilota.

The *Emotional Context Insensitivity* in depression in a virtual reality scenario: a pilot study.

Relatore

Prof. Claudio Gentili

Correlatrice

Dott.ssa Matilda Floris

Laureanda

Tecchio Giorgia

Matricola 2080567

Anno accademico 2023/2024

INDICE

Abstact *4*

PRIMO CAPITOLO

1. La depressione *6*

1.1 Inquadramento diagnostico *6*

1.2 Manifestazioni cliniche e fattori associati *7*

1.3 Eziopatogenesi del disturbo depressivo maggiore *9*

1.3.1 Modelli neurobiologici e neurochimici *10*

1.3.2 Modello biopsicosociale *10*

1.3.3 Teorie psicologiche *14*

1.3.3.1 Teoria cognitiva *17*

1.3.3.2 Learned Hopelessness Theory *18*

1.3.3.3 Rumination Theory *21*

1.3.3.4 Unified Model of Depression *21*

1.3.4 Emotional Context Insensitivity *22*

1.4 Eye tracking nello studio della depressione *24*

1.5 Trattamento del Disturbo Depressivo Maggiore *27*

1.5.1 Terapie farmacologiche *30*

1.5.2 Terapie di neurostimolazione *32*

1.5.3 Terapie psicologiche *32*

SECONDO CAPITOLO

2. La realtà virtuale *37*

2.1 Composizione tecnica degli strumenti di realtà virtuale *39*

2.2 La realtà virtuale nella storia *41*

2.3 Immersione, presenza e cybersickness *45*

2.4 Meccanismi simulativi del funzionamento mentale *48*

2.5 Ambiti applicativi della realtà virtuale *50*

2.6 La realtà virtuale nella psicologia *52*

2.6.1 La realtà virtuale nella valutazione dei disturbi mentali *52*

2.6.2. La realtà virtuale nel trattamento dei disturbi mentali *57*

2.7 Eye tracking e realtà virtuale *63*

TERZO CAPITOLO

3. Lo studio ***66***

3.1 Ipotesi di ricerca *66*

3.2 Materiali e metodi *67*

3.2.1 Partecipanti *67*

3.2.2 Procedura *68*

3.2.3 Materiali *69*

3.2.3.1 HMD e dispositivo di eye tracking *69*

3.2.3.2 Descrizione scenario virtuale *70*

3.2.3.3 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) *72*

3.2.4 Analisi dei dati *73*

3.3 Risultati *74*

3.3.1 Statistiche descrittive *74*

3.3.2 Inerzia comportamentale *76*

3.3.3 Inerzia affettiva *79*

3.4 Discussione *82*

3.5 Conclusioni *85*

Riferimenti bibliografici e sitografici ***88***

Abstract

La depressione è la patologia mentale più diagnosticata al giorno d'oggi e si stima che nel 2030 sarà la prima causa di disabilità tra la popolazione mondiale per la compromissione a livello fisico, lavorativo e sociale che comporta nella vita degli individui. Negli anni molte ricerche hanno contribuito alla comprensione dei meccanismi che causano e mantengono il disturbo attraverso varie metodologie. Tra queste, gli innovativi dispositivi di Realtà Virtuale (VR) permettono all'individuo di immergersi e interagire all'interno di ambienti virtuali simili alla realtà e per questo motivo sono stati largamente utilizzati per il trattamento di diversi disturbi mentali. Il presente elaborato di tesi intende verificare l'ipotesi dell'*Emotional Context Insensitivity* (ECI), che considera la depressione come un disturbo di inerzia comportamentale e affettiva, manifestata in una scarsa reattività emozionale a fronte di stimoli salienti sia positivi che negativi. Le analisi hanno coinvolto un campione di 100 partecipanti (80 femmine e 20 maschi; età media: 23,17 anni) suddivisi in modo equo tra gruppo sperimentale e di controllo in base al punteggio ottenuto al *Patient Health Questionnaire* – 9 (≥9: gruppo sperimentale; ≤5: gruppo di controllo). Essi sono stati coinvolti in una sessione di gioco con il visore HP *Reverb* G2 edizione *Ominicept* in un ambiente VR che offriva la possibilità di esplorare lo spazio circostante ed eseguire dei task cognitivi. I dati acquisiti sono stati raccolti tramite il visore e il sensore di *eye-tracker* incorporato allo stesso per cogliere i tempi di esplorazione e di fissazione degli stimoli nell'ambiente virtuale. Le analisi sono state suddivise in funzione dei costrutti di inerzia comportamentale, determinata da variabili di esplorazione ambientale, e affettiva, definita dalle tempistiche di fissazione di immagini a valenza positiva e negativa. Si ipotizza rispettivamente che i soggetti nel gruppo sperimentale trascorrano meno tempo ad esplorare l'ambiente circostante e ad osservare le immagini presenti rispetto ai soggetti nel gruppo di controllo, a conferma dei *bias* comportamentali e attentivi dell'ECI.

Parole chiave: depression, Emotional Context Insensitivity, Virtual Reality, eye-tracker.

PRIMO CAPITOLO

1. La depressione

La depressione, definita anche disturbo depressivo maggiore (DDM), è una patologia mentale che, secondo le stime della *World Health Organization* (WHO) colpisce circa 280 milioni di persone nel mondo, ovvero il 3,8% della popolazione (2023). Inoltre, la diffusione della pandemia di COVID-19 ha portato ad una maggiore prevalenza della depressione a partire dal 2020, registrando un aumento di 53,2 milioni di nuovi casi (Zhu et al., 2023), incremento che solo nel primo anno di pandemia è stato del 25% rispetto al periodo pre-pandemico (WHO, 2023). Ancora, le stime risalenti a giugno 2023 da un'indagine dell'Eurobarometro riportano che circa una persona su due in Europa (il 46% della popolazione) ha riscontrato problemi emotivi o psicosociali, tipici sintomi di depressione o ansia nei 12 mesi precedenti (European Commission, 2023). Attualmente, la depressione è la seconda causa di sofferenza e disabilità nella scala *Years Lived with Disability* (YLD), che misura le conseguenze di malattie fisiche e mentali. Inoltre, secondo recenti proiezioni della *World Health Organization*, entro il 2030 salirà al primo posto di questa classifica, superando il primato storico delle patologie cardiovascolari (Istituto Superiore di Sanità, 2022). In Italia, soltanto poche persone affette da disturbi mentali ricorrono ai servizi di cura, soprattutto nella fascia d'età 18-24 anni, ma nel resto del mondo il quadro peggiora: soprattutto nei paesi a basso e medio reddito, oltre il 75% degli individui non riceve alcun trattamento per la depressione (WHO, 2023). Questo fenomeno comporta conseguenze sul piano sociale ed economico, tra cui: maggiore rischio di interruzione del percorso di istruzione, stigma, isolamento sociale, assenteismo o scarso rendimento a livello lavorativo (Kessler, 2012). Alcune ricerche negli USA hanno quantificato l'ammontare annuo di perdita in termini di salario dovuta alla depressione e questa stima rientra nell'ordine dell'intervallo da 30,1 miliardi a 51,5 miliardi di dollari (Kessler, 2012). In Italia, il rapporto dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) del 2018 sulla salute mentale riporta un numero medio di giornate di assenza dal lavoro tre volte superiore tra gli occupati se affetti da depressione o ansia (18 giorni contro 5 giorni all'anno). Oltre ai costi diretti del disturbo mentale, è anche necessario considerare gli oneri che derivano dal maggiore rischio di comorbilità della depressione sia con altre patologie mentali che fisiche croniche come cancro, patologie cardiovascolari, diabete mellito, disturbi respiratori e artriti reumatoidi che comportano

altrettanti costi sulla sanità e l'assistenza sociale (Kessler, 2012). Infine, la depressione comporta un elevato rischio di suicidio. La *World Health Organization* stima che ogni anno circa 700.000 persone muoiano per suicidio (WHO, 2023). Inoltre, nel 90% delle morti per suicidio è presente anche una diagnosi di disturbo mentale al momento del decesso (WHO, 2023) e in più della metà dei casi si tratta di DDM. (Chesney, Goodwin e Fazel, 2014). Secondo Favaro e Sambataro (2021), i pazienti con DDM hanno un rischio di suicidio 20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. A partire da tali evidenze, perciò, la *World Health Organization* ha definito la depressione come il "male del secolo", che necessita di prioritaria attenzione da parte di istituzioni e ricerca.

1.1 Inquadramento diagnostico

I disturbi depressivi vengono classificati secondo un approccio categoriale nel *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013). Nel tempo, però, l'inquadramento diagnostico della depressione maggiore non è sempre stato analogo a quello odierno. I primi cenni risalgono a Ippocrate, il quale nel IV-V secolo a.C. coniò il termine "melanconia" (bile nera) per descrivere sentimenti di sconforto, irritabilità, irrequietezza e scarso appetito manifestati da alcuni individui (Horwitz, Wakefield e Lorenzo-Luaces, 2016). Nell'antica Grecia, infatti, i disturbi fisici e mentali venivano classificati come degli squilibri di quattro liquidi corporei: bile gialla, bile nera, sangue e flegma. In particolare, la sintomatologia di quello che oggi verrebbe definito quadro depressivo, all'epoca veniva identificato come un eccessivo accumulo di bile nera diffuso in tutto il corpo e non localizzato in specifiche aree. Secoli più tardi, un contributo fondamentale arrivò da Robert Burton che nel 1621 pubblicò la sua opera "l'Anatomia della Melanconia" nella quale identificò 3 componenti che caratterizzano la melanconia nelle manifestazioni specifiche, ovvero l'umore, i sintomi fisici e la cognizione. Egli inoltre sosteneva che gli episodi depressivi fossero aspetti normali della condizione umana ai quali tutti gli individui sono predisposti e delineò due quadri clinici depressivi: la "depressione melanconica" prevedeva angoscia, disperazione, assenza di ogni forma di sentimenti positivi e tendenze suicidarie; la "depressione nevrotica" (poi definita anche "nevrastenia") sembrava essere causata da lesioni cerebrali accompagnate da preoccupazioni somatiche di tipo ossessivo, ansia, stanchezza che la portavano ad essere trattata da patologia fisica piuttosto che mentale (Horwitz, Wakefield e Lorenzo-Luaces, 2016). Nella seconda metà dell'800, lo psichiatra Emil Kraepelin, a seguito delle osservazioni sui suoi pazienti, rivoluzionò le modalità di inquadramento diagnostico della depressione finora utilizzate e la associò ad una manifestazione sintomatologica di tipo

maniacale. Inoltre, differenziò questa patologia maniaco-depressiva dalla condizione di *dementia precox,* l'odierna schizofrenia, alla quale erano ancora associati i sintomi melanconici. Questo nuovo approccio diagnostico è stato ripreso anche dalle prime due versioni del DSM (Horwitz, Wakefield e Lorenzo-Luaces, 2016). Nel DSM-I (1952), infatti, la depressione è stata classificata secondo due tipi di manifestazioni cliniche: una presentava alterazioni dell'umore importanti, aspetti paranoidi, schizofrenia e sintomi psicotici come la melanconia, che nel DSM-II (1968) è stata definita "mania"; l'altra era una depressione nevrotica innescata da una precedente condizione d'ansia e avente la funzione di meccanismo di difesa (Horwitz, Wakefield e Lorenzo-Luaces, 2016). Fu solo nella terza versione del DSM (1980) che venne introdotto per la prima volta il termine "disturbo depressivo maggiore" caratterizzato da una serie di sintomi simili a quelli odierni e che comprendeva al suo interno tutte le manifestazioni cliniche distinte nelle versioni precedenti del manuale, tra cui la melanconia. Questa definizione rimase pressoché invariata fino al DSM-5 (2013), aspetto che contribuì a maggiore facilità di comunicazione tra gli operatori nel settore sanitario e standardizzazione della diagnosi con metodi affidabili (Horwitz, Wakefield e Lorenzo-Luaces, 2016).

Allo stato attuale, quindi, nel DSM-5 i disturbi depressivi fanno parte della categoria dei disturbi dell'umore monopolari e si differenziano in disturbo depressivo maggiore (DDM), disturbo depressivo persistente (comunemente chiamato distimia), disturbo disforico premestruale, disturbo da disregolazione dell'umore dirompente e disturbo depressivo indotto da sostanze o dovuto ad un'altra condizione medica. In particolare, per diagnosticare un DDM è necessaria la presenza di almeno 5 dei seguenti sintomi per un periodo di almeno 2 settimane:

- Umore depresso per la maggior parte del tempo;
- Diminuzione di interesse o piacere per quasi tutte le attività nella maggior parte del giorno;
- Significativa perdita o aumento di peso o dell'appetito;
- Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni;
- Agitazione o rallentamento psicomotori;
- Faticabilità o mancanza di energia;
- Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati;
- Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi o indecisione;
- Pensieri ricorrenti di morte, ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico.

Uno dei 5 sintomi deve essere l'umore depresso o la diminuzione di interesse per le attività e devono causare un livello di disagio clinicamente significativo, tale da interferire con le normali attività (American Psychiatric Association, 2013). Il DSM-5 prevede inoltre diversi livelli di gravità del disturbo che vanno da lieve a moderata e grave e diverse tipologie di decorso che può essere in remissione parziale o completa. Inoltre, ai fini della diagnosi, è utile indicare gli specificatori previsti dal manuale (ad esempio con ansia, con caratteristiche miste, melancoliche, atipiche, psicotiche, con catatonia, con esordio nel *peripartum* o con andamento stagionale).

1.2 Manifestazioni cliniche e fattori associati

Il DDM è un disturbo episodico: i sintomi possono comparire per un certo periodo di tempo, definito episodio depressivo maggiore, e poi scomparire. In genere un episodio depressivo dura dai 6 ai 9 mesi (Favaro e Sambataro, 2021) e circa nel 75% dei casi si assiste alla ricorrenza di almeno un altro evento nel corso della vita; in media gli episodi manifestati da un soggetto sono quattro (Kring et al., 2017). Si parla di ricorrenza nel caso in cui tra un episodio e l'altro trascorrano almeno 6 mesi, altrimenti, oltre tale tempistica, viene definita ricaduta (Favaro e Sambataro, 2021). L'esordio piò essere acuto ma generalmente è graduale con sintomi prodromici di tipo psicofisiologico come alterazioni del sonno, dell'appetito, astenia, irritabilità e difficoltà a concentrarsi. I sintomi descritti dal DSM-5 possono essere raggruppati in diverse tipologie:

- Sintomi emotivi: perdita di vitalità, calo dell'umore e dell'autostima, senso di vuoto e di inadeguatezza;
- Sintomi fisici: cambiamenti del sonno (insonnia o ipersonnia), dell'appetito (minore o eccessivo senso di fame), del peso, dolori muscolari, cefalea;
- Sintomi comportamentali: rallentamento o agitazione psicomotoria, abulia, apatia, scarsa cura personale, isolamento e ritiro sociale.
- Sintomi cognitivi: coinvolgono due tipologie di funzioni cognitive definite "calde" e "fredde".

Nello specifico, la sintomatologia cognitiva della depressione viene spiegata da Roiser e Sahakian (2013) che hanno delineato gli aspetti differenti tra i due tipi di cognizione. In particolare, i processi cognitivi "freddi" elaborano le informazioni senza qualsiasi influenza emotiva e motivazionale e sono regolati da un insieme complesso di circuiti cerebrali che coinvolgono la corteccia prefrontale dorsolaterale (*Dorsolateral Prefrontal Cortex*, DLPFC), la corteccia cingolata anteriore dorsale (*Anterior Cingulate Cortex*,

ACC) e l'ippocampo. Queste aree sono connesse da proiezioni di neurotrasmettitori che possono influenzare la cognizione modulando l'attivazione di queste aree. I processi cognitivi "caldi", invece, sono strettamente correlati alle emozioni e coinvolgono strutture limbiche come l'amigdala, il nucleo accumbens (*Nucleus Accumbens*, NAcc) e la porzione subgenuale dell'ACC (*Subgenual Anterior Cingulate Cortex*, sACC) che sono collegate alla DLPFC, all'ACC e all'ippocampo. In questo caso i neurotrasmettitori monoaminici modulano e influenzano profondamente l'attività di queste aree. In un individuo sano, le due tipologie di cognizione si integrano a vicenda per favorire maggiore adattamento all'ambiente di vita: i processi "freddi" effettuano una modulazione top-down su quelli "caldi", mentre questi ultimi integrano aspetti motivazionali bottom-up nell'elaborazione fredda. Nel paziente depresso si assiste ad un'alterazione nei circuiti di controllo cognitivo e di trasmissione monoaminergica per cui si evidenziano rispettivamente problemi di attenzione, memoria, concentrazione e *decision making* oltre ad eccessiva ruminazione di tipo depressivo caratterizzata da pensieri pessimistici, di colpa, di morte e negativi sul sé, sugli altri e sul futuro (Favaro e Sambataro, 2021).

1.3 Eziopatogenesi del disturbo depressivo maggiore

Il quadro diagnostico dei disturbi depressivi è eterogeneo e prevede una varietà di specificazioni, tanto che non è possibile affermare l'esistenza di un'unica causa alla base dell'insorgenza del disturbo. Negli anni, numerose sono state le ricerche in questo ambito e ad oggi è risaputa l'esistenza di un ampio ventaglio di teorie che descrivono i diversi meccanismi considerati concause del disturbo. Ad ogni modo, il modello "diatesi-stress", nel quale "la premessa alla base è che lo stress attiva una situazione di diatesi, vulnerabilità, trasformando il potenziale di predisposizione nella presenza della psicopatologia", si configura come il modello più accreditato e condiviso (Monroe e Simons, 1991). Nei paragrafi successivi verranno presentate teorie di diversa matrice fondamentali per la comprensione di un quadro psicopatologico complesso come quello della depressione maggiore.

1.3.1 Modelli neurobiologici e neurochimici

A partire dagli anni '50, si riscontrano numerose ricerche in campo neurobiologico per indagare il disfunzionamento cerebrale che concorre nell'eziologia dei disturbi dell'umore, in particolare concentrandosi sul ruolo che hanno tre specifici neurotrasmettitori appartenenti al gruppo delle monoamine, la serotonina (5-HT), la

noradrenalina (NA) e la dopamina (DOPA). L'ipotesi monoaminergica, dunque, si basa sul fatto che questi neurotrasmettitori siano implicati nei sistemi di regolazione emotiva, perciò una disfunzione dei loro processi di rilascio, assorbimento e riassorbimento può determinare un'alterazione del tono dell'umore. Per quanto riguarda la serotonina, gli studi di Neumeister e colleghi (2001) hanno evidenziato come, in seguito alla deplezione indotta del triptofano, l'amminoacido precursore del 5-HT, si assiste all'insorgenza temporanea di sintomi depressivi (aumentata affettività negativa come senso di colpa, ansia, irritabilità e ritiro sociale) in soggetti con una storia familiare o con il disturbo, a differenza di coloro che non ne sono vulnerabili. La dopamina agisce, invece, nel sistema cerebrale della ricompensa: alcune ricerche sembrano confermare che la diminuzione della motivazione, dell'energia, dell'*arousal* e del funzionamento cognitivo derivi proprio da una funzionalità alterata di questo neurotrasmettitore (Kring et al., 2017; Favaro e Sambataro, 2021). Ad oggi, la centralità dell'ipotesi monoaminergica nel DDM è stata ridimensionata in quanto troppo semplicistica, sebbene si sia concordi sull'iposensibilità dei circuiti neurotrasmettitoriali di cui sopra, conoscenza in parte sfruttata per la progettazione dei farmaci antidepressivi più diffusi.

A livello neurobiologico, nei pazienti con DDM si assiste ad un'importante disregolazione del sistema neuroendocrino di produzione del cortisolo, ossia l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*hypothalamic-pitutary-adreno-cortical axis*, HPA). Questo sistema è di fondamentale importanza in quanto regola la produzione ormonale dell'organismo che, a sua volta, determina una risposta funzionale o meno alle richieste ambientali. In particolare, l'attivazione dell'organismo a fronte di situazioni di stress emotivo intenso si deve all'amigdala e alla sua interazione con l'ipotalamo, una struttura del sistema nervoso centrale che regola l'omeostasi dell'organismo (Bear, Connors e Paradiso, 2016). Esso è collegato con l'ipofisi, una ghiandola fondamentale posta sotto la base del cervello che media gli impulsi derivanti dall'ipotalamo e li traduce in termini di secrezioni ormonali. L'ipofisi è divisa in due parti: quella posteriore è deputata al rilascio di neurormoni come l'ossitocina e la vasopressina, mentre quella anteriore produce ormoni con effetti su gonadi, tiroide, ghiandole mammarie e surrenali. Quest'ultime sono ghiandole poste nella parte superiore dei reni e, a loro volta, sono divise in parte corticale, coinvolta nel circuito HPA, e midollare. Nello specifico, i neuroni dell'ipotalamo rilasciano un ormone (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) che percorre il breve tragitto verso l'ipofisi anteriore dove, entro 15 secondi, stimola la secrezione di corticotropina, definita anche ormone adrenocorticotropo (ACTH). Questo entra a sua

volta nella circolazione e, una volta raggiunte le ghiandole corticali surrenali, permette la produzione di cortisolo (Bear, Connors e Paradiso, 2016). Detto anche "ormone dello stress", il cortisolo è un glucocorticoide che viene secreto per far fronte alle situazioni di stress intenso per rispondere in modo adeguato. Essendo anche uno steroide, questo ormone ha la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica che riveste il cervello e ciò gli permette di interagire con specifiche cellule dell'ipotalamo affinché il suo meccanismo di produzione venga inibito e i suoi livelli nell'organismo non diventino eccessivi e dannosi (Bear, Connors e Paradiso, 2016). Tuttavia, gli individui con depressione maggiore manifestano primariamente un'attivazione più elevata e costante dell'amigdala che, quindi, comporta una produzione di cortisolo maggiore del normale e prolungata nel tempo. Oltre a ciò, sembra essere alterato anche il meccanismo di *feedback* retroattivo da parte dei recettori ippocampali per i glucocorticoidi che negli individui con depressione non arrestano la produzione di cortisolo. Ciò provoca costanti danni alle cellule dell'ippocampo che per questo motivo risulta ridotto volumetricamente (Videbech e Ravnkilde, 2004) e che, di conseguenza, non riesce a fornire una risposta adeguata (Kring et al., 2017).

Tali meccanismi disfunzionali possono essere verificati anche con il test del desametasone, un ormone che arresta la produzione di cortisolo: i soggetti con depressione rilasciano quantità significativamente maggiori di glucocorticoidi dopo la somministrazione rispetto ai controlli sani (Sher, 2006). L'iperattivazione del sistema di allarme dell'organismo si riflette poi sul sistema immunitario e parasimpatico che, a loro volta, possono essere responsabili del cosiddetto "comportamento di malattia" manifestato in ritiro, inattività, anedonia e perdita di appetito con l'obiettivo di preservare l'energia (Durisko et al., 2015).

Si possono osservare delle alterazioni anche sul piano strutturale e funzionale della connettività delle strutture cerebrali nei pazienti con DDM rispetto ai soggetti sani. In particolare, si riscontra una riduzione dello spessore della corteccia cerebrale, soprattutto nella corteccia prefrontale dorsolaterale, cingolo anteriore, lobi temporali e insula, oltre a una riduzione del volume dell'ippocampo: grazie al complesso sistema di neurocircuiti integrati, ognuna di queste strutture ha un ruolo chiave sia nei processi cognitivi "freddi" che in quelli "caldi", entrambi precedentemente illustrati (Roiser e Sahakian, 2013).

Un aspetto trasversale alla cognizione dell'individuo è, inoltre, l'elaborazione delle emozioni che viene regolata da strutture interne tra cui l'amigdala e lo striato, i quali

dimostrano dei *pattern* di funzionamento diverso negli individui con depressione rispetto ai sani (Kring et al., 2017).

L'amigdala è responsabile della valutazione affettiva degli stimoli ambientali, e diversi studi confermano che la sua attivazione di fronte a immagini minacciose è più intensa e protratta nel tempo rispetto a quella che si osserva nei soggetti senza DDM (Sheline et al., 2001).

Lo striato e in particolare una sua specifica regione, il nucleo accumbens (NA), normalmente si attivano a fronte di stimoli emotivi con *feedback* di ricompensa positiva. Dunque, un decremento della loro attività può essere collegato alla scarsa motivazione e impegno negli eventi della vita degli individui affetti da patologia depressiva (Kring et al., 2017). La revisione sistematica di Sacher e colleghi (2012) ha analizzato la presenza di aree strutturalmente e funzionalmente alterate in individui con DDM prendendo in considerazione studi che utilizzassero la tomografia ad emissione di positroni (*Positron Emission Tomography*; PET) e la risonanza magnetica per immagini (*Magnetic Resonance Imaging*; MRI). I risultati identificano delle particolari regioni all'interno del circuito limbico-corticale che nella depressione maggiore sono costantemente interessate da diminuzioni del volume della materia grigia e cambiamenti nel metabolismo del glucosio a riposo. In particolare, è emersa una diminuzione del volume dell'amigdala (Van Eijndhoven et al., 2008), dato in contrasto con altri dati presenti in letteratura che, al contrario, ne registrano un ampliamento (Frodl et al., 2008). Tale eterogeneità dei risultati potrebbe essere dovuta alla gravità del quadro depressivo degli individui esaminati: un inspessimento del volume dell'amigdala è tipico dei soggetti al primo episodio depressivo, a differenza di coloro che presentano una depressione ricorrente e che dimostrano una perdita di materia grigia in questo particolare organo (Sacher et al. 2012). Inoltre, è stato registrato un ipermetabolismo del glucosio nella corteccia cingolata anteriore subgenuale (sACC) nei pazienti con depressione non trattata a riposo (Sacher et al. 2012). Una possibile spiegazione che combina i risultati di entrambe le tecniche di imaging suggerisce che la riduzione del volume della materia grigia nell'amigdala sia compensata dall'aumento del metabolismo del glucosio nell'sACC. Questa modulazione può essere interpretata come la risposta adattativa del cervello all'inizio di un episodio depressivo. Inoltre, se questa risposta persiste a lungo termine, potrebbe portare a cambiamenti neuroplastici nel volume dell'amigdala (Sacher et al. 2012).

Vi è, infine, il circuito di *Default Mode Network* (DMN) deputato alla processazione di informazioni rivolte verso sé stessi, che nei pazienti con DDM è iperattivato e

scarsamente modulabile, portando gli individui ad essere eccessivamente focalizzati su sé e a persistere nella ruminazione negativa e disfunzionale (Zhou et al., 2020). Secondo la teoria della neuroplasticità hanno un ruolo fondamentale le neurotrofine, ovvero fattori di crescita che regolano la plasticità cerebrale del cervello adulto e, tra queste, il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Il BDNF in individui sani è presente in livelli abbondanti nelle strutture limbiche, come l'ippocampo, e consente il processo di neurogenesi. Lo studio di Lee e Kim (2010) ha dimostrato che, in presenza di DDM, si riscontrano livelli minori di BDNF in conseguenza allo stress e quindi legato a sua volta al malfunzionamento dell'asse HPA. Queste ricerche sono state recentemente utilizzate per indagare per la cinetica di azione di nuovi farmaci antidepressivi: sembra, infatti, che gli antidepressivi ad azione rapida che coinvolgono il neurotrasmettitore glutammato (Glu), quali la ketamina, agiscano in maniera più diretta e rapida sul rilascio del BDNF rispetto a quelli tradizionali che, invece, ne modulano l'espressione genetica (Favaro e Sambataro, 2021).

1.3.2 Modello biopsicosociale

Fino agli anni '80, l'analisi delle cause di malattia e, quindi, anche dell'insorgenza di un disturbo psichico, veniva effettuata tenendo conto soltanto di aspetti biologici alterati e malfunzionanti. Engel (1977) considerava però tale metodologia eccessivamente semplicistica per la descrizione di un fenomeno complesso come quello di malattia; dunque, propose un approccio multifattoriale che considerasse non solo le cause biologiche ma anche quelle derivanti dalla sfera psicologica e sociale dell'individuo. Nacque così il modello bio-psico-sociale per lo studio dei disturbi fisici e psichici dell'essere umano. Anche nell'esposizione delle cause alla base del disturbo depressivo si può, quindi, far riferimento a cause biologiche (per esempio, le teorie genetiche), psicologiche (caratteristiche stabili e predisposizioni individuali) e sociali (caratteristiche della società nella quale è inserito l'individuo).

A livello genetico, diversi studi sui familiari dei pazienti con DDM dimostrano tassi di ereditarietà del disturbo pari al 35% (Favaro e Sambataro, 2021). Questo dato aumenta quando si studiano soggetti con il disturbo in forma più grave (Kring et al., 2017). Una metanalisi di studi di associazione genomica (*Genome-wide Association Studies*, GWAS) ha preso in considerazione i dati di 1,3 milioni di individui di cui circa 371 mila con depressione e ha identificato 243 loci genetici di rischio diversi, dimostrando che il DDM è altamente poligenico con circa 12 mila varianti che spiegano il 90% dell'ereditarietà del

disturbo (Als et al., 2023). Questa caratteristica del disturbo depressivo costituisce una complicanza a livello diagnostico in quanto comporta la manifestazione di diversi quadri clinici molto eterogenei con sintomi diversi tra loro ma che comunque soddisfano i criteri per la diagnosi (Mullins e Lewis, 2017). La poligenia del DDM si manifesta non solo a livello di sintomatologia ma anche in termini di ereditarietà: alcuni individui potrebbero non esserne affetti ma portatori di diverse varianti che si manifestano in altrettanti quadri clinici. Per questo motivo, quando si effettuano studi che coinvolgono individui con DDM si deve considerare un campione numeroso al fine di ridurne l'eterogeneità (Mullins e Lewis, 2017). Un approccio particolare agli studi di genetica è quello di considerare le variazioni geniche in relazioni all'ambiente di vita dell'individuo, in linea con l'ipotesi diatesi-stress. Con questo approccio si è individuato un importante polimorfismo del gene trasportatore della serotonina (5-HT): una isoforma corta (*short*, "s") e una lunga (*long*, "l"). Gli individui omozigoti per la forma "s" sembravano essere maggiormente predisposti a sviluppare depressione rispetto agli omozigoti per la forma "l", soprattutto se in presenza di quattro o più eventi stressanti nella vita o di maltrattamento infantile (Uher e McGuffin, 2010). Ciò richiama il concetto dell'epigenetica, ossia l'indagine del ruolo dell'ambiente nelle modificazioni potenzialmente ereditabili dell'espressione genica degli individui. Ad esempio, la metanalisi di Park e colleghi (2019) aveva l'obiettivo di indagare il ruolo di stress ambientali cronici nella mediazione della resilienza e/o della vulnerabilità ad essi in individui con DDM, ipotizzando quindi che lo stress possa generare modificazioni nell'espressione di alcuni geni chiave del disturbo. I risultati hanno confermato le premesse iniziali, dimostrando che i geni delle neurotrofine (ad esempio il BDNF) e i componenti del sistema dei glucocorticoidi (ad esempio NR3C1 e FKBP5) e della serotonina (ad esempio SLC6A4) di individui con depressione maggiore hanno subìto modifiche epigenetiche a causa dell'esposizione a stress di vario tipo come maltrattamenti infantili, perdita precoce dei genitori o stress da lavoro correlato (Park et al., 2019). Questa metanalisi non è l'unica ricerca ad aver individuato nello stress ambientale un fattore di rischio per l'insorgenza della depressione, che influenza in maniera significativa la traiettoria di malattia sin dalle prime fasi dello sviluppo. L'esposizione precoce ad eventi stressanti come problematiche familiari, psicopatologia dei genitori, e abusi o neglect fisici ed affettivi, anche durante la gravidanza, costituisce quindi un primo fattore che determina la vulnerabilità di determinati individui alla depressione (Biaggi e Pariante, 2015). La relazione tra fattori ambientali e genetica potrebbe in parte essere spiegata anche dal ruolo del sistema immunitario, la cui risposta

è costituita da un insieme complesso di organi e cellule deputate a diverse funzioni, che permettono di fornire un'azione più o meno specifica e adattiva (Eyre e Baune, 2012). I processi neuroimmunitari sono fondamentali per lo studio della depressione in quanto influenzano in modo diretto e indiretto la fisiopatologia del disturbo coinvolgendo i sistemi della neuroplasticità, i sistemi monoaminici e il funzionamento dell'asse HPA. Quando l'organismo deve fronteggiare uno stress, parte della risposta immunitaria consiste nel rilascio di citochine, ovvero proteine che sono la causa della febbre e dell'infiammazione e che hanno come obiettivo la guarigione dell'organismo. Tra queste vi sono l'interleuchina (IL)-1, IL-6, l'interferone e il fattore di necrosi tumorale alpha (TNFα) che, quando vengono rilasciate promuovono il cosiddetto "comportamento da malattia", ovvero ritiro psico-motorio, affaticamento, alterazioni del sonno e dell'appetito e altri comportamenti simil-depressivi (Eyre e Baune, 2012). A livello neurobiologico, le citochine pro-infiammatorie influenzano il metabolismo della serotonina diminuendo i livelli del triptofano, il suo precursore, e quindi portando a una minore produzione del neurotrasmettitore. Inoltre, esse influenzano l'attività dell'asse HPA, inibendo il funzionamento dei recettori per i glucocorticoidi e amplificando, di conseguenza, la risposta allo stress. Infine, negli ultimi anni è stata riconosciuta l'importante funzione del sistema immunitario nella neuroplasticità, coinvolgendo l'attività delle citochine e di specifiche cellule neuroimmuni, tra cui le T reg e T CD4+ autospecifiche (Eyre e Baune, 2012). In particolare, il ruolo fisiologico di queste cellule è quello di promuovere la neurogenesi delle cellule dell'ippocampo. Inoltre, le T CD4+ autospecifiche sono coinvolte nel funzionamento cognitivo attraverso la produzione di componenti antinfiammatori e neuroprotettivi. In presenza di condizioni patologiche come la depressione, entrambe le cellule inibiscono la neurogenesi nell'ippocampo, compromettono la produzione di fattori di crescita cerebrale come il BDNF e la sorveglianza ai processi sani nel SNC (Eyre e Baune, 2012). Quando gli individui sono sottoposti a stress cronici, perciò, il sistema immunitario si attiva in maniera prolungata ed eccessiva, predisponendo l'organismo a sviluppare disturbi fisici e psichiatrici. La relazione tra stress e depressione è dunque bidimensionale perché gli individui con depressione sono maggiormente vulnerabili ad altre patologie ma anche i processi immunitari, inducendo i comportamenti da malattia, predispongono a loro volta all'insorgenza del disturbo depressivo (Eyre e Baune, 2012).

Gli eventi stressanti nella vita dell'individuo che sviluppa depressione maggiore possono essere anche contingenti all'esordio del disturbo: ad esempio, la perdita del lavoro,

l'interruzione di una relazione importante (Kendler et al., 2003) o le difficoltà interpersonali. Queste ultime possono sorgere in individui che sono esposti a contesti familiari nei quali l'espressione dell'emotività è eccessivamente volta ad aspetti disfunzionali come la critica, l'ostilità o il biasimo, con il risultato di una mancata percezione di supporto sociale, fondamentale per riuscire ad affrontare al meglio gli eventi stressanti (Kring et al., 2017). L'ambiente di vita dell'individuo ha quindi un ruolo chiave nell'insorgenza del disturbo ma, in riferimento al modello biopsicosociale di Engel (1977), soltanto se viene messo in relazione con i fattori biologici appena delineati e i fattori psicologici. Tra questi si trovano caratteri stabili come l'età o il genere, oppure stili di vita e pratiche abituali dell'individuo. Il DDM è circa due volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini e si manifesta in media intorno ai 25 anni: tale età di esordio ha recentemente subìto un'anticipazione, probabilmente a causa dei cambiamenti socioculturali (Favaro e Sambataro, 2021). La maggiore prevalenza femminile rispetto a quella maschile del disturbo sembra essere accentuata soprattutto nei gruppi culturali in cui vigono dei ruoli di genere più tradizionali (Seedat et al., 2009). Le ragioni sono di tipo sociale e psicologico per cui le donne tenderebbero ad essere maggiormente esposte a stress cronici rispetto agli uomini. Inoltre, la pressione del proprio ruolo sociale e degli standard fisici interagisce anche con i complessi aspetti ormonali che caratterizzano il corso della vita di una donna. Negli uomini, inoltre, ci sarebbe minore tendenza alla ricerca di approvazione e intimità nelle relazioni interpersonali (Kring et al., 2017). Un altro fattore che potrebbe contribuire a spiegare la differenza nella prevalenza del disturbo è la tendenza ad attuare, da parte del genere maschile, strategie di *coping* orientate maggiormente sul problema piuttosto che sulle emozioni, tipica invece del genere femminile (Kring et al., 2017). Infine, considerando lo stile di vita di un individuo, è possibile osservare che le ridotte possibilità e risorse accessibili a causa di uno status socioeconomico meno agiato, sono fattori che influenzano notevolmente la prevalenza del disturbo (Kring et al., 2017). Uno studio di Butterworth, Olesen e Leach (2012) ha indagato questo aspetto in un campione di quasi 9000 individui tra i 16 e gli 85 anni in Australia ed ha riscontrato che la variabile maggiormente impattante nel rischio di insorgenza della depressione sono le difficoltà economiche e finanziarie rispetto ad altri aspetti come l'istruzione, il ruolo lavorativo o la principale fonte di reddito.

1.3.3 Teorie psicologiche

Tra i fattori psicologici che determinano il disturbo possono essere delineati dei processi di pensiero disfunzionali e convinzioni negative di individui con depressione che negli

anni sono state oggetto di molteplici studi e capisaldi di altrettante teorie di matrice cognitiva. Tra queste, le più rilevanti sono la teoria cognitiva di Aaron Beck (1967), la teoria dell'impotenza appresa (*learned hopelessness theory*) e della ruminazione (*rumination theory*). Inoltre, alcune ricerche suggeriscono che vi è un tratto di personalità caratteristico delle persone che sviluppano depressione: il nevroticismo, definito anche "affettività negativa". Chi è caratterizzato da questo tratto di personalità tende più frequentemente a provare emozioni negative quali tristezza, senso di colpa, ostilità, ansia e dimostra livelli maggiori di preoccupazione e ruminazione. Tale tratto predisporrebbe l'individuo ad essere più vulnerabile a fronte di eventi stressanti (Kring et al., 2017; Favaro e Sambataro, 2021).

1.3.3.1 Teoria cognitiva

Aaron Beck, psichiatra e psicoterapeuta statunitense, nel 1967 ha elaborato la "Triade Cognitiva della depressione", che ancora oggi è considerata una delle più valide tra quelle esistenti. Secondo Beck, l'esperienza precoce di eventi particolarmente stressanti, come la perdita dei genitori o il rifiuto da parte dei pari, causerebbe una "triade cognitiva negativa", ovvero la formazione di schemi disfunzionali sul sé, sugli altri e sul futuro. Tali schemi di pensiero, agiscono in modo inconscio attraverso i significati che l'individuo attribuisce alle esperienze che vive, comportando in questo modo un circolo vizioso con i sintomi depressivi, alimentando il basso tono dell'umore e i comportamenti di ritiro (Beck, 1967). Fanno parte dei processi di pensiero disfunzionale anche i *bias* cognitivi come il ragionamento dicotomico, l'inferenza arbitraria, la generalizzazione o la minimizzazione, l'astrazione selettiva e i *bias* attentivi, interpretativi e mnestici che portano le persone che soffrono di depressione ad una elaborazione preferenziale di materiale congruente con l'umore depresso, focalizzandosi quindi sugli aspetti negativi della loro esperienza. (Beck, 1967). Tuttavia, sembra che questa tendenza influenzi più forme della cognizione, tra cui l'attenzione, la memoria, l'interpretazione e le aspettative future, aspetti che sono stati oggetto della revisione sistematica di LeMoult e Gotlib (2019). I *bias* attentivi sono oggetto di numerosi dibattiti in quanto gli strumenti utilizzati per valutarli hanno dimostrato nel tempo diverse lacune. La maggior parte degli studi ha utilizzato il compito *dot-probe,* nel quale i soggetti devono indicare la posizione di un punto nello spazio presentato a seguito di uno stimolo a valenza positiva o negativa (solitamente un volto umano). L'ipotesi di fondo è che i soggetti elaborino più velocemente lo stimolo negativo e che si registrino, quindi, tempi di reazione inferiori rispetto ai controlli sani. I risultati, tuttavia, hanno confermato questa tendenza soltanto

quando i volti venivano presentati per una durata maggiore ai 1000 ms, in modo tale che il soggetto avesse il tempo di elaborare la loro valenza; in prove con presentazione di stimoli per tempistiche subliminali, invece, non si sono riscontrate differenze nei tempi di reazione tra depressi e controlli (LeMoult e Gotlib, 2019). Questi risultati contrastanti sono stati verificati in altri studi attraverso l'utilizzo di moderni strumenti di *eye-tracking* che valutano la specifica allocazione dello sguardo in determinate aree di interesse e i cui meccanismi di funzionamento verranno delineati in successivi paragrafi.

Lo studio condotto da Kube e colleghi (2020) si è concentrato, ad esempio, sul *bias* dell'elaborazione predittiva riscontrato negli individui con depressione che, a sua volta dipende da una distorsione cognitiva dell'interpretazione degli eventi passati. Le previsioni di eventi futuri, infatti, si basano solitamente sulla valutazione dell'*outcome* delle esperienze passate e tendono ad essere congruenti con esse. I soggetti depressi dimostrano, quindi, aspettative negative sul futuro in quanto distorcono la loro percezione degli eventi passati, che vengono giudicati negativamente o, qualora fossero positivi, vengono minimizzati. Inoltre, grazie all'esame di correlati neurofisiologici dei deficit nell'elaborazione degli errori di previsione, sembra che gli individui con depressione tendano anche alla rivalutazione di eventuali prove che disconfermano la negatività del quadro della situazione, creando un circolo vizioso negativo. Le convinzioni generate dall'individuo diventano in questo modo precise e coerenti tra loro, tanto da non prevedere scenari alternativi: in questo modo il circolo diventa auto-rinforzante e mantiene la patologia nel tempo (Kube et al., 2020).

Anche i *bias* della memoria sono strettamente coerenti al tono dell'umore dell'individuo con depressione (LeMoult e Gotlib, 2019). Nelle prove di memoria esplicita, essi tendono a ricordare in modo preferenziale aspetti negativi piuttosto che neutri e faticano a richiamare alla mente ricordi positivi (Gotlib, Roberts e Gilboa, 1996). Questa tendenza, inoltre, sembra essere maggiore per stimoli negativi rilevanti per la depressione, piuttosto che stimoli negativi generalizzati, e dipende dalla modalità di codifica iniziale dell'evento: i soggetti sani, infatti, rilevano e tengono a mente più facilmente fatti positivi rispetto a quanto ricordano gli individui con depressione (Gotlib et al., 2011). I compiti di memoria implicita, cioè che non valutano un richiamo cosciente del ricordo, costituiscono una misura del *bias* mnestico più valida perché slegata da intenzioni volontarie del soggetto (Graf & Schacter, 1985). Le prestazioni in compiti di memoria implicita registrano maggiori ricordi a valenza negativa correlati con la presenza di

sintomi depressivi ma questo aspetto non è confermato dalla totalità degli studi; al contrario esso sembra dipendere dal tipo di compito (test di richiamo o di riconoscimento) e dalla rilevanza degli stimoli per il soggetto (LeMoult e Gotlib, 2019). La memoria autobiografica viene invece misurata dall'*Autobiographical Memory Test* (AMT), che richiede di riportare uno specifico ricordo riguardo la propria vita, innescato da parole chiave positive o negative. Rispetto ai controlli sani, gli individui con una storia di depressione tendono a riportare una categoria di eventi simili (ad esempio andare in vacanza con la famiglia) piuttosto che un fatto specifico (ad esempio una gita in particolare con spazio e tempo ben definiti) (LeMoult e Gotlib, 2019). Sembra che questa ipergeneralizzazione del ricordo sia associata a difficoltà di *problem solving*, di imaginazione prospettica e alla maggiore durata degli episodi depressivi (Raes et al., 2005). Infine, le distorsioni cognitive correlate alla depressione coinvolgono anche i processi di controllo inibitorio e di aggiornamento delle informazioni negative nella memoria di lavoro (LeMoult e Gotlib, 2019). Questi risultati sono emersi da diversi studi riassunti nella revisione di LeMoult e Gotlib (2019) e hanno utilizzato il compito di priming affettivo, con il quale si esaminano le capacità di ignorare intenzionalmente contenuti a valenza positiva o negativa. In particolare, i soggetti disforici, attualmente depressi e con una storia di depressione hanno difficoltà a inibire le informazioni negative, ma non positive, dalla memoria di lavoro (Goeleven et al., 2006; Joormann, 2004; Joormann e Gotlib, 2010). Questa difficoltà inerente alla memoria di lavoro sembra essere associata all'uso di strategie di regolazione delle emozioni più disadattive come la ruminazione, che è il processo che caratterizza la *rumination theory*, una delle teorie cognitive più riconosciute riguardanti la depressione (Joormann e Gotlib, 2010) che verrà esposta nei prossimi paragrafi.

1.3.3.2 Learned Hopelessness Theory

Un'altra teoria complementare a quella di Beck sull'insorgenza della depressione è la *Learned Hopelessness Theory* descritta da Abramson nel 1990. Questo modello si appoggia alla precedente teoria di Maier e Seligman (1976) che ipotizza un senso di impotenza provato dagli individui che sono esposti a una serie di eventi avversi, e che genera in loro sintomi depressivi di perdita di interesse, tristezza, scarsa capacità di concentrazione e decisione, e autosvalutazione. Abramson (1990) si concentra sugli stili di attribuzione, ovvero sulle spiegazioni che ognuno utilizza per le cause di un evento avverso, che possono essere stabili (permanenti) o instabili (temporanee), e globali o specifiche per quell'esperienza. L'insorgenza della sintomatologia depressiva sarebbe

favorita in individui che considerano le cause degli eventi come stabili e globali piuttosto che instabili e specifiche, aspetto che è stato provato da studi applicativi con *l'Attributional Style Questionnaire* (ASQ, Questionario sugli Stili di Attribuzione; Peterson et al., 1982). Il concetto dell'impotenza, in questa teoria, si declina poi con la disperazione (*helplessness*), ovvero lo stato d'animo caratterizzato dalla convinzione che le proprie azioni non porteranno ad esiti utili per cambiare una situazione negativa (Abramson et al., 1990). Tale modalità di approcciarsi agli eventi di vita, secondo Trindade, Mendes e Ferreira (2020), è strettamente correlata a bassi livelli di flessibilità psicologica, ovvero la capacità di osservare la realtà senza giudicarla come se fosse stata precedentemente plasmata in funzione ad esperienze passate. Gli individui con bassa flessibilità psicologica non riescono ad attuare la cosiddetta "defusione cognitiva", ovvero non creano una certa distanza dai fatti negativi che accadono per concentrarsi in ciò che, invece, è positivo. Il loro studio su 84 partecipanti di nazionalità portoghese ha evidenziato un ruolo chiave della flessibilità psicologica come modulatore nella relazione tra impotenza appresa e sintomi depressivi. Coloro che sperimentavano maggiori livelli di impotenza appresa, misurata dalla *Learned Helplessness Scale* (LHS), e che avevano anche livelli più elevati di flessibilità cognitiva, manifestavano sintomi depressivi in forma più attenuata di coloro che invece riportavano più rigidità mentale (Trindade, Mendes e Ferreira, 2020). Ciò suggerisce che coloro che hanno maggiori probabilità di modificare i meccanismi dell'impotenza appresa potrebbero trarre beneficio da un *training* di capacità mentali come la flessibilità psicologica, per migliorare i sintomi depressivi (Trindade, Mendes e Ferreira, 2020).

1.3.3.3 Rumination Theory

La *Rumination Theory*, proposta da Nolen-Hoeksema nel 1991, si concentra maggiormente sulla modalità di pensiero tipica delle persone con depressione. "Ruminare" significa ripensare persistentemente a qualcosa di specifico, per esempio ai motivi per cui un evento negativo sia potuto accadere. Questi pensieri ripetitivi generano, quindi, una specie di *loop* mentale che comporta una deflessione dell'umore (Nolen-Hoeksema, 1991) e ostacola il recupero dagli episodi depressivi (Joormann e Gotlib, 2010). Alla base della ruminazione sembrano esserci deficit nei processi inibitori che modulano i pensieri: si segnala un'incapacità a rimuovere dalla memoria di lavoro dei contenuti negativi non rilevanti, anche quando in alcuni compiti viene esplicitamente chiesto di farlo (Joormann e Gotlib, 2010). Un'altra spiegazione del fenomeno è data da Andrews e Thomson (2009), che lo identificano come una strategia evoluzionisticamente

adattiva nella risoluzione dei problemi. Infine, il genere femminile è una discriminante nella maggiore tendenza alla ruminazione. Questo aspetto è stato studiato in primo luogo da Nolen-Hoeksema e colleghi (1999) che hanno riscontrato una maggiore tendenza nelle donne a focalizzare l'attenzione sul proprio umore depresso e a produrre pensieri ruminativi incentrati su sé stesse rispetto agli uomini. Fattori socioculturali come il ruolo stereotipizzato della figura femminile nella cultura occidentale incoraggiano le ragazze ad esprimere emozioni negative come tristezza e paura più facilmente rispetto alla controparte maschile, tendenza che può dare origine ad un dialogo interno tipico della ruminazione (Nolen-Hoeksema e Jackson, 2001). Un aspetto particolare che riportano Ferree e colleghi (2011) è l'influenza che il ciclo mestruale potrebbe avere nella frequenza dei pensieri ruminativi. In questo studio, le donne che riportavano livelli maggiori di progesterone (in fase luteale del ciclo mestruale) sono state oggetto di un maggior numero di ricordi intrusivi spontanei dopo la visione di un film a contenuto emotivo. In base a queste considerazioni, la tendenza alla ruminazione può parzialmente spiegare i maggiori livelli di incidenza del disturbo depressivo nelle donne rispetto agli uomini (Nolen-Hoeksema et al., 1999; Kring et al., 2017).

1.3.3.4 Unified Model of Depression

Alla luce della grande varietà di ipotesi valide come spiegazioni circa l'eziopatogenesi del disturbo depressivo, Beck e Bredemeier hanno proposto il modello unificato della depressione (*Unified Model of Depression;* 2016), ovvero un modello che integra le teorie psicologiche e biologiche alla base dell'insorgenza della depressione. La personalità degli esseri umani, secondo gli autori, è organizzata per soddisfare bisogni che sono determinati biologicamente e per farlo ogni individuo fa affidamento su altre risorse umane per lui vitali. Per questo crea legami con i propri famigliari, con un gruppo di pari o con un partner in modo da assolvere alle proprie necessità di nutrimento, supporto, affiliazione ed investe energia su questi rapporti sociali (Beck e Bredemeier, 2016). Può accadere, però, che l'individuo percepisca un senso di perdita a seguito del fallimento di un investimento energetico in una di queste risorse vitali, ad esempio il rifiuto da parte di una persona cara, la perdita di un figlio o la percezione di scarsa produttività nel lavoro. Tutti questi fattori sono legati dall'impatto negativo che hanno sugli obiettivi evolutivi dell'essere umano e, secondo Beck e Bredemeier (2016), sono fattori precipitanti che portano all'insorgenza della depressione. Gli autori sottolineano, però, che alla base deve sussistere anche una condizione di predisposizione dell'individuo ad una maggiore reattività allo stress, dettata da una serie di fattori di rischio che derivano da traumi

infantili o da aspetti legati alla genetica. Questi fattori di vulnerabilità, infatti, contribuiscono allo sviluppo di *bias* nell'elaborazione delle informazioni provenienti dall'ambiente, portando allo sviluppo nel tempo di convinzioni negative sul sé, sugli altri e sul futuro. Il significato attribuito all'entità del fattore stressogeno, quindi, determina anche la gravità dei sintomi depressivi che costituiscono una modalità di adattamento al fine di conservare l'energia dell'organismo dopo la perdita (Beck e Bredemeier, 2016). La modalità attivata dagli individui per preservare le energie prevede l'innesco di emozioni (ad esempio, tristezza e senso di colpa) e comportamenti (ad esempio ritiro, inattività e ipervigilanza) coerenti con i pensieri negativi e l'attivazione dei "comportamenti di malattia" da parte del SNA e del sistema immunitario, come perdita di appetito e anedonia (Beck e Bredemeier, 2016). L'attivazione prolungata di questo "programma depressivo", però, contribuisce a sua volta ad un circolo vizioso di convinzioni negative che esacerbano ulteriormente gli errori di valutazione, aumentano la riduazione volumetrica in strutture cerebrali chiave per la cognizione, e aggravano così il quadro patologico e il recupero futuro.

Beck e Bredemeier (2016) sostengono che tutti questi meccanismi abbiano un significato a livello evoluzionistico, in quanto siano mossi da scopi di sopravvivenza alla perdita della risorsa vitale. Questo aspetto è supportato anche da studi su altre specie animali come i primati o i roditori che si comportano in maniera analoga. Studi sui primati, ad esempio, riscontrano riduzione dell'attività, pianto, calo dell'appetito e disturbi del sonno a seguito di condizioni di deprivazione sociale (McKinney, Suomi e Harlow, 1971) oppure comportamenti di ritiro e non partecipazione alle lotte competitive con i pari a seguito di una precedente sconfitta (Price e Sloman, 1987). Analogamente, i ratti possono sviluppare comportamenti depressivi quali rallentamento dell'attività motoria a seguito della separazione materna (Hall, 1998) e perdita di interesse per i bisogni primari quando esposti a shock intensi e incontrollabili (Seligman e Maier, 1967). Il modello unificato della depressione proposto da Beck e Bredemeier (2016), dunque, mira ad integrare diversi aspetti delle teorie cognitive classiche con le nuove ricerche sui processi neurobiologici e genetici e le prospettive evolutive della depressione al fine di proporre un quadro coerente e comprensivo di diversi livelli di analisi della patologia.

1.3.4 Emotional Context Insensitivity

Con il contributo del progetto *Research Domain Criteria* (RDoC) promosso dal *National Institute of Mental Health* (NIMH; Insel et al., 2010), a partire dal 2009 si è diffusa una nuova modalità di classificazione dei disturbi mentali basata su dimensioni comportamentali osservabili e misure neurobiologiche, che identifica la psicopatologia in termini di disfunzione di vario tipo ed entità di un particolare sistema. Alla base del disturbo depressivo, secondo questo filone di ricerca, vi è una disregolazione emotiva che comporta un'importante difficoltà dell'individuo con questa patologia ad adattarsi in maniera funzionale all'ambiente circostante. Tuttavia, negli anni sono state formulate diverse ipotesi circa la natura della disfunzionalità nell'espressione delle emozioni, tutte facenti riferimento alla teoria della congruenza dell'umore (Rosenberg, 1998). Secondo Rosemberg (1998), le reazioni emotive vengono potenziate quando lo stato dell'umore e le emozioni temporanee sono congruenti tra loro, mentre in caso di incongruenza si assiste ad un'attenuazione dell'espressività emozionale. Dunque, si può ipotizzare che un individuo depresso sperimenti una diminuzione della reazione emotiva a fronte di uno stimolo piacevole e un aumento della tristezza, invece, a fronte di uno stimolo negativo (Ellis, Beevers e Wells, 2009). La prima ipotesi (*Positive Attenuation Hypothesis*) fornisce una spiegazione consona ai comportamenti di anedonia e alla mancanza di motivazione appetitiva in situazioni potenzialmente gratificanti ed è stata confermata da *trials* clinici nei quali i pazienti depressi dimostravano esattamente queste caratteristiche quando venivano sottoposti alla visione di diapositive raffiguranti scene piacevoli (Rottenberg et al., 2002). La seconda ipotesi (*Negative Potentiation Hypothesis*), invece, si allinea con la teoria cognitiva di Beck (1967), mettendo in luce il potenziamento delle reazioni emotive degli individui con depressione a fronte di stimoli negativi. I pensieri ricorrenti e negativi sul sé, sul mondo e sul futuro, infatti, distorcono negativamente l'interpretazione e l'elaborazione degli stimoli emotivi e facilitano l'insorgere di stati d'animo negativi che, a loro volta, creano un circolo vizioso e alimentano gli schemi disfunzionali, confermandoli. Tuttavia, sebbene questa ipotesi sia ampiamente sostenuta, non vi sono molte prove empiriche a suo favore che coinvolgano i pazienti depressi: le ricerche confermano, infatti, il fenomeno del potenziamento negativo soprattutto su soggetti disforici (Golin et al., 1977). Al contrario, a fronte di stimoli negativi dolorosi o di paura sono state registrate risposte ridotte dell'amigdala (Thomas et al., 2001), del riflesso di startle e dell'attività muscolare (Allen, Trinder e Brennen, 1999), evidenziando quindi un fenomeno opposto a quello proposto a livello teorico.

Partendo dalle ipotesi di reattività attenuata a fronte di stimoli positivi e dai dati che non confermano il potenziamento emotivo dato da eventi negativi, Rottenberg, Gross e Gotlib (2005) hanno formulato la teoria dell'*Emotional Context Insensitivity* (ECI, teoria dell'insensibilità al contesto emotivo). La teoria postula una diminuita reattività emozionale di fronte a stimoli salienti sia positivi che negativi, identificando la depressione come un disturbo di "inerzia comportamentale e affettiva". Coerentemente con questa definizione, il prototipo del paziente depresso si presenta, infatti, con una visione del mondo piatta, vuota e opaca, privo di motivazione appetitiva e caratterizzato da un forte disimpegno per le situazioni di vita quotidiana (Rottenberg, Gross e Gotlib, 2005). Queste alterazioni del sistema di regolazione emozionale possono essere concettualizzate all'interno della matrice dei sistemi a Valenza Positiva e Valenza Negativa postulati dal progetto RdoC (Bylsma, 2021). Alla base di questa ipoattivazione ci sarebbero ragioni adattive (Blysma, Morris e Rottenberg, 2008): gli stati emotivi depressi avrebbero, infatti, il ruolo di segnali interni per inibire l'azione dell'organismo in situazioni in cui l'attività prolungata sarebbe potenzialmente pericolosa (ad esempio, nella storia, durante un periodo di carestia). Citando la teoria della congruenza dell'umore di Rosenberg (1998), quindi, la diminuita reattività emotiva sembra essere innescata da stati d'animo depressivi gravi. Numerose sono le prove empiriche che supportano l'ECI e che denotano minore risposta nelle misure di startle (Dichter et al., 2004) e dei potenziali corticali evento relati (*Event-Related Potentials*, ERPs; Deldin et al., 200) rispetto ai controlli sani. In particolare, gli studi di Proudfit (2015) e Grunewald e colleghi (2019) hanno rispettivamente esaminato due componenti ERP: la *Reward positivity* (RewP) e il *Late Positive Potential* (LPP) o potenziale positivo tardivo. La RewP in soggetti sani comporta un picco positivo 250-300 ms dopo la ricezione di una ricompensa rispetto a una perdita e nello studio di Proudfit (2015) la sua ampiezza era ridotta in partecipanti con depressione, dimostrando insensibilità alle ricompense. Il LPP, invece, indica un'attenzione motivata nei confronti di stimoli emotivi che, però, si è dimostrata attenuata in risposta a volti emotivi e neutri in bambini e adolescenti depressi che sono stati sottoposti ad un compito di Go/NoGo emozionale (Grunewald et al., 2019). Ciò, quindi, conferma una ridotta reattività, in linea con l'ipotesi dell'insensibilità al contesto emozionale.

Lo studio condotto da Rottenberg e colleghi (2002), inoltre, ha coinvolto individui con depressione e controlli sani nella visione di film dal contenuto a valenza neutra, negativa e positiva, a seguito dei quali veniva richiesta un'autovalutazione delle proprie emozioni.

Gli individui depressi hanno dimostrato deficit nella risposta a stimoli emotivi, riportando livelli di tristezza maggiori a seguito del filmato a valenza neutra e minori a seguito di quello a valenza negativa rispetto ai partecipanti sani. Inoltre, i pazienti con depressione hanno riferito un minore aumento di emozioni positive rispetto ai controlli dopo la presentazione del film divertente. Anche nelle autovalutazioni, il gruppo sperimentale ha riconosciuto una minore reattività agli stimoli positivi, coerentemente con gli studi di Allen e colleghi (1999). Un altro studio di Feeser e colleghi (2013) ha valutato la reattività emozionale dei pazienti depressi non trattati in funzione dall'aspettativa di scenari positivi o negativi imminenti utilizzando il metodo della risonanza magnetica funzionale (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI). I soggetti venivano sottoposti ad un paradigma sperimentale consistente nella visione di immagini a valenza positiva, neutra o negativa. Nella metà delle prove, i soggetti venivano preallertati rispetto alla valenza dell'immagine che sarebbe comparsa poco dopo, mentre nella metà restante non ricevevano alcun indizio. Una volta apparsa ciascuna immagine, il compito era quello di premere un pulsante e, nel mentre, venivano registrati i dati di attivazione cerebrale. Si ipotizzava una minore reattività emotiva a seguito dell'aspettativa di stimoli positivi e, invece, una maggiore a seguito dell'aspettativa di stimoli negativi. La prima ipotesi è stata confermata da un'attenuata attivazione della corteccia prefrontale laterale sinistra (giro frontale inferiore), implicata nell'aspettativa positiva; al contrario, la seconda ipotesi non è stata validata in quanto l'attivazione è stata minore nei pazienti depressi rispetto ai controlli anche nella corteccia orbitofrontale laterale destra (giro frontale medio), coinvolta nei processi di aspettativa negativa. Questa attenuazione era specifica per l'anticipazione (e non la percezione) di stimoli emotivi e suggerisce l'insensibilità al contesto emotivo piuttosto che un *bias* di elaborazione negativa della depressione. Tali evidenze, dunque, dimostrano anche a livello neurobiologico la validità della teoria dell'*Emotional Context Insensitivity*. Le implicazioni di questo deficit affettivo sono importanti nel decorso della patologia: gli individui con depressione, non essendo in grado di rispondere in modo corretto dal punto di vista emotivo agli stimoli ambientali, riescono in misura minore ad adattarsi alle situazioni avverse e mutevoli, dimostrando un funzionamento psicosociale peggiore rispetto a individui sani (Rottenberg e Gotlib, 2004; Blysma, Morris e Rottenberg, 2008). Gli studi prospettici di Rottenberg e colleghi (2002), hanno confermato che reazioni comportamentali e fisiologiche minori a un filmato piacevole erano predittori di minore probabilità di guarigione dalla depressione. Ancora, Joormann e Gotlib (2010) hanno notato una generale ipoattivazione in entrambi i sistemi

motivazionali non solo in pazienti depressi ma anche in soggetti sani con familiarità per il disturbo, ipotizzando che l'insensibilità al contesto emozionale possa essere un fattore di vulnerabilità anche per l'insorgenza del disturbo. Infine, anche Hill e collaboratori (2019) hanno contribuito al supporto dell'ipotesi ECI confrontando le tre teorie appena descritte riguardanti la disregolazione affettiva nella depressione. L'analisi dei dati della componente ERP corrispondente al potenziale positivo tardivo (LPP) ha confermato un'importante attenuazione della reattività a fronte di stimoli emotivi a prescindere dalla loro valenza positiva o negativa.

1.4 Eye tracking nello studio della depressione

Tra le metodologie di assesment del DDM si annoverano i colloqui con il terapeuta, la somministrazione di questionari e la registrazione di indici psicofisiologici o biosegnali, "ovvero una traccia verso il comportamento che passa attraverso un apparato" (Pennisi e Sarlo, 1998). I biosegnali sono degli indicatori importanti di una patologia perché, attraverso l'individuazione di modifiche valoriali degli stessi rispetto al livello basale, consentono di segnalare l'eventuale insorgenza di un quadro psicopatologico. Gli strumenti che consentono la misurazione dei biosegnali permettono, quindi, di risolvere l'antica questione mente-corpo, cercando di indagare aspetti mentali spesso inconsci a partire da manifestazioni corporee (Pennisi e Sarlo, 1998) e tra questi rientrano anche i dispositivi di tracciamento oculare (*eye-tracking*). *L'eye-tracking* è una tecnica di monitoraggio del movimento oculare con lo scopo di comprendere dove si concentra l'attenzione visiva di un individuo attraverso l'analisi dello sguardo e del tempo che un individuo dedica all'osservazione di determinati stimoli (Novák, 2023). L'utilizzo di queste tecnologie in ambito di ricerca è molto importante in quanto, tramite il monitoraggio oculare durante l'intera prova, è possibile individuare delle aree di maggiore interesse (AOIs, *areas of interest*) oppure degli elementi distrattori che, se corrispondenti a stimoli associati alla psicopatologia, possono costituire degli indici importanti di *bias* attentivi tipici di quadri patologici come la depressione (Hunter et al., 2020). Le distorsioni cognitive solitamente vengono identificate con la misurazione dei tempi di reazione (*reaction time*, RT) attraverso paradigmi sperimentali in cui il soggetto deve premere dei pulsanti specifici nel momento in cui vede determinati stimoli sullo schermo di un computer. Tuttavia, questi presentano delle limitazioni intrinseche che ostacolano la diretta relazione tra le misure attentive vere e proprie e la pressione effettuata sul tasto e li rendono strumenti incompleti. Inoltre, il compito del *dot probe*, uno tra gli strumenti maggiormente utilizzati per la misura del *bias* attentivo, ha

recentemente dimostrato scarsi livelli di precisione nella misurazione in quanto si tratta di uno test che fotografa l'orientamento dell'attenzione solo in un momento preciso della prova (LeMoult e Gotlib, 2019). Per questo motivo l'*eye-tracking* si pone come valido strumento di osservazione di più componenti all'interno del processo attentivo in tempo reale (Armstrong e Olatunji, 2012). Thompson e colleghi (2019) hanno chiesto ai partecipanti di rilevare i cambiamenti in alcuni volti di soggetti a loro presentati, concentrandosi sulla bocca. In realtà, dall'*eye-tracking* emerge un forte *bias* attentivo per gli occhi dei soggetti in quanto i partecipanti dello studio allocavano una fissazione precoce in questa sede: ciò conferma l'importanza dell'utilizzo di sistemi di tracciamento oculare come strumenti di analisi di correlati fisiologici nella risposta agli stimoli ambientali in ambito di ricerca psicologico. Nello specifico, per quanto riguarda il DDM, lo strumento di tracciamento oculare viene applicato ai compiti di visione libera di stimoli utilizzati anche per i disturbi d'ansia, ma ciascuno stimolo viene presentato per tempi più lunghi in modo da poter comprendere le procedure di elaborazione cognitiva dei soggetti. Il costrutto maggiormente esaminato nello studio della depressione è, quindi, l'abilità di mantenere l'attenzione durante l'intera durata dell'esperimento e viene calcolata attraverso la variabile del tempo di fissazione di uno stimolo. Quest'ultimo sembra riflettere il funzionamento dei processi di controllo attentivo *top-down*: gli stimoli emotivi vincolano il mantenimento iniziale dello sguardo, mentre poi, il suo mantenimento nel tempo sembra svincolarsi da caratteristiche emotive (Nummenmaa, Hyönä e Calvo, 2006). Diversi studi dimostrano che gli individui con depressione hanno difficoltà nel disancorare l'attenzione a seguito di una prima fissazione sullo stimolo in compiti di visione libera (Eizenman et al., 2003), soprattutto quando esso veniva presentato per tempistiche più lunghe e quando aveva caratteristiche di valenza negativa e rilevanza per il sé (De Raedt e Koster, 2010). Gotlib e colleghi (2004) e Goeleven e colleghi (2005) hanno replicato lo studio e ricavato gli stessi risultati utilizzando volti tristi al posto di stimoli negativi generalizzati. Analogamente, Mathews e MacLeod (2005) hanno riscontrato maggiore difficoltà nello sganciare l'attenzione da target negativi da parte di individui con depressione, differenziandoli dal quadro clinico ansioso che, invece, presenta soltanto un orientamento iniziale dell'attenzione verso gli stimoli negativi.

Per quanto riguarda la distribuzione dell'attenzione con stimoli positivi, le conclusioni delle diverse ricerche non sono coerenti. Alcuni hanno riscontrato tempi di fissazione minori degli stimoli positivi da parte di individui con depressione rispetto ai controlli (Duque e Vázquez, 2015); altri, invece, non hanno riscontrato differenze significative tra

i due gruppi (Goeleven et al., 2005). Li e colleghi (2012) hanno condotto uno studio sull'utilizzo dell'*eye tracking* analizzando diverse componenti dell'orientamento del loro sguardo come la fissazione e il movimento saccadico in individui con depressione per individuare eventuali differenze da controlli sani. In particolare, i partecipanti alla ricerca sono stati sottoposti a tre diversi compiti: test di stabilità della fissazione, test del movimento saccadico e test di visione libera. Il primo consisteva nel mantenere lo sguardo fisso su una croce nera posta al centro dello schermo di un computer, sia in un primo momento in cui lo sfondo era semplicemente bianco che, poi, quando apparivano dei distrattori intorno alla croce. Nel secondo compito, i partecipanti dovevamo guardare la stessa croce nera su schermo bianco ma poi, al momento dell'apparizione dello stimolo target (un punto pieno o un punto cavo), essi dovevano spostare lo sguardo il più velocemente e accuratamente possibile su di esso (se il *target* era un punto pieno; compito "pro-saccade") o sul lato opposto (se il *target* era un punto cavo; compito "anti-saccade"). Il compito di visione libera, infine, presentava delle immagini in bianco e nero raffiguranti ambienti naturali, situazioni sociali o oggetti inanimati che i partecipanti dovevano fissare liberamente. I risultati emersi indicano che gli individui con depressione maggiore hanno movimenti oculari anomali rispetto ai controlli sani (Li et al., 2016). Nello specifico, i pazienti depressi dimostrano una stabilità di fissazione più scarsa e dei tempi più lunghi di allocazione dello sguardo nei compiti anti-saccadici. Quest'ultimo aspetto suggerisce la presenza di un'anomalia dei circuiti cerebrali correlati al movimento anti-saccadico, ovvero un deficit nel meccanismo di inibizione dei movimenti oculari. Anche nel compito a visione libera, la durata media di fissazione delle immagini e le tempistiche dei movimenti saccadici erano alterati rispetto ai controlli sani: nel medesimo periodo di tempo, infatti, i pazienti con depressione catturavano un numero minore di informazioni e le elaboravano più lentamente dei controlli. Alla luce di questi risultati, dunque, lo strumento di *eye tracking* può essere utilizzato per valutare la funzione cognitiva, psicomotoria e di inibizione del movimento, oltre che la capacità di esplorazione visiva e la memoria di lavoro spaziale degli individui. Per questo è uno strumento estremamente utile per esplorare la patogenesi e i biomarcatori clinici del quadro depressivo maggiore e diventare anche un metodo diagnostico per la diagnosi differenziale con altre patologie (Li et al., 2016).

1.5 Trattamento del Disturbo Depressivo Maggiore

La risposta al trattamento di un disturbo mentale viene definita tale quando corrisponde a una riduzione di almeno 50% dei sintomi rispetto al livello di baseline, mentre si parla di remissione quando si raggiunge uno stato di benessere globale in cui non vi sono sintomi residui. Il tasso di risposta al trattamento nei *trials* clinici per il DDM è mediamente al 50% mentre quello di remissione completa è del 30%; la metà dei pazienti in remissione, infine, presenta dei sintomi depressivi residui affettivi e cognitivi mentre il 15% dei pazienti risponde in maniera inadeguata o viene definito resistente al trattamento, presentando una ricaduta a seguito di almeno due trattamenti adeguati in termini di dosaggio, tempistiche e aderenza del paziente (Favaro e Sambataro, 2021). Il trattamento per i disturbi depressivi si articola in una serie di interventi di matrice farmacologica, psicoterapica, comportamentale e di neurostimolazione.

1.5.1 Terapie farmacologiche

La terapia farmacologica per la depressione maggiore comprende diverse classi di farmaci distinti in tre categorie:

- Farmaci di I generazione: triciclici (*tricyclic antidepressant*; TCA) e inibitori delle monoamminossidasi (I-MAO);
- Farmaci di II generazione: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*; SSRI);
- Farmaci di III generazione: inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (*Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*; SNRI).

I meccanismi di funzionamento e gli effetti collaterali di questi farmaci variano. I TCA, tra cui l'amitriptilina o l'imipramina, sono stati i primi antidepressivi introdotti nel mercato e devono il loro nome alla loro struttura chimica a tre anelli. Essi bloccano la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina da parte dei trasportatori ma sono accompagnati da una serie di effetti collaterali importanti quali sonnolenza, sedazione, ipotensione, stati confusionali, blocchi intestinali, aumento dell'appetito (Julien, Advokat e Comaty, 2015). Gli I-MAO, invece, agiscono a livello post-sinaptico, riducendo la degradazione enzimatica di 5-HT e NA. Presentano effetti collaterali potenzialmente gravi, soprattutto in quanto interagiscono con altri farmaci o con alcuni alimenti comuni, per cui la loro assunzione è vincolata a restrizioni dietetiche. Recentemente l'interesse per questa classe di antidepressivi è stato rinnovato grazie all'introduzione di una nuova e promettente formulazione, la seleginina, che ha meno effetti collaterali e si è dimostrata

efficace per la depressione moderata o severa portando miglioramenti della sintomatologia visibili in pochi giorni (Julien, Advokat e Comaty, 2015).
Gli SSRI, come la fluoxetina, sono nati per ovviare ad alcune lacune dei farmaci di prima generazione, tra cui la lenta velocità d'azione e gli effetti collaterali gravi. Gli SSRI sono potenti inibitori del trasportatore presinaptico per la ricaptazione della serotonina, aspetto responsabile sia delle azioni terapeutiche che della cosiddetta "sindrome serotoninergica", insorta per l'eccessiva presenta di 5-HT (Julien, Advokat e Comaty, 2015). Questo pattern di reazioni avverse comporta disturbi cognitivi come disorientamento, confusione e ipomania, agitazione comportamentale, allucinazioni visive, disfunzioni al SNA (ad esempio febbre, sudorazione, diarrea) e compromissione neuromuscolare che prevede un aumento dei riflessi e atassia. Nonostante ciò, sono maggiormente tollerabili e meno tossici rispetto ai TCA, pur mantenendo tassi di efficacia analoghi (Julien, Advokat e Comaty, 2015).
I farmaci di terza generazione sono definiti anche dual action, perché, a differenza degli SSRI, agiscono in due o più siti neurotrasmettitoriali. Tra gli SNRI si trovano la venlafaxina, la mirtazepina o la duloxetina, che agiscono bloccando la ricaptazione della serotonina o della noradrenalina in funzione del dosaggio somministrato. Gli effetti collaterali sono molto inferiori rispetto alle classi di farmaci precedenti, aspetto che li rende valide alternative (Julien, Advokat e Comaty, 2015). Nella figura 1 è illustrato a livello grafico il meccanismo d'azione degli I-MAO, triciclici e SSRI come la fluoxetina nel meccanismo della produzione e ricaptazione dei neurotrasmettitori 5-HT e NA.

Diversi *trials* clinici attestano l'efficacia farmacologica al 50-70% sul miglioramento della condizione dei soggetti che soffrono di depressione a seguito del completamento della terapia; tuttavia, circa il 40% dei pazienti cessa l'assunzione di farmaci entro il primo mese di cura a causa degli eccessivi effetti collaterali derivanti tra cui vertigini, mal di testa e disturbi gastrointestinali (Kring et al., 2017; Bear, Connors e Paradiso, 2016). Tassi di efficacia terapeutica più elevati si registrano, tuttavia, associando la terapia farmaceutica con la psicoterapia per la maggior parte delle persone affette da depressione (Otte et al., 2016).

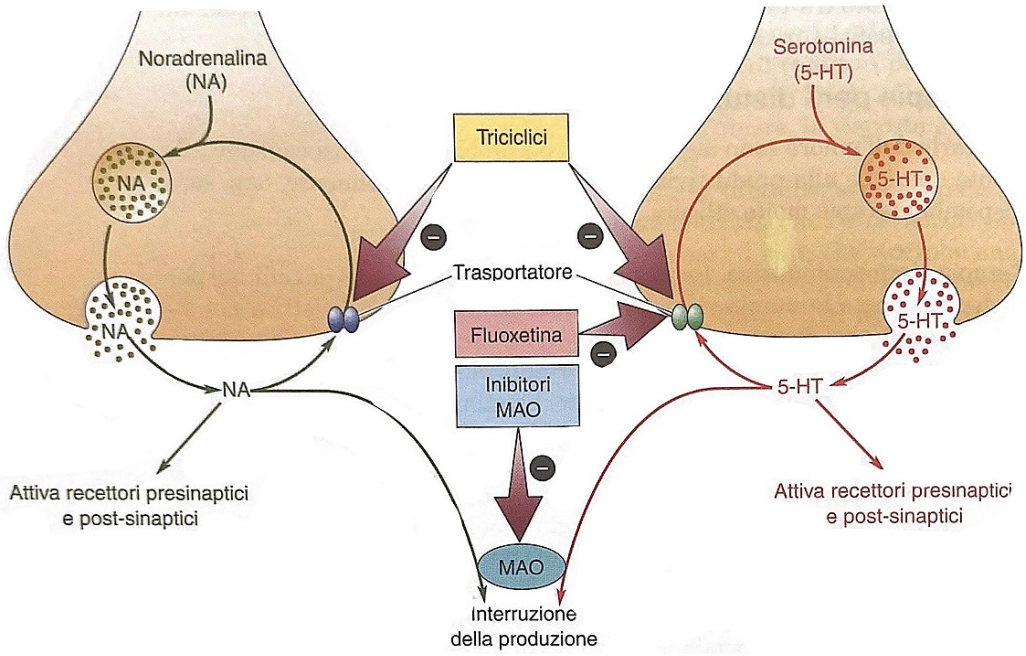

Figura 1. Illustrazione dei siti e meccanismi d'azione specifici delle varie classi di farmaci utilizzati per il trattamento del disturbo depressivo maggiore (Bear, Connors e Paradiso, 2016).

1.5.2 Terapie di neurostimolazione

Nonostante l'applicazione e l'aderenza al trattamento farmacologico e psicologico, è stato riscontrato che un numero considerevole di pazienti con depressione (fino al 15%) diventa resistente al trattamento (Fava, 2003), dunque i professionisti della salute mentale ricorrono a terapie che agiscono direttamente sull'attività cerebrale, definite di "neurostimolazione" (Favaro e Sambataro, 2021; Kring et al., 2017; Bear, Connors e Paradiso, 2016). Nello specifico, le tecniche maggiormente utilizzate sono:

- Terapia Elettroconvulsiva (ECT, *Electroconvulsive therapy*), che consiste nell'induzione di convulsioni nel paziente in seguito al passaggio di una corrente elettrica attraverso il cervello. In passato portava ad alti tassi di drop-out da parte dei pazienti in quanto causava dolore ma ad oggi il trattamento viene effettuato sotto anestesia. Dal punto di vista neurotrasmettitoriale la ECT agisce aumentando la neurotrasmissione dopaminergica, noradrenergica e serotoninergica, sembra avere un effetto modulatorio sulla trasmissione gabaergica e glutammatergica, oltre ad aumentare i livelli di BDNF. Per la depressione presenta tassi di risposta nel 60-80% dei casi.

- Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS, *Transcranical Magnetic Stimulation*), una tecnica non invasiva che stimola alcune aree cerebrali, in particolare la corteccia prefrontale dorsolaterale destra per la depressione, attraverso la produzione di un intenso campo elettromagnetico. La TMS Può essere applicata in base a diversi tipi di protocolli, a impulso singolo (*Single Pulse Transcranical Magnetic Stimulation,* spTMS) o a impulsi applicati ripetitivamente (*Ripetitive Transcranical Magnetic Stimulation*, rTMS). Quando applicata in abbinata con sedute di psicoterapia è efficace nel 66% dei pazienti "resistenti" al trattamento con i farmaci.

- Stimolazione del Nervo Vago (VNS, *Vagal Nerve Stimulation*), una terapia volta ad attivare strutture sottocorticali e la neurogenesi delle cellule dell'ippocampo attraverso un piccolo generatore d'impulsi a batteria impiantato chirurgicamente a livello sottocutaneo nella parte alta del torace. Ad esso sono collegati fili sottili che passano sottopelle fino al collo e generano impulsi intermittenti al Nervo Vago, il quale, a sua volta, li trasmette alle aree del cervello deputate alla regolazione dell'umore, del sonno, dell'appetito e della motivazione, oltre inducendo l'attività parasimpatica dell'organismo.

- Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS, *Deep Brain Stimulation*) è un trattamento invasivo in quanto consiste nell'impianto chirurgico di elettrocatetari nel cervello, soprattutto nel NA, e di un dispositivo medico a livello della clavicola o nell'addome. Tra i due vengono scambiati impulsi che bloccano eventuali sintomi motori disabilitanti per il paziente. La DBS viene utilizzata efficacemente nelle forme di depressione più gravi.

Sebbene i tassi di efficacia siano buoni, i ricercatori raccomandano l'utilizzo di terapie cognitive, biologiche e farmacologiche in forma combinata per avere maggiori garanzie di riuscita nella guarigione anche delle forme di depressione più gravi (De Raedt, Vanderhasselt e Baeken, 2015).

1.5.3 Terapie psicologiche

Per il DDM, i trattamenti che producono effetti significativi sono relativamente brevi (12 sedute settimanali in media) e incentrati sul "qui ed ora" (Kring et al., 2017). Tra questi, la terapia cognitiva comportamentale (CBT, *cognitive behavioural therapy*) da un lato aumenta la consapevolezza del paziente sul collegamento tra i suoi pensieri e il suo

umore, attuando una ristrutturazione delle convinzioni negative e insegnando delle modalità di pensiero più funzionali e positive. Dall'altro lato attua la tecnica dell'attivazione comportamentale (BA, *behavioural activation*) che incoraggia i pazienti ad impegnarsi in attività piacevoli per sperimentare senso di competenza ed emozioni positive, rinforzandolo positivamente. Un adattamento della CBT è la terapia cognitiva basata sulla mindfulness (MBCT, *mindfulness based cognitive therapy*), utilizzata soprattutto con pazienti con ricadute, in quanto si basa sull'assunto che la vulnerabilità alle recidive dipende dall'insorgenza di umore triste che si associa ai pensieri negativi e autosvalutazione. La MBCT allena i soggetti ad essere consapevoli, a riconoscere l'inizio del circolo vizioso appena descritto e a descrivere i propri pensieri soltanto come "eventi della mente", evitando di identificarsi in essi (Kring et al., 2017; Otte et al., 2016). Una prospettiva di trattamento altrettanto efficace per il DDM e le ricadute è la psicoterapia interpersonale (IPT, *interpersonal therapy*) che, invece, considera la depressione in virtù della compromissione dei rapporti interpersonali che comporta, ed agisce sui cambiamenti di ruolo, sui conflitti e sull'isolamento sociale. Il lavoro terapeutico si concentra sul riconoscimento delle dinamiche relazionali disfunzionali e sui sentimenti negativi che comportano nel soggetto, per poi apprendere delle modalità comunicative adeguate e sviluppare delle buone abilità di risoluzione dei problemi (Kring et al., 2017).

I trattamenti finora descritti, tuttavia si concentrano sulla riduzione degli stati emotivi negativi ma non hanno dimostrato effetto nell'aumento delle emozioni positive. Craske e colleghi (2022) hanno proposto quindi il *Positive Affective Treatment* (PAT), una terapia di matrice CBT volta ad aumentare la sensibilità alla ricompensa per elicitare emozioni positive e contrastare l'anedonia tipica della depressione. In uno studio randomizzato controllato (RCT, *Randomized Controlled Trial*), circa 100 pazienti con DDM sono stati sottoposti a 15 sessioni individuali di PAT o CBT classica per misurare gli effettivi risultati della prima rispetto alla seconda in termini di miglioramento negli stati emotivi positivi e negativi, oltre che la diminuzione del rischio suicidario, e i risultati hanno confermato le ipotesi formulate (Craske et al., 2019). La terapia PAT includeva aspetti di attivazione comportamentale per esperienze gratificanti, strategie cognitive per mantenere il focus attentivo su stimoli positivi ed esercizi per coltivare emozioni positive come gioia, gratitudine, generosità e amorevole gentilezza. Un altro studio similare di Craske e colleghi (2023) hanno confrontato il trattamento psicoterapeutico individuale di 15 sedute focalizzato sull'affetto positivo (PAT) con uno centrato sull'affetto negativo (*negative affective treatment*; NAT) in soggetti con depressione e ansia moderata o grave.

Le analisi si sono concentrate su misure fisiologiche, comportamentali e cognitive di sensibilità alla ricompensa ed è emerso un miglioramento del quadro clinico generale correlato a maggiore motivazione alla ricompensa nel gruppo di pazienti sottoposto al PAT rispetto al gruppo che aveva ricevuto il NAT. Infine, la metanalisi di Stein e colleghi (2021) ha raccolto i dati di studi sull'efficacia di interventi di attivazione comportamentale (BA) applicati a quadri clinici depressivi e li ha confrontati con altri interventi attivi e inattivi. Tra gli studi con interventi BA sono stati inclusi anche i trattamenti PAT, in quanto incorporano diverse strategie per aumentare la sensibilità alla ricompensa in modo da impattare sull'affettività positiva. Sono emersi maggiori livelli di efficacia delle terapie BA rispetto ai trattamenti inattivi in termini di miglioramento della sintomatologia depressiva, mentre la differenza con i trattamenti attivi non è risultata significativa (Stein et al., 2021). Il *Positive Affective Treatment*, dunque, può essere funzionale non solo con casi di depressione maggiore (Stein et al., 2021), ma anche con tutti i soggetti con psicopatologie che includano aspetti di anedonia come abuso di sostanze, disturbi del comportamento alimentare, schizofrenia e disturbi derivati da traumi (Craske et al., 2022).

SECONDO CAPITOLO

2. La realtà virtuale

Nella storia, l'essere umano ha da sempre cercato delle modalità per manipolare la realtà ed estendere il proprio controllo su di essa oltre alle sue limitate possibilità: questo l'ha condotto a sviluppare e inventare degli strumenti che potessero aiutarlo in questo obiettivo.

Il termine "virtuale" deriva da *virtus*, che significa forza e potere. Nell'epoca medievale, qualcosa veniva definito virtuale perché aveva un suo potere particolare e produceva i suoi effetti caratteristici. Per questo il termine stava ad indicare qualcosa di analogo a "come se": una realtà virtuale, quindi, sarebbe come la realtà, ne avrebbe i suoi effetti ma non sarebbe effettivamente reale, sarebbe illusoria (Chalmers, 2023).

Con il tempo il significato del termine, fortunatamente si è evoluto e ha acquisito anche l'accezione di "generato dal computer" e questa etimologia si è diffusa nel sapere degli individui pur lasciando il dubbio sull'autenticità di tutto ciò che veniva definito tale.

Quello che ad oggi è ufficialmente riconosciuto è che un "ambiente virtuale è uno spazio immersivo, interattivo e generato da un computer" (Chalmers, 2023):

- *Immersivo* significa che l'utente sperimenta un ambiente come una situazione in cui è inserito in funzione di diversi gradi di immersione; questa può essere psicologica o percettiva, e quest'ultima è solo audiovisiva o corporea, fino ad arrivare ad un'immersività totale.

- *Interattivo* significa che l'utente si relaziona con il dispositivo; l'interazione uomo-ambiente è bidirezionale, dunque entrambi si influenzano a vicenda.

- "*Generato da un computer*" è la caratteristica che ha segnato il punto di svolta per questi nuovi sistemi di rappresentazione e manipolazione della realtà rispetto alle forme artistiche classiche come la pittura, scultura, scrittura, fotografia e il cinema.

Tra gli studiosi che hanno cercato di dare un significato al termine "realtà virtuale", è fondamentale citare Milgram, il quale ha teorizzato l'idea di "Continuum Virtuale" nel 1994 presentando due tipologie di ambienti antitetici: quelli "costituiti esclusivamente da

oggetti reali" (ovvero "oggetti che hanno un'esistenza oggettiva effettiva") e quelli "costituiti esclusivamente da oggetti virtuali" (cioè "oggetti che esistono nell'essenza o nell'effetto, ma non formalmente o effettivamente") (vedi Figura 2; Milgram e Kishino, 1994).

Partendo da sinistra del continuum, quindi, vengono descritti:

- Ambienti reali: nei quali l'esperienza è effettiva;
- Ambienti di realtà aumentata (AR): nei quali il mondo reale viene "aumentato" inserendo alcuni elementi virtuali;
- Ambienti di virtualità aumentata (AV): ove la maggior parte del contenuto è virtuale ma vi è una minima consapevolezza e presenza di oggetti reali
- Ambienti virtuali: nei quali la totalità dell'esperienza e degli oggetti presenti è una simulazione del reale.

Il termine ombrello che utilizzato da Milgram e Kishino (1994) per comprendere tutti gli "ambienti in cui gli oggetti del mondo reale e del mondo virtuale sono presentati insieme all'interno di un unico display" è "realtà mista" (MR).

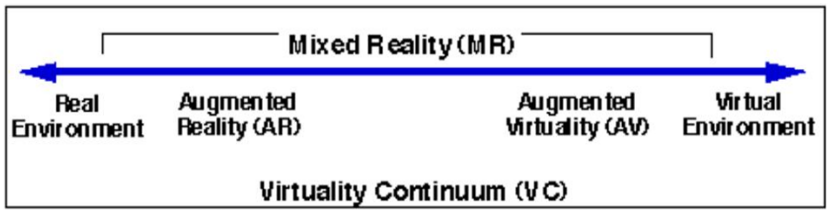

Figura 2. "Continuum Virtuale (VC, 1994) sviluppato da Paul Milgram e Fumio Kishino.

Negli anni, diversi studiosi hanno tratto ispirazione dal lavoro di Milgram e Kishino (1994) senza mai metterne in discussione l'idea di base di continuum, pur però apportando alcune modifiche.

Skarbez, Smith e Whitton (2021), ad esempio, hanno proposto 3 modifiche di cui gli autori precedentemente menzionati non avevano tenuto conto:

1. La discontinuità del concetto di continuum virtuale, in quanto non vi sarà mai una rappresentazione perfetta della realtà virtuale con annesse tutte le stimolazioni e i segnali che ogni individuo riceve ed elabora personalmente nel mondo reale.

2. La reale ampiezza della MR: essa non comprende solo la AR e la AV che considerano soltanto l'esterocezione ed eventualmente la percezione di stimolazioni con i 5 sensi corporei, bensì anche esperienze che comprendano l'enterocezione e la relazione di questa con la percezione del mondo esterno.

3. La considerazione di fattori trascurati derivanti dal ruolo dell'utente che si interfaccia con queste esperienze reali-virtuali come, per esempio, il concetto di presenza o di cybersickness.

2.1 Composizione tecnica degli strumenti di realtà virtuale

Dal punto di vista pratico, la realtà virtuale è "una combinazione di dispositivi hardware e software che generano una stimolazione multisensoriale sincronizzata" (Riva e Gaggioli, 2019), anche se al giorno d'oggi non vi sono molti dispositivi in grado di coinvolgere anche i sensi del gusto, dell'olfatto e l'interocezione.

Tutti i sistemi VR comprendono tipicamente le seguenti componenti:

- Il computer (unità di rendering grafico): il motore di ogni sistema di realtà virtuale. Deve essere sufficientemente potente ed efficiente per elaborare le informazioni provenienti dall'utente che si relaziona con la macchina. La sincronizzazione e la trasmissione di due immagini consecutive deve essere ottimale in quanto altrimenti potrebbe causare spiacevoli sensazioni di nausea e disorientamento tipiche della condizione di cybersickness. Fino agli anni '90, questa efficienza era garantita soltanto da potenti e costosi supercomputer ma ad oggi la maggior parte dei dispositivi può essere utilizzata per questi scopi.

- L'ambiente virtuale: è un software che permette di ricreare l'ambiente reale in formato tridimensionale. Un maggiore realismo dell'immagine è dato da vari fattori quali il numero di poligoni utilizzati per rappresentare le superfici degli oggetti, l'illuminazione, i colori, le texture e i materiali. Il primo linguaggio di programmazione, il VRML (*Virtual Reality Modelling Language*), è stato ideato nel 1994 e utilizzato per sviluppare ambienti virtuali tramite un motore di ricerca internet. Il successore del VRML è X3D, che ha aggiunto al linguaggio precedente numerose funzionalità e formati multimediali (Riva e Gaggioli, 2019).

- Le periferiche di *output* (*display*): si distinguono in base al tipo di canale sensoriale sviluppato ma i più diffusi sono quelli che coinvolgono il canale visivo. Tra questi si trovano i caschi virtuali che escludono la visione dall'ambiente

esterno e danno la possibilità di orientare lo sguardo in tutte le direzioni. Ciascun visore presenta una montatura come quella di un classico paio di occhiali nella quale vengono montati due piccoli display a cristalli liquidi (o *light emitting diod,* LED) o basati su diodi organici ad emissione di luce (o *organic light emitting diode*, OLED). Altri sistemi di visualizzazione possono essere il *Cave Automatic Virtual Environment* (CAVE), recentemente innovato con il sistema di proiezione retinica (*direct retinal stimulation*) che dirige i fasci di luce direttamente nella porzione di retina corrispondente, oppure il *Light Field Display*, che consente una migliore focalizzazione di stimoli posti a diverse profondità in un sistema di due schermi stratificati a breve distanza nello stesso visore (Riva e Gaggioli, 2019). Altri dispositivi che coinvolgono il senso dell'udito e del tatto sono rispettivamente quelli di *surround*, di cui la maggior parte dei computer moderni sono dotati, e gli esoscheletri che simulano le proprietà dell'interazione esercitando una resistenza variabile in funzione della solidità dell'oggetto simulato.

- Le periferiche di *input*: permettono all'utente di interagire con il software e trasmettere informazioni circa le azioni da esso compiute. Il livello di complessità varia da semplice, a intermedio, a complesso. Il livello di complessità semplice comprende solo la navigazione dell'ambiente virtuale (*walk-through*) per cui sono sufficienti un mouse, un *joystick* o un sistema di tracciamento dei movimenti della testa. In quello intermedio è consentito lo spostamento di oggetti attraverso i sensori di tracciamento del movimento della mano, mentre quello complesso consiste nella manipolazione e modificazione di oggetti unendo sistemi di tracciamento di testa, mani e pressione delle dita. È recente anche l'invenzione della "tuta virtuale" di *Teslasuit*, grazie alla quale si può interagire con l'ambiente virtuale attraverso il corpo toccando ed essendo toccati dagli oggetti circostanti (Riva e Gaggioli, 2019).

Una volta ricevute informazioni dalle periferiche di *input*, il computer le elabora e genera stimolazioni sensoriali che vengono trasmesse nuovamente all'utente attraverso le periferiche di *output*. In questo modo si crea un circolo sensazioni-azioni che consente l'interazione all'interno e con il sistema (Riva e Gaggioli, 2019).

2.2 La realtà virtuale nella storia

I primi passi verso lo sviluppo dei moderni dispositivi di realtà virtuale risalgono al 1838, anno in cui lo scienziato Charles Wheatstone introdusse il concetto di "visione binoculare" per la creazione di immagini tridimensionali. I primi stereoscopi si basavano, infatti, sul processo mediante il quale il cervello fonde due immagini separate per generare una percezione di profondità, (Calveri, 2023). Circa un secolo più tardi, lo scrittore di fantascienza Stanley Weinbaum diede vita agli "Spettacoli di Pigmalione" in cui il protagonista indossava degli occhiali speciali per essere trasportato in un mondo immaginario. Chi ne faceva uso, infatti, non sperimentava solo visioni e suoni virtuali, ma anche sensazioni di gusto, odore e tatto (Calveri, 2023).

A partire da ciò, Morton Heilig, un direttore della fotografia e scienziato, sostenne l'importanza di stimolare i 5 sensi per un migliore coinvolgimento delle persone nell'esperienza di visione, sviluppando per questo il "Sensorama" nel 1957 (vedi Figura 3a). "Sensorama" era un macchinario, poi brevettato nel 1962, nel quale venivano proiettati dei brevi video in un display a colori stereoscopico, con delle ventole per simulare l'aria, uno stereo audio, uno strumento per emettere odori e con una sedia mobile per far percepire alla persona il senso di movimento durante la visione (Mandal, 2013). Lo strumento era certamente innovativo per l'epoca ma mancava di un aspetto chiave: l'interattività. Dunque, nel 1961 due ingegneri dell'azienda Philco Corporation svilupparono il primo "Head-Mounted Display" (HMD) che comprendeva uno schermo e un sistema di tracciamento collegato con un sistema di telecamere, che veniva utilizzato per l'addestramento militare dei piloti perché consentiva di osservare un ambiente reale anche pericoloso da remoto (Srivastava, Das e Chaudhury, 2014). L'evoluzione e poi l'uso commerciale di questo primo dispositivo è da attribuire a Ivan Shuterland, il quale nel 1966 ideò il sistema della "Spada di Damocle", chiamato così dato che esso era fissato al soffitto e pendeva sopra la testa dell'utente, come la spada descritta dall'oratore romano Cicerone (vedi Figura 3b; Chalmers, 2023). Questo primo visore immersivo era collegato ad un computer attraverso il quale una persona poteva guardare un mondo virtuale, ma realistico, grazie ad alcune innovazioni, come il tracciamento dei movimenti del capo, che permettevano di cambiare la prospettiva e l'angolazione di visione, e la possibilità di manipolare oggetti virtuali. Nonostante ciò, questo dispositivo veniva utilizzato ancora maggiormente per le simulazioni di guida di veicoli e aerei.

a)

b)

Figura 3. a) Sensorama (1962), progettato da M. Heilig. b) "La Spada di Damocle" (1968) ideata da I. Sutherland.

Nei decessi successivi, fino ai primi anni del nuovo millennio, l'interesse per la realtà virtuale si è ampliato e ha portato al perfezionamento dei sistemi di immersione, alla produzione di accessori per migliorare l'esperienza e all'allargamento del campo di applicazione di questi strumenti.

La prima vera e propria diffusione di massa del sistema VR è avvenuta grazie al *Virtual Visual Environments Display* (VIVED) creato dalla NASA nel 1984, il primo visore HMD chiuso monocromatico ad un prezzo accessibile (Chesher, 1994). Da qui trasse ispirazione l'azienda *Visual Programming Language* (VPL) *Research* per produrre i primi dispositivi con una migliore immersione a 360°, tra cui l'Eyephone HMD (1988), un visore nuovo il cui utilizzo era combinato con i Datagloves, speciali guanti indossabili che tracciavano il movimento della mano e delle dita (Mandal, 2013). Uno degli ideatori, Jaron Lanier, ha poi utilizzato per la prima volta nel 1987 il termine "Virtual Reality" (VR) nell'accezione odierna (Srivastava, Das e Chaudhury, 2014; Calveri, 2023; Riva e Gaggioli, 2019). Da quel momento, le applicazioni di questa tecnologia si diffusero in ambito medico nella simulazione di esami diagnostici come la colonscopia e la simulazione endoscopica del tratto gastrointestinale (Srivastava, Das e Chaudhury, 2014), nell'ambito artistico e dell'intrattenimento ma anche in ambito psicologico con i primi studi di applicazione della VR nei disturbi d'ansia nel 1992 (Schröder et al., 2023).

Sempre nello stesso anno, presso l'Università dell'Illinois venne inoltre sviluppato il già citato CAVE: esso utilizza una tecnica di retroproiezione delle immagini nelle pareti, nel soffitto e nel pavimento di una stanza e, attraverso l'uso di occhiali con otturatore LCD (*Lyquid Crystal Dispaly*), gli individui possono muoversi nella sala avendo l'illusione di muoversi in un ambiente virtuale. Questo approccio garantisce qualità e risoluzione superiori immagini visualizzate e un campo visivo più ampio rispetto a sistemi basati sul visore HMD (Mandal, 2013).

Negli anni '90 nacquero anche le macchina *Arcade* VR come il simulatore di movimento SEGA VR-1, e la famosa azienda *Nintendo* nel 1995 lanciò la sua prima console grafica portatile per videogiochi *Virtual Boy* 3D, sebbene con scarso successo a causa della sua grafica monocromatica (Calveri, 2023).

Nonostante la crescente popolarità, il fervore commerciale per questa tecnologia subisce un deciso rallentamento nei primi anni del nuovo secolo, principalmente a causa dei costi elevati dei dispositivi, della limitata disponibilità di contenuti e della scarsa qualità percettiva dell'esperienza virtuale che li caratterizzava (Riva e Gaggioli, 2019). Tra il 2012 e il 2014 si è verificata, invece, un'inversione della tendenza grazie all'acquisto da parte di *Facebook* di una delle aziende del settore della realtà virtuale: *Oculus*. Il fondatore di questa società, il giovane tecnico californiano Palmer Luckey, nel 2010 ebbe un'intuizione fondamentale per compensare alla visione limitata dei dispositivi in commercio fino a quel momento: egli suggerì di dividere l'immagine in due e curvarla ai lati, utilizzando poi con delle lenti specifiche per farla percepire raddrizzata all'utente. Nel 2012, quindi, venne creato il primo visore *Oculus Rift* sul quale Mark Zuckemberg, padre del più famoso *social network*, investì ben due miliardi di dollari (vedi Figura 4a; Riva e Gaggioli, 2019).

a) b)

Figura 4. a) *Oculus Rift* (2012), progettato da P. Luckey. b) *Cardboard* (2014) ideata da Google.

In quegli anni, iniziò anche la mobilitazione nel settore di diverse grandi aziende come Google, HTC e Sony. In particolare, Google nel 2014 brevettò il suo *Cardboard*, una scatola di cartone con lenti simili a quelle dell*'Oculus Rift* ma che veniva associata allo schermo di uno smartphone sul quale era installata un'apposita applicazione (vedi Figura 4b). Invece, l'azienda HTC, in collaborazione con l'azienda di videogiochi Valve, mise in commercio l'innovativo casco VIVE che rese possibile sfruttare tutte le possibilità di interazione nella realtà virtuale. Questo grazie ad alcuni sensori di posizione, necessari per il movimento libero nello spazio, e all'impiego di *joystick* per simulare l'utilizzo delle mani e la manipolazione di oggetti. Sony, d'altro canto, scelse di non applicare la tecnologia VR a un computer o uno smartphone, bensì al proprio prodotto di punta, ossia la *console Playstation*. Questo ridusse di molto il costo e la facilità di utilizzo di questa tecnologia, portando a una diffusione molto più capillare del *videogame* (Riva e Gaggioli, 2019).

Il successo di queste aziende ha dato quindi un forte impulso al mercato della realtà virtuale, attirando anche altri grandi colossi come Microsoft, Amazon e Apple e spopolando nel 2016 nell'ambito dell'intrattenimento con il gioco *Pokémon Go* per smartphone e l'anno successivo in quello della vendita al dettaglio con l'app IKEA Place, che consente agli utenti di vedere come apparirebbero i mobili nella propria abitazione (Calveri, 2023).

La sfida odierna delle aziende che investono in questo settore è quella di un costante aggiornamento e investimento economico nello sviluppo di interfacce e dispositivi che

forniscano l'esperienza più realistica possibile, considerando il rapido progredire di queste tecnologie, che possono diventare facilmente diventare obsolete.

2.3 Immersione, presenza e cybersickness

Come già illustrato in precedenza, una delle caratteristiche fondamentali per definire la realtà virtuale è il concetto di "immersione", ovvero la quantità di sensi stimolati, le interazioni e la somiglianza con la realtà dello stimolo utilizzato per simulare gli ambienti (Slater, 2009). Vi sono strumenti quindi che, in funzione del grado di stimolazione e isolamento dell'utente dalla realtà, possono essere definiti "immersivi" e "non immersivi". I primi riescono a simulare un ambiente totalmente virtuale per l'utente attraverso i classici caschi HMD che sono dotati di sensori di movimento corporeo, una grafica in tempo reale e delle interfacce multimediali dedicate. Altri esempi di sistemi immersivi sono il CAVE, precedentemente descritto, i simulatori di volo o i cinema IMAX (Image Maximisation), dotati di proiezione su maxischermi a elevata risoluzione (Riva e Gaggioli, 2019). I sistemi non immersivi, invece, sono definiti anche *desktop VR* perché prevedono che l'utente si rapporti a uno schermo piatto come quello di un computer attraverso l'uso di tastiere/*joypad* o mouse, permettendo di conseguenza un livello di interazione minore (Zhu et al., 2022).

Altri autori hanno sottolineato, inoltre, la possibilità che alcuni di questi dispositivi possano essere catalogati anche come "sistemi di telepresenza" in quanto permettono di eseguire operazioni manuali in luoghi difficilmente accessibili o pericolosi tramite l'uso di telecamere particolari (es. CAVE; Riva e Gaggioli, 2019). Il concetto di realtà mista (AR/VR/MR), ha portato anche alla creazione di strumenti con apposite caratteristiche che permettessero un'ibridazione tra il mondo fisico e virtuale. Ciò può essere permesso attraverso due tipologie di strumenti (Riva e Gaggioli, 2019):

- Visori *see-through*: l'utente percepisce lo spazio circostante osservandolo attraverso schermi trasparenti sui quali vengono proiettati i contenuti virtuali. Ne sono esempi i visori di *Google Glass*, *Microsoft Hololens* o *Magic Leap*;
- Visori *pass-through* (o video *see-through*): nei quali viene proiettata un'immagine catturata attraverso una videocamera puntata sull'ambiente circostante.

La realtà virtuale immersiva (*Immersive Virtual Reality*, IVR) comprende, dunque, anche l'utilizzo di strumenti interattivi grazie ai quali l'utente riesce ad interagire effettivamente con gli scenari e gli oggetti virtuali a cui si espone attraverso guanti/occhiali digitali che

rendano verosimile la sensazione di manipolazione (Quian et al., 2020). Grazie a queste caratteristiche, l'esperienza che l'utente vive in queste circostanze gli permette di avere l'illusione di sentirsi veramente all'interno dell'ambiente creato, sensazione che in letteratura prende il nome di "presenza" (Slater, 2009; Cipresso et al., 2018; Chesher, 1994).

La presenza è una complessa sensazione psicologica che fa percepire all'individuo un forte senso di coinvolgimento nell'esperienza che sta vivendo e che, oltre alla componente fisica dell'"essere lì", coinvolge anche la componente interattiva con l'esterno: siamo, dunque, presenti in uno spazio in cui abbiamo la possibilità di agire intuitivamente (Riva e Gaggioli, 2019).

Diversi autori hanno teorizzato questo costrutto declinandolo in diverse accezioni:

- "L'insieme delle descrizioni soggettive e oggettive dello stato di una persona in relazione a un ambiente" (Slater e Wilbur, 1997);
- "Lo stato psicologico in cui la virtualità dell'esperienza non viene colta" (Lee, 2004);
- "La sensazione di essere in un ambiente virtuale e non nel luogo in cui il corpo del soggetto è attualmente collocato" (Sanchez-Vives e Slater, 2005);
- "La presenza spaziale è l'illusione o la percezione di essere collocati in un ambiente che è generato da qualche tipo di tecnologia mediale mentre la presenza naturale è la percezione di essere in un ambiente reale" (Hartmann et al., 2015).

Quest'ultima definizione introduce all'associazione del concetto di presenza a quello di un'illusione, che secondo Slater (2009), può essere scomposta in:

- *Illusione del Luogo*: "la forte illusione di trovarsi in un luogo nonostante la sicura consapevolezza di non esserci";
- *Illusione della Plausibilità*: "l'illusione che ciò che all'apparenza sta accadendo stia realmente accadendo (anche se sapete per certo che non è così)"

Spesso viene anche associata una terza illusione, ovvero quella della *Proprietà del Corpo*, che permette di sentirsi incarnati nel corpo dell'avatar, possedendone il corpo in modo più o meno uguale a quello in cui si possiede il proprio (Chesher, 1994).

A caratterizzare queste definizioni è l'idea che la presenza in un luogo fisico sia un'esperienza simile a quella in un luogo digitale, pur non comprendendo la differenza tra le due. Una risposta a questo quesito può essere ricondotta agli studi in ambito neuroscientifico, dai quali emerge la tendenza della mente umana a ridurre l'incertezza intorno a sé comportandosi come una "macchina predittiva" (Riva e Gaggioli, 2019). In questo senso i dispositivi di realtà virtuale che generano un maggiore senso di presenza sono in grado di simulare i meccanismi mentali dell'essere umano e creare dei contenuti coerenti a essi (Riva e Gaggioli, 2019).

Un'ulteriore sfumatura del concetto di presenza deriva dalla circostanza in cui non si interagisce soltanto con oggetti nel mondo virtuale ma anche con altre persone immerse o con degli avatar. In questo caso si parla di presenza sociale, ovvero "la sensazione di essere con altri all'interno di un ambiente virtuale", percependo la sua presenza fisica e le sue azioni attraverso lo studio di comportamenti non verbali e delle espressioni emotive. In questo modo, l'utente non solo è in grado di distinguere tra sé e l'altro, ma anche capire che l'altro è un suo simile, che ha delle intenzioni alle quali si può reagire di conseguenza (Riva e Gaggioli, 2019). Vi sono vari fattori che contribuiscono ad aumentare il senso di presenza in una realtà virtuale, tra cui il grado di interazione con l'ambiente, il grado di fedeltà e di realismo nella rappresentazione del paesaggio, oppure anche le differenze individuali che rendono gli individui più o meno suscettibili alla sensazione di presenza (Weech et al., 2019).

Per la progettazione e l'uso degli strumenti VR in vari contesti della vita quotidiana, è fondamentale indagare il grado di presenza che questi possono far sperimentare all'individuo; a questo scopo, si possono utilizzare prove oggettive o soggettive (Weech et al., 2019). Le prime consistono nella misurazione di indici psicofisiologici come la conduttanza cutanea (CC), *l'heart rate variability* (HRV) o la frequenza cardiaca (FC) oppure nell'osservazione comportamentale (risposte riflesse a una situazione particolare, volontà di continuare l'esperienza, buone prestazioni nelle prove presentate nello scenario VR; Weech et al., 2019; Ravasio, 2011). Recentemente, sono state introdotte anche misure dell'attività cerebrale, come l'elettroencefalogramma (EEG), la fMRI o il tracciamento del movimento oculare (*eye tracking*). Le misure soggettive, invece, comprendono dei resoconti verbali personali dell'esperienza durante e dopo l'esplorazione dell'ambiente virtuale, e la somministrazione di questionari *self-report* come il *Presence Questionnaire* (PQ) e l'*Immersive Tendencies Questionnaire* (ITQ) di Witmer e Singer (1998).

Tuttavia, l'approccio a dispositivi che utilizzano la tecnologia VR può comportare negli individui sensazioni spiacevoli di disagio e malessere in funzione del tipo e della durata dell'esposizione a questi, che in letteratura vengono descritte con il termine "cybersickness" (Weech et al., 2019). La "malattia del digitale" sembra derivare dall'osservazione del movimento all'interno di dispositivi digitali e può comportare sintomi di disorientamento, sudorazione, nausea, aumento della FC e pallore cutaneo (Ravasio, 2011). Anche in questo caso, come per la presenza, questo fenomeno può essere misurato da indicatori oggettivi dati dall'alterazione degli indici psicofisiologici, che riflettono la tipica risposta neuroendocrina allo stress, e dalle osservazioni comportamentali (per esempio, evitamento dell'esperienza o performance cognitiva peggiore). Tra gli indici soggettivi vi sono i questionari come il *Simulator Sickness Questionnaire* (SSQ; Kennedy et al., 1993) o una sua versione abbreviata.

Diversi studiosi negli anni hanno indagato la relazione tra presenza e *cybersickness*, ottenendo risultati contrastanti: alcuni, infatti, riconoscono che valori più elevati di presenza siano concordi a valori maggiori di *cybersickness*, a seconda del maggiore grado di immersione in un ambiente virtuale. Altri invece, come Weech e colleghi (2019), hanno riscontrato una correlazione negativa tra questi due fenomeni pur basandosi sullo stesso principio dell'immersività: nei sistemi immersivi, infatti, il senso di presenza sopprime quello di *cybersickness* in quanto veicola l'attenzione sui vari stimoli con cui interagire e, viceversa, la "malattia digitale" distrae l'individuo da un coinvolgimento positivo e totale nella situazione. Questo sembra accadere soprattutto nel caso di scarso controllo dell'utente sullo scenario, di interazione poco intuitiva, ridotto campo visivo e lenta visualizzazione dei fotogrammi (Rowland et al. 2022).

Questi risultati discordanti, quindi, conducono alla conclusione che in funzione del grado di immersività di un sistema, possano essere generate sia sensazioni positive che negative nell'utente che vi si interfaccia. (Weech et al., 2019).

2.4 Meccanismi simulativi del funzionamento mentale

Nel paragrafo precedente è stato esaminato il concetto di "presenza" generato nell'utente dai dispositivi di realtà virtuale, ma non sono stati delineati i meccanismi che stanno alla base di questo aspetto e che ne danno origine.

Questi meccanismi si basano su una serie di processi mentali multipli che caratterizzano ogni azione quotidiana e che vengono definiti "simulativi" (Riva e Gaggioli, 2019), in

quanto simulano una situazione o uno stimolo reali. Secondo Riva (2012), quando compiamo un'azione si possono analizzare due precisi momenti: la percezione e l'azione vera e propria. Il primo prevede che la nostra mente rappresenti l'ambiente in cui siamo inseriti e i suoi stimoli in modo più realistico possibile, attraverso processi *bottom-up* e *top-down*. Il secondo, invece, prevede l'attuazione di gesti e movimenti per modificare la situazione percepita, influenzandola personalmente. Tuttavia, la nostra mente non si limita a simulare la realtà ma tenta anche di attuare meccanismi predittivi su di essa (Clark, 2013): in questo modo, prima ancora di percepire stimoli sensoriali, ognuno di noi impara con l'esperienza a predirli in funzione di certe condizioni spazio-temporali. Le condizioni tali per cui questo processo mentale abbia successo prevendono quella che Friston (2010, 2012) definisce "inferenza attiva", ossia l'aggiornamento continuo delle proprie previsioni di realtà. L'inferenza attiva è la tendenza a rendere vera la propria predizione attraverso l'azione in modo tale da ridurre al minimo il numero di errori di previsione (cioè la disparità tra le intenzioni e gli effetti reali generati poi dalle azioni): quando ci si accorge che la situazione non è effettivamente come previsto in precedenza, si può agire per cambiare alcuni aspetti e adattare la realtà alle proprie previsioni, oppure, quando questo non è possibile, si può aggiornare e rivedere le previsioni stesse, adattandole alla realtà. I meccanismi di funzionamento neurale appena descritti appartengono all'ipotesi della "codifica predittiva" descritta da Friston (2010; 2012) e Clark (2013).

I dispositivi di realtà virtuale si comportano in modo analogo alla nostra mente, creando e mantenendo un modello simulativo del corpo e dell'ambiente circostante per fornire un input sensoriale all'utente e dar via all'interazione uomo-macchina. Ovviamente, tanto migliori sono le tecnologie utilizzate nel simulare i processi mentali, e tanto più realistica sarà l'esperienza, favorendo il coinvolgimento (Riva et al., 2019).

Quanto appena descritto significa che con questa tecnologia si possono trarre in inganno quei meccanismi cerebrali predittivi, generando la sensazione reale di essere in un mondo e in un corpo virtuali, che tuttavia non esistono: è possibile, quindi, creare nuovi modi per strutturare o sostituire l'esperienza del corpo attraverso l'incarnazione in uno nuovo (Riva, 2008). Per questo motivo, la tecnologia VR è definita una tecnologia incorporata o incarnata, e può essere applicata nell'innovativo campo di ricerca transdisciplinare della *embodied medicine* (medicina incarnata), ove vengono utilizzate tecnologie che alterino

la propria percezione corporea per migliorare la salute e il benessere delle persone (Riva et al., 2017).

2.5 Ambiti applicativi della realtà virtuale

Come già illustrato in precedenza, i primi ambiti applicativi della realtà virtuale furono quello militare e aerospaziale, nei quali questa tecnologia si dimostrò fondamentale per le simulazioni di scenari di guerra durante le esercitazioni dei soldati. Dagli anni Ottanta in poi, si assistette a una diffusione più capillare di questa tecnologia in una moltitudine di ambiti diversi e a un'ottimizzazione di procedure ormai obsolete.

Nell'industria del design, ad esempio, la realtà virtuale viene utilizzata in tutte le fasi di produzione di un oggetto, in quanto consente di velocizzare i processi decisionali, visualizzare i prodotti in formato tridimensionale, progettare diverse forme dell'oggetto in modo da vagliarne le diverse funzionalità e, recentemente, aiutare gli operatori nella manutenzione dei prodotti da remoto (Riva e Gaggioli, 2019).

Nel campo dell'educazione, i dispositivi di realtà virtuale sono importanti supporti per l'insegnamento in quanto consentono di fornire simulazioni realistiche e controllate, tradurre in forma concreta e tangibile dei concetti astratti, personalizzare l'esperienza per migliorare l'*empowerment* e l'autoefficacia del singolo studente oltre a fornire un'esperienza di apprendimento multisensoriale e un coinvolgimento emotivo. Recentemente, ciò è stato reso possibile grazie a Google che ha fornito diverse piattaforme (Google Expedition e Google Earth) per arricchire l'esperienza di apprendimento (Riva e Gaggioli, 2019).

Anche la ricerca scientifica ha riscontrato enormi benefici dall'avvento della realtà virtuale. Questa, in primis, può diventare una "protesi cognitiva" capace di aumentare le capacità mentali nella visualizzazione di dati complessi per consentire una migliore manipolazione. Inoltre, permette di condurre delle simulazioni di esperimenti che altrimenti sarebbero caratterizzati da scarso controllo delle variabili e scarsa validità ecologica. Specialmente nell'ambito delle neuroscienze, la realtà virtuale consente oltretutto di misurare contemporaneamente diverse risposte comportamentali ed emotive e di ricreare degli scenari che riproducono fedelmente la quotidianità (Riva e Gaggioli, 2019).

Invece, il mondo del *marketing* ha sfruttato questa tecnologia basandosi sull'ipotesi di due studiosi di scienze organizzative, Pine e James Gilmore (Riva e Gaggioli, 2019), i

quali definiscono “economia dell’esperienza” il tentativo da parte delle aziende di coinvolgere al massimo i loro consumatori nella pubblicizzazione del prodotto, in modo tale che in loro si crei uno spazio apposito nella memoria e possano collegare un determinato marchio con il prodotto. Con questo obiettivo, le applicazioni della realtà virtuale consentono, inoltre, di promuovere articoli, eseguire ricerche di mercato, gestire il brand e le relazioni con il pubblico.

Ancora, il settore dell’intrattenimento ha beneficiato della realtà virtuale per aumentare sempre di più l’immersività dell’utente. Infatti, grazie alla realtà virtuale sono stati possibili numerosi cambiamenti, tra cui: l’audio 3D, la tecnologia stereoscopica del cinema, il miglioramento della qualità e della sensazione di presenza all’interno dei videogiochi, nonché delle attrazioni immersive dei parchi tematici (es., montagne russe virtuali) e delle simulazioni basate sulla localizzazione dell’utente nello spazio (Riva e Gaggioli, 2019).

Nonostante il largo utilizzo degli strumenti di realtà virtuale da parte di molti settori, quello nel quale essi hanno trovato maggiore diffusione è quello medico. In particolare, però, l’applicazione e l’uso degli strumenti tecnologici non sono uguali in tutte le aree della medicina e dipendono strettamente dagli obiettivi specifici dell’operatore sanitario. Si possono distinguere dispositivi maggiormente volti alla simulazione, che permettono di riprodurre una situazione in modo identico alla realtà attraverso avatar o singole parti del corpo che compiono azioni comandate, e dispositivi volti all’interazione, nei quali è l’utente ad agire in prima persona in modo attivo (Riva e Gaggioli, 2019). In ambito chirurgico sono utilizzate di frequente tecnologie che permettono la simulazione pratica di operazioni, attraverso la telepresenza (operazione a distanza) o il tutoraggio chirurgico virtuale (assistenza ad un altro chirurgo meno esperto che opera in vivo). In ambito riabilitativo, si riscontrano prove d’efficacia per interventi nella riabilitazione motoria e in quella cognitiva per disturbi di memoria, di attenzione e di *neglect* visuo-spaziale (Quian et al., 2020). In particolare, ciò è stato reso possibile favorendo la neuroplasticità, ovvero il processo neurobiologico alla base del recupero fisico e cognitivo (intensità e frequenza dell’esercizio e *feedback*; Riva e Gaggioli, 2019). Chen e colleghi (2021) hanno proposto una sessione intensiva di rilassamento a partecipanti anestesisti durante il turno notturno, riscontrando una riduzione dello stress particolarmente evidente. Questo risultato è stato confermato anche da altre da altre revisioni scientifiche (Meese, O'Hagan e Chang, 2021). La realtà virtuale si può, inoltre, configurare come un intervento

complementare o alternativo all'approccio farmacologico adatto a persone affette da dolore cronico, in quanto, grazie al cambiamento del focus attentivo, riescono a ridurre la sensazione soggettiva di dolore (Riva e Gaggioli, 2019).

2.6 La realtà virtuale nella psicologia

2.6.1 La realtà virtuale nella valutazione dei disturbi mentali

Gli strumenti di realtà virtuale negli ultimi anni sono stati fondamentali anche per la valutazione e il trattamento dei disturbi mentali, e hanno permesso grandi passi avanti nell'ambito della ricerca e nell'applicazione nel campo della salute mentale, individuando i punti di forza di questa tecnologia innovativa.

In questi paragrafi verranno analizzati gli effetti dell'utilizzo delle tecnologie VR nella valutazione di quadri psichiatrici e nel trattamento degli stessi in funzione delle prove di efficacia rispetto ai trattamenti attivi, al placebo o alla condizione di controllo in lista d'attesa.

Per valutare e diagnosticare un disturbo mentale è necessario essere in possesso di esami oggettivi che mettano in relazione variabili comportamentali, indici emotivi psicofisiologici e aspetti cognitivi della popolazione a rischio. In particolare, in questo caso, la realtà virtuale può essere d'aiuto nella simulazione di situazioni quotidiane o scenari pericolosi che possono fungere da *trigger* per aspetti sintomatologici tipici di diverse patologie.

I disturbi d'ansia costituiscono un cluster molto ampio di disturbi che prevedono una marcata attivazione psicofisiologica, cognitiva e comportamentale a seguito di una minaccia percepita ed è stato negli anni il maggiore oggetto di ricerche utilizzando strumenti di realtà virtuale. Questa, infatti, permette di simulare ambienti potenzialmente pericolosi per l'utente che in linea teorica causerebbe un'analoga attivazione rispetto all'esperienza in vivo. Nell'ambito delle fobie specifiche, due studi condotti rispettivamente su pazienti aracnofobici (paura dei ragni; Notzon et al., 2015) e su individui con aviofobia (paura di volare; Wiederhold et al., 2002) hanno evidenziato un livello d'ansia soggettiva più elevata a seguito dell'esposizione in un ambiente virtuale agli stimoli temuti, in associazione con un incremento di frequenza cardiaca e conduttanza cutanea, rispetto a controlli sani. Questi risultati sono confermati anche da studi effettuati con tecniche d'indagine come la fMRI che evidenza un'attivazione più intensa delle aree

cerebrali legate alla paura a seguito di esposizione a scenari temuti virtuali nei partecipanti fobici rispetto ai controlli (Fumero et al., 2021).

All'interno dei disturbi d'ansia rientra anche il disturbo di panico, caratterizzato da attacchi di panico intervallati da forte preoccupazione che accadano nuovamente, e dalla frequente comorbilità con l'agorafobia, definita come la paura di trovarsi in spazi aperti o in situazioni in cui è difficile richiedere aiuto o riuscire a fuggire. Uno studio condotto da Neueder, Andreatta e Pauli (2019) ha riscontrato maggiori livelli di ansia e attivazione a seconda del contesto nel quale pazienti con attacchi di panico venivano immersi virtualmente, rispetto ad un campione sano.

Sono state riscontrate numerose evidenze anche nell'ambito del disturbo d'ansia sociale, caratterizzato da una sensazione di intenso disagio con conseguenti comportamenti di evitamento a fronte di situazioni specifiche in un contesto sociale che viene percepito come minaccioso. Durante un compito nel quale veniva richiesto di parlare ad un pubblico virtuale, gli individui con ansia sociale hanno riportato prestazioni inferiori e maggiori livelli d'ansia e di reattività rispetto ai controlli sani (Cornwell et al., 2011; Kishimoto e Ding, 2019), specialmente quando i *feedback* del pubblico erano ambigui piuttosto che negativi (Kishimoto e Ding, 2019). Inoltre, Lange e Pauli (2019) hanno riscontrato più frequenti comportamenti di evitamento nei confronti di avatar dalle sembianze umane da parte di pazienti rispetto ai controlli sani, evidenziando ipervigilanza e scarso contatto visivo.

Infine, per quanto riguarda il disturbo d'ansia generalizzato (DAG), ovvero un senso di ansia e preoccupazione in diversi contesti persistente per almeno 6 mesi, sono minori gli studi con dispositivi di realtà virtuale per la diagnosi di tale disturbo. Ad esempio Guitard et al. (2019) hanno esposto individui con diagnosi di DAG a 3 scenari virtuali all'interno del sistema CAVE. I 3 scenari erano uno neutro, un catastrofico standard (ad esempio un'ambulanza), e uno catastrofico personalizzato per ciascun individuo; solo nel primo i livelli d'ansia sono stati minori nei controlli rispetto ai pazienti, mentre per gli altri due non sono state riscontrate differenze. Questo può suggerire la possibilità di applicare scenari virtuali catastrofici standard per evidenziare l'eventuale aumentata reattività di individui a rischio.

Per quanto concerne il disturbo da stress post-traumatico (*post traumatic stress disorder*, PTSD) gli studi sono numerosi e si sono concentrati nell'analisi dei meccanismi alla base dello sviluppo del trauma, confrontando i sistemi VR con il classico paradigma del film traumatico (*traumatic film paradigm*, TFP), nel quale gli individui vengono esposti alla

visione di immagini negative e potenzialmente traumatiche. In particolare, lo studio di Cuperus e colleghi (2017) ha dimostrato come la realtà virtuale sia altrettanto efficace rispetto alla visione delle scene di film nell'indurre ricordi vividi e intrusivi, pur tuttavia evidenziando una minore intensità emotiva dei ricordi stessi.

Oltre ai disturbi che presentano quadri sintomatologici di attivazione ansiosa, le ricerche hanno coinvolto tutte le categorie diagnostiche elencate nel Manuale Diagnostico dei Disturbi Mentali (DSM-5) riportando prove di efficacia degli strumenti di realtà virtuale. Di seguito ne viene fornita una panoramica generale.

Alla base delle varie tipologie di disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) c'è un incremento di sintomi d'ansia in situazioni di incertezza che conducono a pensieri ossessivi e comportamenti compulsivi ripetuti nel tentativo di ridurre i processi cognitivi invalidanti. Vari studi tra cui quello di Dehghan, Saeidimehr, Sayyah e Rahim (2022) hanno utilizzato il *Virtual Multiple Errands Test* (VMET) per discriminare i pazienti DOC da controlli sani. In questo test viene chiesto di completare un elenco di compiti specifici in un supermercato virtuale (per esempio, l'acquisto di prodotti), misurando le capacità cognitive e il funzionamento globale. I pazienti DOC hanno dimostrato delle prestazioni significativamente peggiori rispetto ai controlli sani sia in termini di funzionamento globale che di quello cognitivo, misurate attraverso una batteria di test neuropsicologici. Anche lo studio di Kim e colleghi (2012) è in linea con quanto appena descritto. Nella loro ricerca, infatti, hanno coinvolto pazienti con DOC e controlli sani in un ambiente domestico ricreato virtualmente nel quale era richiesta l'esecuzione di alcuni compiti. Questi ultimi sono stati completati in maniera adeguata da tutti i partecipanti, ma il tempo impiegato per il controllo e la lunghezza dell'azione sono stati statisticamente e significativamente maggiori nei pazienti rispetto ai controlli sani.

Per quanto riguarda i disturbi correlati alla dipendenza da sostanze (nicotina, alcol e droghe), esistono evidenze affermative riguardo all'uso di ambienti virtuali correlati alla dipendenza di una persona per valutare e trattare il desiderio irresistibile (*craving*) associato a tale dipendenza. Studi come questi sono stati condotti da Sawaga e colleghi (2020) e Ghiţă e Gutiérrez-Maldonado (2018), e suggeriscono che l'immersione in ambienti virtuali può aumentare l'accuratezza della valutazione del *craving* e, inoltre, indurlo virtualmente, consentendo di integrarlo efficacemente nella terapia di esposizione agli stimoli per il trattamento del disturbo.

Anche nell'ambito della valutazione dei sintomi psicotici, le metanalisi condotte da Valmaggia e colleghi (2016) e Rus-Calafell e colleghi (2018) evidenziano come la tecnologia VR possa contribuire nell'esplorazione dei meccanismi psicologici alla base dell'insorgenza e mantenimento della psicosi, grazie alla possibilità di creare un ambiente controllato per studiare l'effetto delle risposte avverse nelle situazioni sociali. In particolare, ciò è possibile grazie all'utilizzo di avatar e alla manipolazione della densità, della composizione etnica o dell'altezza della loro popopolazione. La valutazione si concentra sui livelli di ideazione paranoide, di allucinazioni uditive e sulla funzionalità cognitiva e sociale dell'individuo e ha dimostrato che i dispositivi VR possono essere un valido supporto diagnostico.

Per quanto riguarda i disturbi del neurosviluppo classificati nel DSM 5, sono state riscontrate evidenze significative nell'utilizzo dei dispositivi VR nella valutazione del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD) e nei disturbi dello spettro dell'autismo. Per il primo caso, il test di prestazione continua (*continuous performance test*, CPT) utilizzato per misurare l'attenzione, le funzioni esecutive e la memoria, è ugualmente affidabile sia in un contesto reale che virtuale, anche se le valutazioni tramite realtà virtuale sono più ecologiche e sembrano cogliere il reale livello di sviluppo dell'attenzione dell'individuo (Díaz-Orueta et al. 2014). I disturbi dello spettro dell'autismo sono spesso caratterizzati da difficoltà a livello comunicativo e comportamenti ripetitivi e stereotipati, aspetti che rendono difficili anche attività quotidiane come fare la spesa. Per questo, Robles e colleghi (2022) hanno sviluppato un ambiente virtuale che raffigura un supermercato in cui l'utente deve interagire con un avatar per comprare una lista di oggetti indicati. Attraverso le misurazioni di indici come il tempo di fissazione oculare nell'area degli occhi dell'avatar e nella regione di sfondo, la posizione della testa e il vettore dello sguardo dell'utente, è stata riscontrata l'efficacia di questo strumento nella distinzione tra soggetti affetti da autismo e controlli sani, dimostrando la sua utilità nell'effettuare una diagnosi più accurata e veloce della patologia.

Tale efficacia dei dispositivi di realtà virtuale è valida anche per quanto riguarda la valutazione delle demenze: la metanalisi di Clay et al. (2020) ha infatti evidenziato l'efficacia nella discriminazione di pazienti con morbo di Alzheimer, Parkinson e Disturbo Cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) rispetto a soggetti senza patologie grazie a compiti quotidiani come prendere un autobus, prelevare al bancomat o

semplicemente utilizzare lo spazio fisico circostante in un ambiente di realtà virtuale immersiva.

I disturbi del comportamento alimentare (DCA) comprendono uno spettro di disturbi caratterizzati da un rapporto disfunzionale con l'assunzione del cibo, tra i quali i più noti e diffusi sono anoressia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) e disturbo da alimentazione incontrollata (in inglese *binge eating disorder, BED*). Molti studi hanno indagato il potenziale della realtà virtuale nella valutazione di condizioni patologiche in individui a rischio: De Carvalho et al. (2017) hanno condotto una metanalisi nella quale è emerso un maggiore senso di ansia in pazienti con AN e BN che riferivano inoltre un senso di presenza più elevato all'interno dell'ambiente VR. Inoltre, la stessa metanalisi evidenzia che tale senso di presenza è associato anche all'evidenza che l'esposizione virtuale al cibo sembra indurre reazioni simili all'esposizione reale in termini di risposte emotive, cognitive e comportamentali (scarso desiderio di assumere cibo, paura ed evitamento dello stimolo-cibo, pensieri negativi dopo aver mangiato e bisogno di fare esercizio fisico). Uno studio in particolare ha rivelato che determinate tipologie di situazioni sociali e di stimoli alimentari ad alto contenuto calorico producono maggiori livelli di disagio soggettivo, sia in situazione reale che virtuale (Ferrer-Garcia et al., 2017). I DCA sono strettamente correlati alla percezione disfunzionale della propria immagine corporea e alla conseguente insoddisfazione che ne deriva, oltre alla tendenza a incrementare la distanza sociale dall'altro. È molto recente la proposta di Brizzi, Riva e Romano (2024) della *Body Image Virtual Reality Assessment* (BIVRA), una scala di valutazione delle figure di realtà virtuale per valutare l'immagine corporea in soggetti di entrambi i generi. Questa modalità prevede che l'utente sia immerso in un ambiente virtuale circondato da figure umane di varie fattezze e richiede che il soggetto identifichi la figura umana che più ritiene simile alla propria. In questo modo viene misurato il grado di discrepanza tra la percezione del proprio corpo e la sua forma reale, per comprendere il livello di disagio percepito dall'individuo. Infine, uno studio clinico randomizzato controllato (*Randomized Controlled Trial*, RCT) ha riscontrato una maggiore distanza interpersonale necessaria per sentirsi a proprio agio in un campione di donne adulte con un DCA rispetto ai controlli sani; inoltre, il gruppo sperimentale ha mostrato anche un maggiore distanziamento fisico dagli avatar sotto e sovrappeso rispetto ad avatar normopeso, accompagnato da sintomi di evitamento e depressione legati al corpo (Welsch et al., 2020).

Per quanto riguarda i disturbi dell'umore, in particolare il disturbo depressivo maggiore (DDM), i risultati della metanalisi di Wiebe e colleghi (2022) si concentrano sulla sintomatologia cognitiva: in generale pazienti depressi sottoposti ad ambienti virtuali nei quali era necessario lo svolgimento di diversi compiti cognitivi hanno dimostrato maggiori difficoltà nella navigazione spaziale e nell'attenzione sostenuta rispetto ai controlli sani. Anche Voinescu e colleghi (2023) hanno confermato i risultati appena descritti riguardo l'attenzione e le capacità inibitorie alterate nei pazienti con depressione. In particolare, nel loro studio l'ambiente virtuale, raffigurante un labirinto acquatico composto da diversi task cognitivi, si è dimostrato maggiormente efficace nel prevedere i sintomi di depressione e ansia rispetto ai test tradizionali, oltre a garantire una maggiore validità ecologica.

2.6.2. La realtà virtuale nel trattamento dei disturbi mentali

Data l'elevata e la sempre maggiore prevalenza di problematiche riguardanti la salute mentale e il notevole onere socioeconomico derivante dal trattamento e mantenimento dei quadri psichiatrici gravi e non, attualmente sono delle priorità la ricerca e l'applicazione di trattamenti combinati che riducano i costi, le tempistiche e le risorse necessarie per l'assistenza sanitaria e l'inclusione sociale del malato. L'obiettivo auspicabile sarebbe quello di garantire un trattamento che combini più opzioni in maniera sinergica, sia a livello psicosociale che farmacologico. In questo quadro, i dispositivi di realtà virtuale rappresentano degli strumenti innovativi che contribuiscono ad un'ipotesi multidimensionale di trattamento basato sull'evidenza che consente di facilitare in primis l'accesso alle terapie e poi di aumentare l'efficacia dell'intervento psicologico. Molteplici, infatti, sono i punti di forza delle tecnologie VR, tra cui la possibilità di controllo e manipolazione dell'ambiente virtuale, la possibilità di personalizzazione di quest'ultimo superando anche limitazioni fisiche e temporali, ad esempio, ricreando situazioni lontane in termini di spazio e tempo. Inoltre, questi dispositivi permettono di acquisire informazioni in tempo reale, aumentando il suo coinvolgimento grazie al senso di presenza nell'ambiente virtuale. Infine, consente anche di avere una validità ecologica, molto importante per considerare lo strumento utile e affidabile nel processo diagnostico e terapeutico (Bell et al., 2020; Carlson, 2023).

Numerosi sono gli studi che hanno indagato l'efficacia degli strumenti di realtà virtuale nel trattamento dei disturbi psichiatrici, in particolare nell'ambito dei disturbi d'ansia. Per il trattamento di questi ultimi, l'esposizione attraverso l'utilizzo dei dispositivi virtuali

(*Virtual Reality Exposure Therapy*, VRET) risulta essere una delle modalità di intervento che registra risultati migliori. In particolare, la metanalisi di Carl e colleghi (2019) riporta tassi di remissione più alti rispetto ai controlli inseriti in una condizione di lista d'attesa (dimensione dell'effetto ampia) e rispetto ai controlli con un trattamento standard (dimensione dell'effetto media). Inoltre, Fernandez-Alvarez e colleghi (2019) confermano anche che a seguito della VRET il tasso di mantenimento del miglioramento è maggiore rispetto alla condizione lista d'attesa. Inoltre, Benbow e Anderson (2019), nella loro metanalisi, disconfermano la credenza del maggiore *dropout* da parte di pazienti sottoposti alla VRET, rilevando un abbandono del solo 16%, similmente alla classica esposizione in vivo.

Nello specifico, scandagliando le varie tipologie di disturbi d'ansia, si riportano risultati in linea con quanto appena affermato. Per quanto riguarda le fobie specifiche, nell'RCT di Freeman e colleghi (2018) si è confrontata l'applicazione di un protocollo VRET autosomministrato rispetto ad un controllo con trattamento standard cognitivo-comportamentale in pazienti con acrofobia (paura delle altezze) ed è stata dimostrata la superiorità in termini di efficacia del primo nel ridurre la paura dell'altezza, con un mantenimento nel *follow-up*. Risultati analoghi sono stati riscontrati in pazienti con aviofobia (Mühlberger, Wiedemann, e Pauli, 2003) mentre per l'aracnofobia la superiorità dell'intervento VRET è stata confermata solo rispetto all'assenza di trattamento o ad un'esposizione virtuale neutra (Minns et al., 2018). Anche per il disturbo di panico, gli studi confermano la maggiore efficacia nella remissione dei sintomi da parte del protocollo con l'esposizione virtuale rispetto al controllo in lista d'attesa e rispetto alla classica esposizione in vivo per pazienti trattati con farmaci (Pitti et al., 2015). Inoltre, questo vale per diverse modalità di somministrazione dei protocolli VRET, sia con il visore (HMD) che tramite CAVE (Meyerbroeker et al., 2011), ma anche tramite un'applicazione di auto-aiuto sullo smartphone (Shin et al., 2021). Nel disturbo di ansia sociale, gli studi di Anderson e colleghi (2013) e Lindner e colleghi (2019) riportano che l'esposizione ad una situazione in cui era necessario parlare ad un pubblico virtuale ha portato ad un miglioramento dei sintomi nel pre-post superiore ad una condizione in lista d'attesa, e che questo veniva mantenuto al *follow-up*. Gli studi che hanno come oggetto il disturbo d'ansia generalizzato (DAG) hanno applicato un trattamento con strumenti virtuali basato sulla consapevolezza e sul rilassamento. Ad esempio, Navarro-Haro et al. (2019) hanno dimostrato un miglioramento della sintomatologia ansiosa e un tasso di abbandono molto più basso in pazienti che sono stati coinvolti in un protocollo che

forniva loro nozioni sulla consapevolezza unito all'esposizione a uno scenario fluviale rilassante rispetto a pazienti con la sola formazione sulla consapevolezza. L'RCT di Repetto e colleghi (2013), invece, ha confermato che uno scenario di rilassamento virtuale ha prodotto risultati d'efficacia migliori rispetto alla condizione della lista d'attesa.

Un ulteriore approccio emergente è l'uso di sistemi *biofeedback* in VR per la regolazione delle emozioni. Questo funziona tramite la registrazione di segnali corporei come la frequenza cardiaca o l'attività cerebrale tramite EEG restituendoli al paziente con un segnale sensoriale (visivo, tattile, uditivo). In questo modo ci si può rendere conto dei propri processi fisiologici, in modo da acquisire tecniche per la regolazione dell'attivazione psicofisiologica, spropositata in determinate situazioni, per applicarle nella vita reale (Fernández-Álvarez, Di Lernia e Riva, 2020).

Per quanto riguarda il PTSD, le numerose ricerche si sono concentrate sull'esaminare gli effetti della VRET con situazioni o *trigger* legati al trauma, con lo scopo di rivivere e poi estinguere pensieri e emozioni ad esso associati e mai elaborati. La maggior parte degli studi si concentrano sulla VRET nei veterani o nei soldati in servizio, come l'RCT di Reger et al. (2016) nel quale soldati attivi con PTSD venivano esposti ad uno scenario virtuale in Iraq-Afghanistan. In tali partecipanti è stata rilevata una riduzione della sintomatologia a seguito dell'esposizione virtuale alle situazioni di guerra, in confronto al gruppo in lista d'attesa; inoltre non sono state evidenziate differenze nel tasso di *drop-out* e nella riduzione dei sintomi tra gruppo della VRET e al gruppo di esposizione prolungata. Questi risultati sembrano anche mantenersi nel tempo, in particolare come testimonia l'RCT di van Gelderen e colleghi (2020), dove il miglioramento era stabile anche ad un *follow-up* di 16 settimane, sebbene nello studio di Reger et al. (2016) l'esposizione prolungata è stata più efficace della VRET al *follow-up* di 3 e 6 mesi. In generale, dunque, sembra che la VRET sia maggiormente efficace dei trattamenti di controllo passivi (per esempio, lista d'attesa) e riporti tassi di efficacia analoghi alle terapie attive in individui con PTSD.

I disturbi dello spettro schizofrenico richiedono un trattamento di matrice cognitiva-comportamentale, e diversi studi hanno riscontrato evidenze positive nell'associazione di questi trattamenti con protocolli che includessero gli strumenti di realtà virtuale (Wiebe et al., 2022). In particolare, una ricerca di Dellazizzo e colleghi (2021), si è concentrata sulla terapia AVATAR, un intervento per persone soggette ad allucinazioni uditive che mira al depotenziamento dell'intensità e della frequenza di queste attraverso l'interazione

con un avatar computerizzato. In particolare, quest'ultimo, la cui voce è quella del terapeuta camuffata, ripropone le frasi negative e intrusive che il paziente sente. Lo scopo è far imparare al paziente a rispondere in maniera assertiva (a seguito di un *training* specifico), per far sì che la voce diventi di conseguenza più affabile e gentile. Questo intervento ha riportato un miglioramento delle allucinazioni uditive, delle credenze persecutorie, dei sintomi depressivi e della qualità di vita anche al *follow-up* rispetto al TAU (*treatment as usual*, intervento standard di *Cognitive Behavioral Therapy o* CBT).

Per quanto riguarda i disturbi correlati alla dipendenza da sostanze, le ricerche si sono concentrate sull'esame dell'efficacia della terapia VCET (*Virtual Cue Exposure Therapy*), una terapia basata sull'esposizione a segnali che possono indurre il desiderio della sostanza ma inibendo il consumo di questa. Risultati promettenti sono stati trovati nell'ambito dell'abuso di nicotina, evidenziando una diminuzione del desiderio soggettivo, minori tassi di fumo e reattività fisiologica agli stimoli, maggiori tassi di astinenza e motivazione a smettere anche al *follow-up* di 6 mesi (Wiebe et al., 2022). Risultati positivi analoghi ma meno stabili nel tempo sono emersi anche negli studi di Hernandez-Serrano et al. (2020) per quanto riguarda l'abuso di alcol e di Wang, Liu e Shen (2019) per l'abuso di stimolanti.

L'applicazione degli strumenti VR al trattamento dei disturbi del neurosviluppo (ADHD e sindrome dello spettro autistico) ha prodotto diversi risultati. Per quanto riguarda l'autismo, la VR è stata utilizzata per migliorare le abilità sociali, la comunicazione non verbale e le abilità emotive, ottenendo risultati positivi in tutte le aree, pur però non confermando che i bambini con questa sindrome riescano poi a generalizzare le abilità apprese negli ambiti di vita reale (Lorenzo et al., 2019). Pochi studi, invece, si sono concentrati nel trattamento dell'ADHD, sebbene i risultati siano incoraggianti. Ad esempio, Baumann e colleghi (2020) hanno sottoposto bambini con questo disturbo ad un *training* di memoria all'interno di ambienti familiari o nuovi, riscontrando in questi ultimi una migliore prestazione di consolidamento mnestico.

Nell'ambito delle demenze gli studi hanno esaminato l'efficacia di *training* cognitivi basati su protocollo VR, in combinata anche con *training* fisici o *training* di funzionalità quotidiane. In particolare, la metanalisi di Wiebe e colleghi (2022) ha evidenziato miglioramenti nel funzionamento cognitivo in pazienti con MCI e nelle forme lievi di morbo d'Alzheimer e Parkinson.

Per quanto riguarda i disturbi dell'umore, il trattamento della depressione maggiore associato con l'esposizione ad ambienti virtuali ha riscontrato efficacia maggiore. Vari studi nella letteratura sottolineano l'importanza dell'attivazione comportamentale nel paziente depresso, che è stata applicata attraverso particolari scenari virtuali: uno che diventa via via più luminoso a mano a mano che l'utente esplorava l'ambiente o risolveva dei compiti (Szczepanska-Gieracha, Cieslik, Serweta e Klajs, 2021), mentre in un altro era possibile aprire diverse porte in una stanza vuota ed eseguire alcuni task all'interno delle varie stanze esplorate (Habak et al. 2020). Entrambi gli studi hanno riscontrato un miglioramento dei sintomi depressivi e un aumento dell'umore positivo. Lo studio di Shah e colleghi (2015) ha invece esposto pazienti con depressione e disturbo bipolare a un ambiente virtuale rilassante, ottenendo un effetto di riduzione dei sintomi soggettivi di depressione, ansia e stress a seguito dell'esposizione, pur però non modificando le misure fisiologiche di stress.

Il trattamento d'elezione per il DOC consiste nell'esposizione allo stimolo ansioso con associata la prevenzione della risposta compulsiva in maniera tale da apprendere una nuova associazione efficace. Uno studio di Dua, Jagota e Grover, (2021) su caso singolo, ha esposto un paziente maschio con DOC a 60 sessioni di VRET (tramite un HMD) in 2 mesi nelle quali comparivano stimoli ansiosi e veniva indotta la prevenzione della risposta. I risultati hanno portato ad una forte riduzione della gravità dei sintomi con un notevole mantenimento del miglioramento al *follow-up*. Nello studio di Laforest e colleghi (2016), 3 pazienti con DOC con sottotipo di contaminazione hanno ricevuto un trattamento CBT comprendente 8 sessioni di VRET (tramite il dispositivo CAVE) nella quale dovevano rimanere per 5 minuti in una situazione virtuale che simulava un bagno con superfici più o meno sporche, toccandole. È stato riscontrato un miglioramento della gravità dei sintomi d'ansia in tutti e tre i partecipanti, sebbene senza un miglioramento del funzionamento globale in tutti.

Infine, per quanto riguarda i DCA, sono numerosi gli studi che associano un trattamento di matrice cognitivo-comportamentale e i dispositivi di realtà virtuale: Riva e il suo gruppo di ricerca dell'Università Cattolica di Milano hanno infatti ideato la Terapia Cognitiva Esperienziale che include interventi VR che affrontano i disturbi dell'esperienza corporea, la motivazione al cambiamento, l'autoefficacia, l'auto-accettazione e il controllo alimentare (Wiebe et al., 2022). Le finalità di tali protocolli vanno dalla riduzione dell'ansia legata al cibo fino al miglioramento del rapporto con il

proprio corpo, alterato nei DCA. Nel primo caso, attraverso la terapia di esposizione a *cue* alimentari virtuali (VCET) è possibile mitigare l'ansia e ridurre il rischio di comportamenti compensatori, restrittivi o di abbuffata, come dimostrato dai risultati dell'RCT condotto da Ferrer-García e colleghi (2017) su pazienti con bulimia nervosa e disturbo da alimentazione incontrollata. Questi risultati sono stati confermati sia durante il trattamento rispetto alla CBT tradizionale, sia nel *follow-up* a sei mesi. Nel secondo caso, il miglioramento del rapporto con la propria immagine corporea può essere raggiunto attraverso due tecniche virtuali diverse, entrambe integrate nei protocolli CBT: il *body-swapping* (spostamento del corpo) e lo spostamento del frame di riferimento. La tecnica del *body-swapping* consiste nel trasmettere all'utente che si approccia ai dispositivi di realtà virtuale la sensazione illusoria di avere un corpo con forma e dimensione diverse, correggendone la rappresentazione o i pensieri disfunzionali associati (Gutiérrez-Maldonado, Wiederhold e Riva, 2016). La tecnica dello spostamento del frame di riferimento mira a modificare la percezione della propria immagine corporea focalizzandosi e riorganizzando i ricordi spiacevoli ad essa legati. In una simulazione virtuale, l'utente rivive una situazione negativa passata legata al corpo sia in prima che in terza persona e con l'aiuto del terapeuta deve applicare delle tecniche di fronteggiamento della situazione più adeguate. Questo approccio ha avuto successo in pazienti con obesità (Manzoni et al., 2016), riportando risultati migliori della sola CBT standard.

Per concludere, è possibile affermare che le evidenze scientifiche confermano l'efficacia di interventi psicologici che includano strumenti di realtà virtuale per il trattamento dei disturbi mentali. Tuttavia, ad oggi sussistono ancora dei forti limiti nel loro utilizzo come il costo non sempre accessibile, le tempistiche per lo sviluppo e la standardizzazione dei protocolli, la carente formazione degli operatori in ambito tecnologico, nonché alcune problematiche etiche come la questione del rispetto della *privacy* dell'utente e l'insorgenza di problemi tecnici durante le somministrazioni che possono disincentivare l'impiego nei piani di trattamento (Bell et al., 2020; Carlson, 2023). A fronte di tutto ciò, le prospettive future prevedono la realizzazione di studi sull'efficacia degli strumenti VR e l'incoraggiamento all'utilizzo a scopo terapeutico per offrire supporto agli specialisti considerando la grande richiesta di interventi.

2.7 Eye tracking e realtà virtuale

I dispositivi di tracciamento oculare (eye-tracking) permettono di analizzare la traiettoria dello sguardo, la posizione dell'occhio e la dimensione della pupilla per comprendere il focus attentivo e calcolare il tempo di fissazione speso per discriminare i processi attentivi (Novák, 2023; Hasse e Bruder, 2014). L'utilità di questo tipo di misurazione sta nelle caratteristiche intrinseche della visione umana: questa, infatti, è limitata a un ristretto campo visivo, la fovea, e per questo, l'individuo ha una forte motivazione nel movimento dello sguardo affinché la fovea sia direzionata ai vari stimoli ambientali (Rayner, 2009). Quando si utilizzano strumenti di monitoraggio oculare è fondamentale aver chiari due concetti:

- La *fissazione* è lo sguardo dell'occhio fisso su uno specifico punto al fine di raccogliere informazioni più dettagliate e concentrarsi su un aspetto del campo visivo. La durata delle fissazioni varia dalla tipologia, numerosità e complessità degli stimoli ma in genere dura 180-330 millisecondi;
- Le *saccadi* sono movimenti oculari rapidi e a scatti che segnalano lo spostamento di attenzione da un oggetto ad un altro, permettendo la scansione dell'ambiente. Durante le saccadi, tuttavia, l'input visivo è soppresso perché si tratta di mero cambio di focus attentivo e sono stimate della durata dai 30 ai 40-50 ms.

Entrambi sono elementi fondamentali per l'analisi del comportamento visivo in quanto sono testimoni di spazio e tempo di allocazione attentiva (Rayner, 2009). I primi tentativi di monitoraggio oculare si registrano già nel 1898 con la riflessione corneale che consisteva nella registrazione del movimento attraverso un anello di gesso attaccato alla cornea e collegato con delle penne; la tecnica è stata poi perfezionata negli anni '50 utilizzando una lente a contatto attaccata a un filo che produce tensione quando si muove in un campo magnetico (Wright e Ward, 2008). Questi metodi erano molto precisi ma parecchio invasivi per cui, nel 1967, sono stati sostituiti dal monitoraggio fotografico del movimento oculare, che coglieva la direzione dello sguardo attraverso uno specchio che riflettesse una sorgente luminosa. Successivamente, negli anni '70 si passò all'elettrooculografia (EOG), posizionando degli elettrodi vicino agli occhi per rilevare la tensione tra la cornea e il fondo oculare in risposta alla contrazione dei muscoli oculomotori. Pur essendo un metodo economico, non era troppo affidabile nella misurazione per cui cedette il posto all'elaborazione rapida computerizzata delle immagini (Wright e Ward, 2008). I *tracker* oculari in tempo reale a riflessione corneale

basati su video misurano i cambiamenti nella quantità di luce infrarossa che viene riflessa nella cornea mentre la pupilla si muove. Precedentemente alla fase di test viene eseguita una calibrazione fissando i punti che appaiono sullo schermo in modo tale da determinare la direzione dello sguardo dell'utente con maggiore precisione (Carter e Luke, 2020). Questi dispositivi utilizzano una videocamera che fornisce input al computer riguardo la posizione della pupilla e riguardo il confine tra l'iris e la parte sclerale dell'occhio in modo tale che la macchina distingua il movimento oculare dal movimento del capo intero. La risoluzione spaziale dei *tracker* oculari è buona e i raggi infrarossi non distraggono il soggetto perché invisibili, oltre a non essere influenzati da fonti di luce ambientali. Per questi motivi, ad oggi è la tecnica maggiormente utilizzata per misurare il movimento oculare (Duchowski, 2003; Wright e Ward, 2008). L'implementazione dei dispositivi di *eye-tracking* su visori VR può essere molto vantaggiosa in quanto in primis è possibile comprendere come si integrano le diverse parti del corpo, in particolare del capo, con i sistemi di elaborazione cognitiva. In secondo luogo, questo aspetto viene analizzato all'interno di ambienti realistici di vita quotidiana, quindi con una buona validità ecologica (Anderson, Bischof e Kingstone, 2023). Nelle più recenti versioni commerciali dei dispositivi HMD è frequente trovare il sistema di monitoraggio oculare integrato mentre nelle immersioni tramite sistema CAVE, i dati possono essere registrati attraverso dispositivi di *tracking* da remoto oppure montati sulla testa. In questo caso, però, la direzione dello sguardo deve essere calibrata in una tipologia di visione allocentrica centrata sullo stimolo e non sull'utente, utilizzando marcatori attaccati alle pareti della stanza (Anderson, Bischof e Kingstone, 2023).

TERZO CAPITOLO

3. Lo studio

Il presente studio fa parte del progetto EXPERIENCE (*The "Extended-Personal Reality": augmented recording and transmission of virtual senses through artificial-Intelligence*), finanziato nel programma *Horizon* 2020 dalla Commissione europea. Diverse università europee tra cui l'Universitat Politècnica de València e l'Università degli Studi di Padova (UNIPD) collaborano nella costruzione di uno scenario di realtà virtuale immersiva e nella sua applicazione alla diagnosi e al trattamento di psicopatologie come disturbi d'ansia, dell'umore e disturbi del comportamento alimentare. La presente ricerca dell'Università di Padova si concentra sui disturbi dell'umore e, nello specifico, questo primo studio pilota ha la finalità di valutare l'utilizzo della realtà virtuale per la diagnosi di sintomatologia depressiva considerando non solo aspetti cognitivi ma anche comportamentali e fisiologici, in linea con una valutazione multidimensionale.

3.1 Ipotesi di ricerca

La disregolazione emotiva che caratterizza i quadri psicopatologici di depressione maggiore è un aspetto molto studiato e, in parte anche per questo, diversamente interpretato negli anni dagli esperti del settore. Le teorie più comuni sul funzionamento emotivo del paziente depresso sembrano essere la *Positive Attenuation Hypothesis e la Negative Potentiation Hypothesis,* ma non sono le uniche ad aver riportato delle evidenze significative nei *trials* clinici. In particolare, Rottenberg, Gross e Gotlib nel 2005 hanno ipotizzato uno scenario alternativo, costituito da una generale insensibilità per il contesto emotivo da parte del soggetto con depressione maggiore e hanno definito questa teoria *Emotional Context Insensitivity* (ECI). Il concetto centrale di questa teoria risiede nell'inerzia, sia emotiva che comportamentale, che contribuisce a una visione pessimistica della vita e a un ridotto coinvolgimento nelle attività quotidiane, tipiche dei pazienti depressi. Il presente elaborato, quindi, mira a verificare la validità della teoria in entrambi i costrutti descritti, indagando l'inerzia emotiva attraverso i tempi di fissazione di immagini a valenza positiva e negativa, e l'inerzia comportamentale tramite l'esplorazione ambientale. L'ipotesi sperimentale prevede che i soggetti depressi dimostrino maggiori livelli di inerzia in entrambi i costrutti rispetto ai soggetti sani, riportando dunque tempistiche minori di osservazione delle immagini e di esplorazione dell'ambiente circostante.

3.2 Materiali e metodi

3.2.1 Partecipanti

Il campione dello studio è composto da 100 studenti dell'Università degli Studi di Padova, di cui 80 femmine (80%) e 20 maschi (20%). L'età dei partecipanti varia tra i 18 e i 35 anni (M = 23.1, DS = 1.7), mentre il livello di scolarità tra i 13 e i 18 anni (M = 16.3, DS = 1.1). Sulla base del punteggio ottenuto nella compilazione del *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9; Spitzer et al., 1999), un questionario self-report sulla presenza di sintomi depressivi, i partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi. Al gruppo sperimentale appartenevano soggetti con sintomi depressivi (punteggio al PHQ-9 $\geq$ 9) mentre il gruppo di controllo era composto da individui senza sintomi depressivi o con sintomi molto lievi (punteggio al PHQ-9 $\leq$ 5). Sono stati esclusi i partecipanti che hanno totalizzato punteggi di 6-7-8 al questionario.

Il reclutamento è avvenuto attraverso locandine informative e comunicazione nei principali canali *social* universitari. Gli studenti interessati hanno letto e firmato il consenso informato e compilato un questionario online di screening sulla piattaforma *Qualtrics,* utile a raccogliere le informazioni di contatto e la compilazione del *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9). I partecipanti venivano selezionati anche in funzione di specifici criteri di inclusione:

- Avere un'età compresa tra 18 e 35 anni;
- Non assumere psicofarmaci o farmaci con effetto sul Sistema Nervoso Centrale e Autonomo (SNC; SNA);
- Non soffrire di patologie cardiovascolari (ad esempio aritmie o ipertensione), neurologiche (ad esempio epilessia, emicrania o traumi cranici) o psichiatriche (ad esempio disturbo bipolare).

I suddetti criteri di inclusione allo studio venivano verificati nuovamente in una fase successiva, nella quale i ricercatori hanno contattato gli studenti idonei allo studio, fornendo loro una breve spiegazione della ricerca e fissando una data per la sessione sperimentale. Ulteriori indicazioni sono state fornite riguardo il non utilizzo di stimolanti (thè, caffè, nicotina) nelle due ore precedenti lo studio, e di sostanze stupefacenti o alcol dal giorno prima dell'esperimento. I partecipanti, inoltre, hanno ricevuto un compenso pari a 25 € per la partecipazione allo studio.

3.2.2 Procedura

Ogni partecipante è stato accolto nella data fissata presso il laboratorio di Psicopatologia Sperimentale (A08) nell'edificio Psico1 del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli Studi di Padova. Dopo aver letto e firmato il modulo informativo sulla privacy e il consenso per il trattamento dei dati pre-sessione sperimentale, è stato chiesto loro se volessero essere informati sul punteggio ottenuto al *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) al termine dell'esperimento. Successivamente, i soggetti compilavano alcuni questionari online sulla piattaforma *Qualtrics* tra cui:

- *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9; Spitzer, Kroenke e Williams, 1999).
- *Depression Anxiety Stress Scale-21* (DASS-21; Henry e Crawford, 2005).
- *Positive and Negative Affect Schedule – Short Form* (PANAS- SF; Thompson, 2007).
- *Curiosity and Exploration Inventory – II* (CEI-II; Kashdan et al., 2009).

In seguito, il ricercatore conduceva una breve intervista per raccogliere informazioni anamnestiche e legate ad eventuali problematiche alla vista, patologie cardiache, psichiatriche e neurologiche oltre ad esplorare le abitudini legate al sonno, al consumo di alcol, al fumo e all'assunzione di sostanze stupefacenti e/o farmaci specifici del partecipante. Dopodiché, il protocollo sperimentale prevedeva l'applicazione di sensori (*Shimmer3 GSR* e *Shimmer3 ECG*) per rilevare indici psicofisiologici come la frequenza cardiaca e la conduttanza cutanea.

In seguito, veniva spiegato l'uso del controller, necessario per muoversi nell'ambiente virtuale. Il visore veniva poi posizionato sul capo del partecipante, regolando larghezza, altezza, messa a fuoco e calibrazione dell'*eye tracker*. Una volta all'interno dello scenario virtuale, i partecipanti completavano una fase di tutorial nell'ambiente virtuale prima di iniziare la sessione sperimentale vera e propria. L'unica indicazione che veniva fornita per l'esperimento era quella di interagire liberamente con l'ambiente circostante ma svolgendo i compiti proposti sulle porte chiuse nello scenario virtuale.

Al termine della sessione di gioco l'attrezzatura indossata dai partecipanti veniva rimossa e si richiedeva la compilazione di alcuni questionari, tra cui nuovamente il *Positive and Negative Affect Schedule – Short Form* (PANAS- SF), la *System Usability Scale* (SUS; Brooke, 1996) e la *Simulator Sickness Questionnaire* (SSQ; Kennedy et al., 1993) per la valutazione di sintomatologia di *cybersickness*. Infine, a coloro che lo avevano richiesto, veniva comunicato il punteggio al PHQ-9 e il gruppo sperimentale di appartenenza,

prestando attenzione alle reazioni emotive e spiegando chiaramente che il punteggio non aveva validità diagnostica. L'esperimento si concludeva con la firma del consenso informato e il trattamento dei dati post-esperimento in cui venivano illustrate le finalità della ricerca. La sessione sperimentale aveva una durata complessiva media di circa 1 ora.

3.2.3 Materiali e strumenti

3.2.3.1 HMD e dispositivo di eye tracking

I partecipanti utilizzavano il visore *HP Reverb G2 edizione Ominicept* (vedi Figura 5, HP Inc., 2021) con integrato uno specifico sensore di *eye tracking* per tracciare i movimenti oculari e muscolari facciali. Il visore era provvisto di fotocamera facciale con lenti costituite da pannelli *Liquid Cristal Display* (LCD) e di un sistema audio costituito da due altoparlanti regolabili posizionati a livello delle orecchie. L'attrezzatura comprendeva anche due *joystick* per muoversi e interagire con gli oggetti nell'ambiente virtuale, sebbene in questo studio veniva utilizzato soltanto il controller nella mano dominante in quanto nell'altra venivano applicati gli elettrodi del *Shimmer3 GSR* per rilevare la conduttanza cutanea. Infine, il visore era dotato di alcuni equipaggiamenti per regolarne la misura, in modo da stringerlo in funzione delle dimensioni del capo del partecipante o modificarne l'altezza sul viso. Il visore era collegato ad un *laptop* da *gaming Acer Predator Elios 300* tramite cavo USB.

I dati raccolti durante ogni sessione di gioco venivano registrati automaticamente dal dispositivo all'interno di diversi file denominati "log". Le variabili analizzate nel presente elaborato provengono dal sensore di *eye-tracking*, dal dispositivo *Shimmer3 ECG* e dal log di interazione generale con l'ambiente virtuale generato dal visore.

Figura 5. Visore *HP Reverb G2* edizione *Ominicept* (HP Inc., 2021).

3.2.3.2 Descrizione scenario virtuale

Lo scenario virtuale del progetto EXPERIENCE è stato progettato dal *team* di ricercatori dell'Universitat Politècnica de València e prevede un'ambientazione simile ad un contesto abitativo, suddiviso in diverse stanze (Figura 6.1).

Figura 6.1. Rappresentazione dello scenario virtuale del progetto EXPERIENCE sviluppato dai ricercatori dell'Universitat Politècnica de València.

All'inizio della sessione di gioco, l'utente entrava in una prima stanza, quella del tutorial, nella quale apparivano le istruzioni per il *Trail Making Test* A e B (TMT-A/B). Esso era il primo dei quattro test cognitivi inseriti nell'ambiente virtuale come validi strumenti per discriminare le alterazioni cognitive in individui depressi rispetto a quelli sani. Una volta superato il TMT-A/B, l'utente accedeva alla sala principale rappresentante un comune salotto di un appartamento. Qui erano presenti diverse porte da aprire: tre di queste conducevano agli altri test cognitivi, ovvero il *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), il *Rapid Visual Information Processing* (RVP) e l'*N-Back*. Una porta era chiusa a chiave e non era possibile alcuna interazione con essa se non guardare all'interno del buco della serratura scoprendo un ambiente ovattato e sfocato, con un lieve vociare in sottofondo. L'ultima era la porta d'uscita che si sbloccava soltanto una volta completate le prove cognitive. Alla fine di ogni *task*, inoltre, il soggetto doveva fornire un'opinione riguardo la sua performance utilizzando una scala che andava da "male" a "eccellente", ipotizzando di confrontarla con quella degli altri partecipanti. Qualora lo desiderasse, aveva la possibilità di cimentarsi nuovamente nel compito. In tutte le stanze erano presenti diversi oggetti d'uso quotidiano, come ad esempio penne, tazze o libri per misurare la curiosità dell'utente. Inoltre, nelle stanze erano collocate coppie di immagini a valenza positiva e negativa affinché si potesse valutare l'orientamento dell'attenzione verso determinati stimoli emotigeni e la presenza di eventuali *bias* attentivi (Figura 6.2).

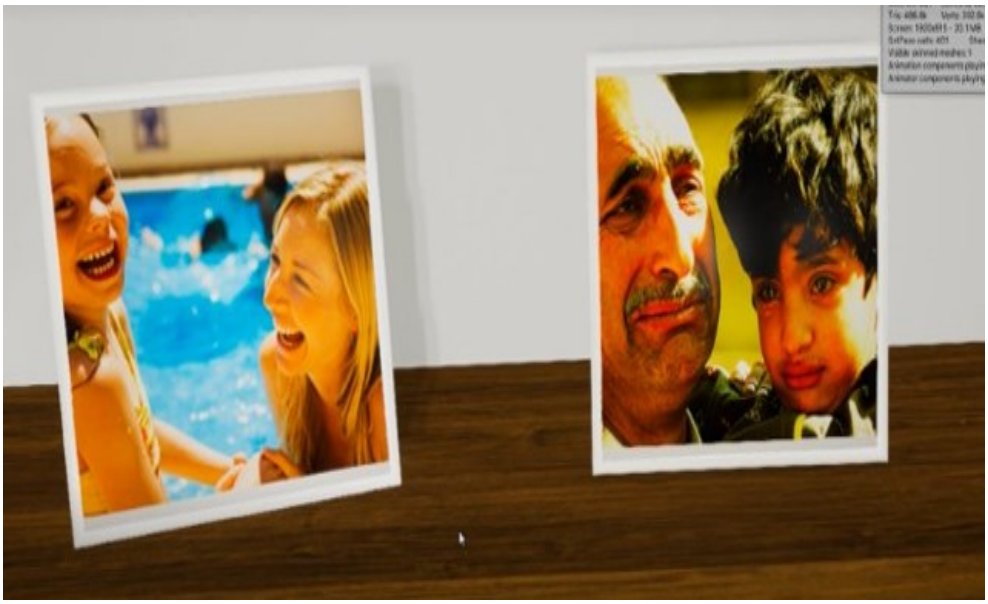

Figura 6.2. Esempi di immagini "felici" e "tristi" presenti all'interno delle stanze nell'ambiente virtuale.

Infine, due stanze erano caratterizzate da luci e arrendamenti dai colori più luminosi o più cupi per indurre uno stato emotivo più o meno felice nel soggetto che vi entrava. Il partecipante poteva esplorare lo spazio in piena libertà di movimento e tempistiche. Una volta aperta la porta di uscita, la sessione di gioco terminava.

3.2.3.3 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

Il *Patient Health Questionnaire* (PHQ; Spitzer, Kroenke e Williams, 1999) è un questionario autosomministrabile utilizzato nei contesti clinici, insieme ad altri strumenti diagnostici come il colloquio, per valutare la sintomatologia afferente a otto diversi quadri diagnostici. Il *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9; Kroenke, Spitzer, & Williams, 2001) costituisce una sua versione abbreviata e specifica per il disturbo depressivo ed è stato utilizzato nella presente ricerca per assegnare i partecipanti ai gruppi sperimentale o di controllo. Il PHQ-9 è composto da due parti: la prima consiste in 9 *item* riguardanti i sintomi depressivi presenti nelle precedenti due settimane secondo i criteri del DSM-IV (Spitzer, Kroenke e Williams, 1999), mentre la seconda si focalizza sulla compromissione funzionale nella vita del soggetto. Quest'ultima parte non è stata somministrata in questo studio in quanto non utile ai fini della ricerca. Ai partecipanti veniva chiesto di indicare la frequenza di comparsa dei sintomi in una scala *Likert* a 4 punti che comprendeva "mai" (0), "alcuni giorni" (1), "più della metà dei giorni" (2) e "quasi tutti i giorni" (3). I punti ottenuti dalle risposte ai singoli item venivano sommati per ottenere un punteggio totale compreso tra 0 e 27, con un *cut-off* di 10 per sintomi clinicamente rilevanti. In funzione del punteggio ottenuto, è possibile determinare la gravità dei sintomi della depressione, come illustrato nella Tabella 1.

Gravità dei sintomi depressivi	Punteggio ottenuto al PHQ-9
Depressione minima o assente	0-4
Depressione lieve	5-9
Depressione moderata	10-14
Depressione moderatamente grave	15-19
Depressione grave	20-27

Tabella 1. Categorizzazione della gravità dei sintomi secondo il punteggio PHQ-9 (Kroenke, Spitzer, & Williams, 2001).

Nel presente studio, l'assegnazione dei partecipanti al gruppo sperimentale con sintomi depressivi si basava su un punteggio ottenuto al PHQ-9 ≥ 9, mentre per il gruppo di controllo senza sintomi o con sintomi minimi la soglia era del valore ≤ 5. I punteggi intermedi come 6, 7 e 8 hanno comportato l'esclusione dei partecipanti dalla ricerca.

3.2.4 Analisi dei dati

Per effettuare l'analisi dei dati sono stati utilizzati i *software Jamovi 2.3.28* (The Jamovi Project, 2022) e *R Studio 2024.04.2* (R Studio, 2024). *Jamovi 2.3.28* ha permesso di calcolare le statistiche descrittive, tra cui media, mediana, moda e deviazione standard (DS) delle variabili età, anni di scolarità, punteggio totale al PHQ-9 e genere (vedi Tabella 2). Con lo stesso *software* sono stati svolti il Test *t* di Student a campioni indipendenti per verificare le differenze tra le medie dei due gruppi in termini di età e anni di scolarità, il Test di Mann-Whitney a campioni indipendenti per il punteggio al PHQ-9 e il Test del Chi quadrato (χ^2) per il genere dei partecipanti.

R Studio 2024.04.2 è stato utilizzato per svolgere i test di significatività statistica e di correlazione (vedi Tabella 3 e 4). È stato svolto il Test di Mann-Whitney a campioni indipendenti per confrontare i due gruppi nelle misure di inerzia comportamentale e affettiva (rispettivamente, tempo totale di esplorazione e tempo totale di fissazione immagini e variabili corollarie). La scelta di utilizzare questo test deriva dal fatto che le variabili non sono distribuite normalmente, aspetto verificato in precedenza attraverso il test di normalità di Shapiro-Wilk e il test per l'omogeneità delle varianze di Levene.

Al fine di valutare la relazione tra l'appartenenza al gruppo e le variabili di inerzia, sono state eseguite delle analisi di correlazione attraverso il metodo di Spearman (ρ), noto anche come coefficiente di correlazione *rho* di Spearman. Si ipotizza che il punteggio al PHQ-9, utilizzato come variabile indipendente (VI), correli con le variabili dipendenti (VD) di inerzia comportamentale e affettiva. Il costrutto di inerzia comportamentale è stato misurato primariamente tramite il tempo di esplorazione dell'ambiente virtuale; successivamente, ulteriori analisi di correlazione sono state condotte considerando i movimenti del *controller* e velocità di essi, e il tempo trascorso a guardare all'interno del buco della serratura, espresso in secondi. Per quanto concerne l'inerzia affettiva, sono state condotte analisi di correlazione esaminando il tempo totale di fissazione di tutte le immagini, e successivamente approfondite in funzione della loro valenza positiva o negativa, considerando il tempo totale trascorso ad osservare le immagini "felici" e "tristi".

3.3 Risultati

3.3.1 Statistiche descrittive

Le statistiche descrittive offrono una panoramica delle caratteristiche relative al campione di partecipanti alla ricerca. Nella Tabella 2 sono indicate le statistiche descrittive delle variabili sociodemografiche quali età, anni di scolarità e genere, in funzione del gruppo di appartenenza, e i punteggi ottenuti al PHQ-9; inoltre, sono riportati i risultati relativi ai rispettivi test di significatività statistica (Test *t* di Student, Test di Mann-Whitney, Test del Chi Quadrato χ^2).

	Gruppo sperimentale con sintomi depressivi (n= 50)	Gruppo di controllo senza sintomi depressivi (n= 50)	Test di significatività	*P value* (< .05)
Età			t (94.21) = -1	.31
Media	23.00	23.34		
Deviazione Standard	1.86	1.52		
Anni di scolarità			t (80.76) = -2.06	.043 *
Media	16.14	16.58		
Deviazione Standard	1.29	0.78		
Genere			χ^2 (1, n = 100) = 0	.10
Femmine	40 (80%)	40 (80%)		
Maschi	10 (20%)	10 (20%)		
PHQ-9			*WRST* = 0	< .001 *
Media	11.3	3.24		
Deviazione Standard	1.91	1.47		
Range	9-15	0-5		

Tabella 2. Statistiche descrittive (M, DS e Range) e test di significatività statistica (Test del Chi quadrato χ^2, Test t di Student e Test di Mann-Whitney) associati alle variabili sociodemografiche categoriali (genere) e numeriche (età, anni di scolarità, punteggi al PHQ-9). Per la variabile genere sono riportate la numerosità e la percentuale sul totale dei soggetti di ciascun gruppo. Gli asterischi posti al lato destro della tabella stanno a indicare la significatività del valore (*p-value* < .05).

Le analisi descrittive che hanno coinvolto le variabili sociodemografiche di età e genere non hanno riportato differenze statisticamente significative tra il gruppo sperimentale e di controllo (p >.05). Sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi negli anni di scolarità (p < .05) e nei punteggi ottenuti al PHQ-9 (p < .001).

3.3.2 Inerzia comportamentale

Nei successivi paragrafi verranno esposti i risultati delle analisi dei dati inerenti ai due costrutti oggetto del presente elaborato di tesi, ovvero l'inerzia comportamentale e affettiva.

L'inerzia comportamentale è stata valutata primariamente tramite la variabile "tempo di esplorazione" dell'ambiente virtuale, espressa in secondi. Le differenze fra gruppi in questa variabile sono state analizzate attraverso il Test di Mann-Whitney, data la distribuzione non normale dei dati. I risultati sono riportati nella Tabella 3, insieme alle statistiche descrittive relative alla stessa variabile, in funzione del gruppo di appartenenza. Dall'analisi effettuata non emergono differenze statisticamente significative tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo (p >.05).

	Gruppo con sintomi depressivi (M ± DS)	**Gruppo di controllo (M ± DS)**	**Test statistici**	***p-value* (< .05)**
Tempo di esplorazione	970.7 ± 368.6	1063.7 ± 396	WRST = 1406	.20
Movimenti del controller	302 ± 95.6	324 ± 117	WRST= 1272	.37
Velocità di movimento del controller	0.162 ± 0.04	0.164 ± 0.03	WRST = 1260	.42
Tempo trascorso a guardare nel buco della serratura	30.9 ± 46.8	61.9 ± 210	WRST = 956	.39

Tabella 3. Statistiche descrittive (M e DS) e test di significatività statistica (test di Mann Whitney) associati alla variabile "tempo di esplorazione" e alle variabili corollarie "movimenti del controller", "velocità di movimento del controller" e "tempo trascorso a guardare nel buco della serratura".

Anche l'analisi di correlazione con il metodo di Spearman (ρ), riportata nella Tabella 3 e visivamente rappresentata nel Grafico 1, dimostra una correlazione negativa debole e non statisticamente significativa tra la variabile "tempo di esplorazione" e il punteggio ottenuto al PHQ-9 (ρ = -0.11, *p*=.27).

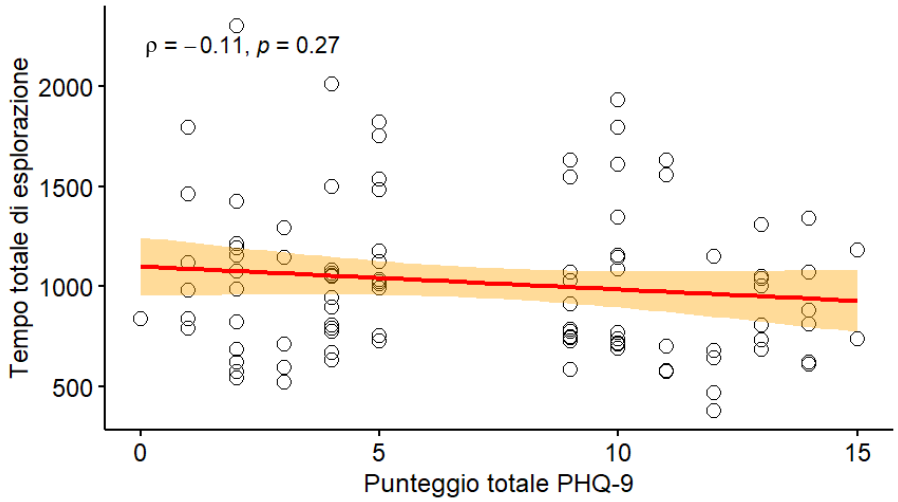

Grafico 1. Lo Scatterplot evidenzia una correlazione negativa debole e non statisticamente significativa tra il tempo di esplorazione dell'ambiente e il punteggio totale ottenuto al PHQ-9.

Inoltre, sono state condotte ulteriori analisi di correlazione con il metodo Spearman tra il punteggio ottenuto al PHQ-9 e le altre variabili di inerzia comportamentale (vedi Tabella 3). Nello specifico, sono stati valutati i movimenti del controller (ρ = -0.13, *p* =.21), e la loro velocità (ρ = -0.13, *p* =.2), entrambi rappresentati nel Grafico 1.1, e il tempo speso a guardare nel buco della serratura (ρ = -0.15, *p* =.16), mostrata nel Grafico 1.2. Tutte e tre le analisi hanno riscontrato correlazioni negative deboli e non statisticamente significative tra le variabili.

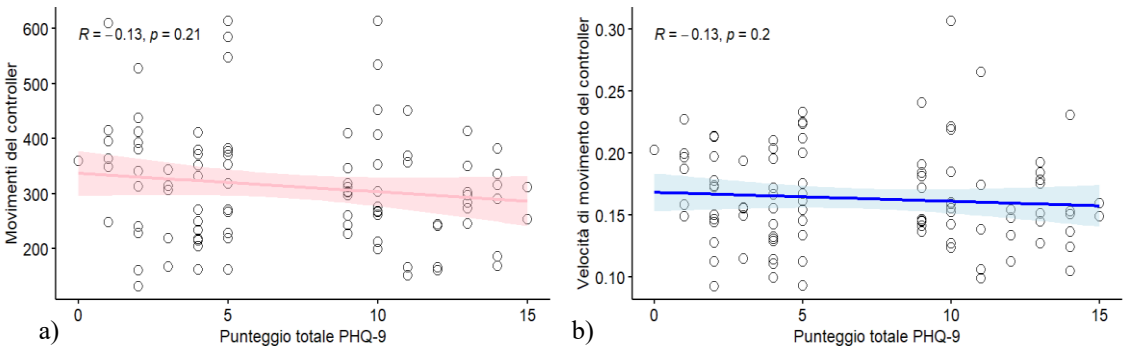

Grafico 1.1. a) Lo Scatterplot delinea una correlazione negativa debole e non statisticamente significativa tra i movimenti del controller e il punteggio totale ottenuto al PHQ-9. b) Lo Scatterplot mostra una correlazione negativa debole e non statisticamente significativa tra la velocità di movimento del controller e il punteggio totale ottenuto al PHQ-9.

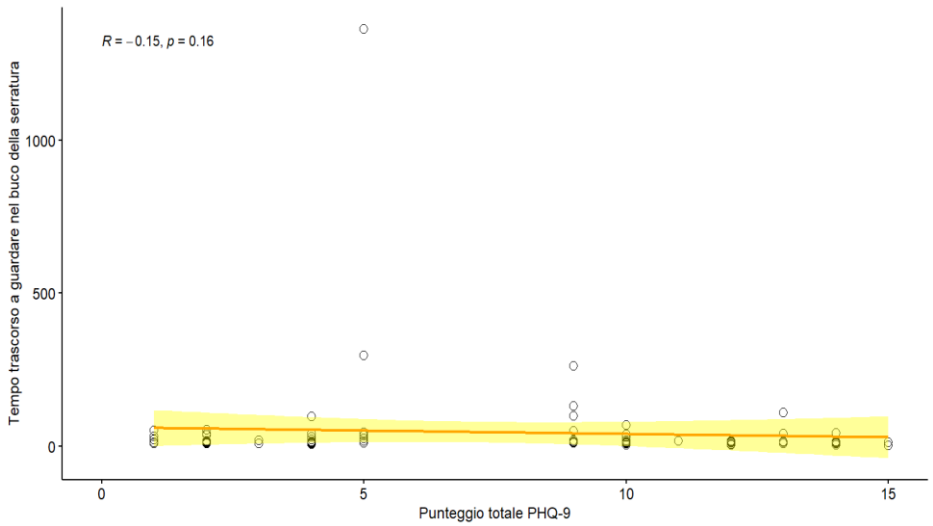

Grafico 1.2. Lo Scatterplot evidenzia una correlazione negativa debole e non statisticamente significativa tra il tempo trascorso a guardare nel buco della serratura e il punteggio totale ottenuto al PHQ-9.

3.3.3 Inerzia affettiva

L'inerzia affettiva è stata indagata attraverso la variabile "tempo di fissazione delle immagini" presenti nell'ambiente virtuale e, data la distribuzione non normale dei dati, è stato svolto il Test di Mann-Whitney, riportato in Tabella 4 insieme alle statistiche descrittive in funzione del gruppo di appartenenza.

	Gruppo con sintomi depressivi (M ± DS)	**Gruppo di controllo (M ± DS)**	**Test statistici**	***p-value* (< .05)**
Tempo totale di fissazione immagini	29.9 ± 38.3	28.5 ± 23.8	WRST = 1193	.61
Tempo totale di fissazione immagini felici	14.4 ± 17.5	14.79 ± 11.55	WRST = 1273	.27
Tempo totale di fissazione immagini tristi	15.52 ± 21.14	13.67 ± 12.87	WRST = 1118	.96

Tabella 4. Statistiche descrittive (M e DS) e test di significatività statistica (test di Mann Whitney) associati alla variabile "Tempo totale di fissazione immagini" e alle variabili corollarie "Tempo totale di fissazione immagini felici" e "Tempo totale di fissazione immagini tristi".

Anche in questo caso, i risultati non riscontrano differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda il tempo di fissazione delle immagini ($p > .05$). Le analisi di correlazione tramite il metodo Spearman confermano quanto appena affermato ($\rho = -0.078$, $p = .45$) e non riportano, dunque, una relazione tra questa variabile e il punteggio ottenuto al PHQ-9 (vedi Grafico 2).

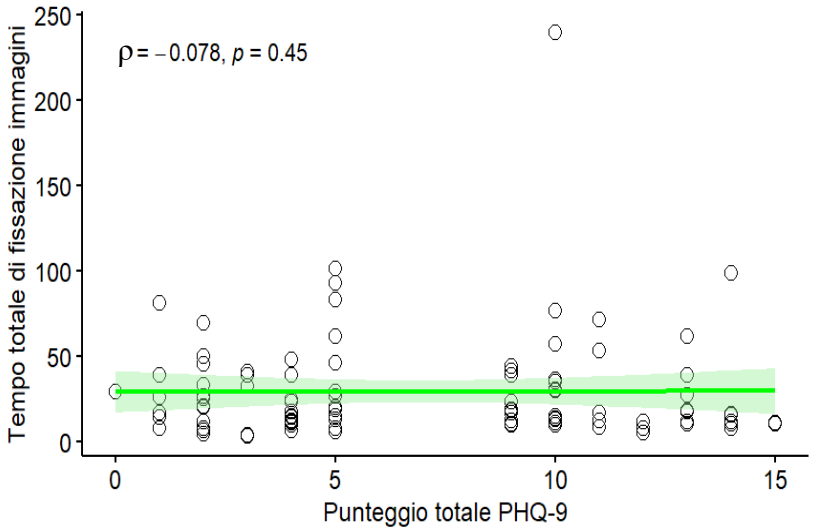

Grafico 2. Lo Scatterplot non evidenzia una relazione statisticamente significativa tra il tempo di totale di fissazione delle immagini e il punteggio ottenuto al PHQ-9.

Sono state eseguite, infine, analisi di correlazione con il metodo Spearman più specifiche nei confronti della valenza delle immagini osservate, distinguendole in immagini "felici" e "tristi". Ciascuna delle due variabili è stata misurata in termini di tempo totale di osservazione e confrontata con il punteggio ottenuto al PHQ-9. I risultati del test di correlazione e le statistiche descrittive suddivise in funzione del gruppo sperimentale e di controllo sono riportate nella Tabella 4.

L'analisi condotta sulle immagini "felici" e mostrata nel Grafico 2.1 riscontra una correlazione negativa debole e non statisticamente significativa per quanto riguarda il tempo totale di osservazione (ρ = -0.13, p =.22).

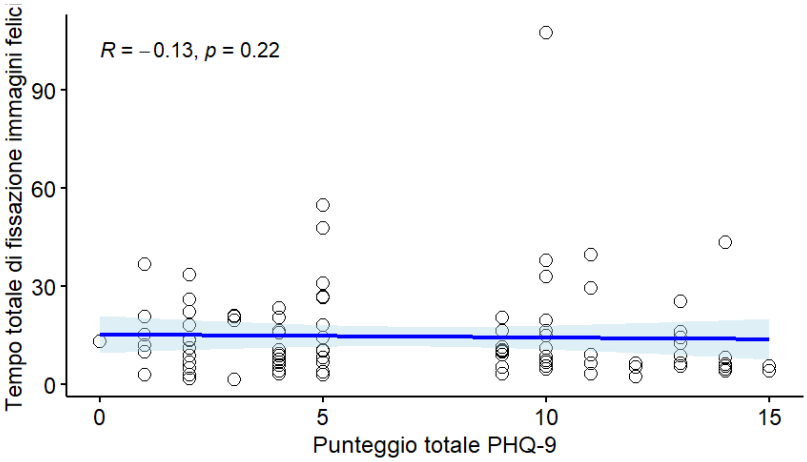

Grafico 2.1. Lo Scatterplot mostra una correlazione negativa debole e non significativa tra il tempo totale di fissazione delle immagini "felici" e il punteggio totale ottenuto al PHQ-9.

In modo analogo, anche il tempo totale di osservazione delle immagini "tristi" (ρ = -0.024, *p* =.82) non è correlato con il punteggio ottenuto al PHQ-9 da parte dei partecipanti (vedi Grafico 2.2).

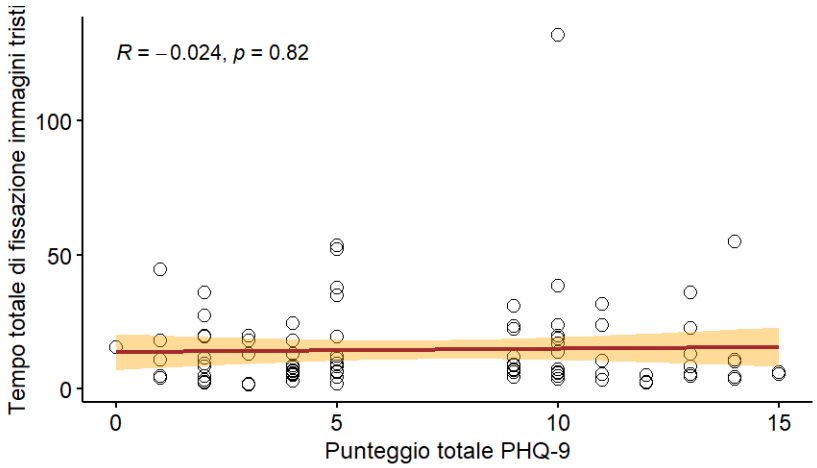

Grafico 2.2. Lo Scatterplot mostra la relazione statisticamente non significativa tra il tempo totale di fissazione delle immagini tristi e il punteggio totale ottenuto al PHQ-9.

3.4 Discussione

La finalità del presente lavoro di ricerca era valutare le modalità di espressione della disregolazione emotiva in individui con sintomi depressivi, attraverso l'utilizzo di uno strumento di *eye tracking* applicato ad un dispositivo di realtà virtuale. In particolare, l'ipotesi sperimentale si rifaceva sulla teoria dell'*Emotional Context Insensitivity* (ECI) proposta da Rottenberg, Gross e Gotlib (2005), secondo la quale un quadro sintomatologico depressivo comporterebbe una generale insensibilità per il contesto emotivo che si tradurrebbe in una diminuita reattività emotiva e comportamentale a fronte di stimoli a valenza positiva e negativa. Questa tendenza del disturbo depressivo trova conferme in numerosi *trials* clinici che hanno riscontrato un'iporeattività in presenza di stimoli emotigeni a valenza positiva e negativa (Rottenberg et al., 2002), anche a fronte dell'aspettativa di questi (Feeser et al., 2013). L'insensibilità al contesto emotivo viene sostenuta anche da studi che indagano indici psicofisiologici in individui con depressione e che riportano minore modulazione del riflesso di *startle* (Allen et al., 1999), minore modulazione elettromiografica a fronte di immagini a contenuto emotivo (Gehricke e Shapiro, 2000), minore reattività facciale in risposta a stimoli facciali espressivi (Wexler et al., 1993) e una mancanza di risposta autonomica a una varietà di stimoli (Dawson et al., 1977) rispetto a controlli sani. Coerentemente con i dati di ricerca e le osservazioni su pazienti depressi che descrivono una generale tendenza al ritiro da parte di individui con depressione (Nesse, 2000), questa patologia viene, quindi, descritta come un disturbo di inerzia affettiva e comportamentale (Rottenberg, Gross e Gotlib, 2005), costrutti che nel presente elaborato sono centrali per indagare la validità della teoria ECI.

Nello specifico, l'inerzia comportamentale è stata misurata in termini di propensione all'esplorazione dell'ambiente virtuale circostante da parte degli individui. Dunque, l'analisi si è concentrata sulle tempistiche di esplorazione e su variabili corollarie come i movimenti del controller e la loro velocità e il tempo dedicato all'interazione con la porta chiusa a chiave. I risultati del test di significatività di Mann-Whitney sulla variabile tempo di esplorazione dell'ambiente non riportano differenze statisticamente significative tra il gruppo sperimentale costituito da soggetti con sintomi depressivi e il gruppo di controllo. Anche le analisi di correlazione (ρ di Spearman) tra il punteggio totale ottenuto al PHQ-9 e il tempo di esplorazione non riportano risultati statisticamente significativi, così come per quanto riguarda i risultati emersi dall'analisi delle variabili secondarie di attivazione comportamentale. Questi dati disconfermano, quindi, le ipotesi iniziali che prevendevano

di riscontrare minori tempistiche di esplorazione ambientale da parte dei soggetti con sintomi depressivi rispetto ai soggetti sani.

L'inerzia affettiva, invece, è stata valutata in termini di propensione all'interazione con le immagini presenti nelle stanze virtuali, misurando il tempo totale di osservazione e poi approfondendo l'analisi in funzione della valenza positiva o negativa delle foto. L'ipotesi sperimentale, che sosteneva tempistiche di osservazione delle immagini inferiori da parte degli individui del gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo, anche in questo caso non è stata confermata. Sia i risultati del test di significatività di Mann-Whitney sulle differenze tra i due gruppi analizzando il tempo totale di osservazione delle immagini, sia le analisi di correlazione (ρ di Spearman) tra quest'ultima variabile e il punteggio totale ottenuto al PHQ-9, non si sono rivelati statisticamente significativi. Inoltre, neanche nelle analisi di correlazione (ρ di Spearman) condotte tra il punteggio ottenuto al questionario e il tempo di fissazione di immagini positive e negative, considerate separatamente, sono emersi risultati rilevanti in termini di significatività statistica.

La mancata conferma di tutte le ipotesi formulate nel presente studio è un punto di partenza importante che consente di riflettere sulle possibili spiegazioni del fenomeno osservato e su eventuali limitazioni della ricerca che potrebbero aver influito sui risultati ottenuti. In primo luogo, la depressione è un quadro estremamente eterogeneo e la varietà della sintomatologia manifestata dagli individui può essere spiegata da aspetti multifattoriali che concorrono nel campo genetico, neurobiologico, psicologico, sociale e ambientale. Per questo motivo, nell'indagine dei processi di regolazione emotiva in quadri patologici, Bylsma (2021) suggerisce di concentrarsi su sintomi depressivi specifici, in quanto possibili predittori di meccanismi biologici sottostanti distinti, piuttosto che soltanto sulla somma di punteggi a questionari diagnostici. Un esempio è riportato dagli studi di O'Leary e colleghi (2017) che hanno individuato un'associazione significativa tra un sintomo specifico, ovvero l'alterazione della qualità del sonno, e la regolazione delle emozioni nella vita quotidiana in individui con depressione. Coloro che manifestavano disturbi del sonno, riportavano poi anche una difficoltà nella gestione delle emozioni in funzione del contesto e, se sperimentata da adolescenti con una storia di depressione familiare, l'alterazione della qualità del sonno diventava un fattore di rischio per un primo esordio depressivo (Hamilton et al., 2020). Per questo motivo è possibile che anche costrutti come l'inerzia affettiva e comportamentale possano essere più rilevanti in alcuni sottogruppi che presentano particolari sintomi depressivi. Nel presente

studio, inoltre, la modalità di *screening* dei partecipanti tramite il punteggio ottenuto al PHQ-9 potrebbe aver influenzato i risultati delle analisi in quanto al gruppo sperimentale appartenevano soggetti con un punteggio ≥ 9 e con una sintomatologia di entità lieve-moderata. L'analisi di soggetti con forme di depressione più gravi avrebbe, invece, potuto condurre a risultati in linea con le ipotesi della teoria ECI.

Un secondo aspetto su cui porre attenzione è la multidimensionalità che contraddistingue anche le emozioni, in quanto esse sono fenomeni compositi che si esprimono attraverso diversi domini di risposta (fisiologica, neurochimica, comportamentale e cognitiva), i quali, a loro volta, variano nella loro espressione in funzione del contesto che le ha innescate. Le emozioni, dunque, non sono definibili a livello oggettivo come semplici attivazioni di circuiti neurali e con domini di risposta sempre coerenti tra loro; al contrario, risultati meta-analitici riassunti da Blysma (2021) hanno dimostrato che, benché diverse aree cerebrali siano sensibili agli stimoli emotivi, nessuna di queste è collegata in modo invariabile e univoco a specifiche emozioni discrete. Per queste ragioni, il funzionamento dei processi di regolazione emotiva in una patologia complessa come il DDM non è spiegabile appieno misurando dei singoli sistemi di risposta emotiva in un contesto univoco (Blysma, 2021). Dunque, si potrebbe supporre che le mancate conferme delle ipotesi in linea con la teoria ECI possano essere dovute al fatto che nelle analisi sono state presi in considerazione soltanto alcuni indici di determinate variabili, invece di creare un'analisi multi-componenziale del costrutto di inerzia affettiva e comportamentale.

Un terzo limite che potrebbe aver influito sui risultati è il ruolo del contesto di studio e misurazione delle variabili. Innanzitutto, si trattava di un laboratorio sperimentale nel quale gli studenti erano consapevoli di essere sottoposti a una sessione di test. Questo aspetto in tutte le ricerche in ambito psicologico impatta notevolmente sulla validità ecologica dei risultati ottenuti: una rilevazione in laboratorio non sarà mai corrispondente ad una situazione verificata nella quotidianità degli individui. Ciò è ancor più vero se la variabile di misurazione è legata alle emozioni. La teoria ECI si basa in gran parte su variabili contestuali nello studio del funzionamento emotivo nella depressione e alcuni studi, come quello condotto da Blysma e colleghi (2008), testimoniano la discrepanza dei dati sulla regolazione emotiva ottenuti da misurazioni in contesti artificiali rispetto a quanto emerso negli studi di valutazione ecologica momentanea, condotti nel contesto di vita dei soggetti (*Ecological momentary assessment*; EMA). Tuttavia, è da considerare

che l'utilizzo di un ambiente virtuale, nel quale i partecipanti allo studio sperimentavano un senso di immersione, aveva lo scopo di simulare l'esperienza della quotidianità, ad esempio grazie alla creazione di ambienti di un contesto abitativo con i tipici oggetti di cui ognuno fa esperienza ogni giorno. Questo aspetto avrebbe potuto in qualche modo modulare l'effetto che il contesto laboratoriale aveva nella valutazione delle emozioni degli individui, conferendo validità ecologica maggiore allo studio. Nonostante ciò, il sistema VR fa parte di nuove tecnologie ancora non alla portata di utilizzo di tutti, dunque alcuni partecipanti potrebbero essere stati catturati dalla novità dell'esperienza, provando emozioni positive oppure negative a seguito di sintomi di *cybersickness,* che potrebbero aver influenzato i dati registrati. Anche le misurazioni raccolte dallo strumento di *eye-tracking* potrebbero, infine, aver risentito di variabili confondenti come la distrazione da parte dei partecipanti oppure la stanchezza per uno sforzo prolungato a stretto contatto con tecnologie virtuali.

3.5 Conclusioni

Nel presente elaborato di tesi, le ipotesi iniziali conformi alla teoria dell*'Emotional Context Insensitivity* (ECI) in individui con sintomi depressivi non sono state confermate. In particolare, non è stato dimostrato che i soggetti appartenenti al gruppo sperimentale riscontrassero minori livelli di reattività emotiva a fronte di stimoli di varia natura e, di conseguenza, maggiori livelli di inerzia affettiva e comportamentale rispetto al gruppo di controllo. Questo aspetto evidenzia le possibili limitazioni dello studio che, in ricerche future, potrebbero essere superate per raggiungere una migliore comprensione del disturbo. Un primo limite consiste nella modalità di *screening* del campione di partecipanti e di assegnazione ai due gruppi. Al gruppo sperimentale con sintomi depressivi appartenevano coloro che avevano ottenuto un punteggio al PHQ-9 ≥ 9, mentre nel gruppo di controllo erano inclusi partecipanti dal punteggio al PHQ-9 ≤ 5. I sintomi manifestati dagli individui del gruppo sperimentale erano di entità lieve-moderata; dunque, nella presente ricerca non sono stati valutati soggetti con forme di depressione gravi, nelle quali l'insensibilità al contesto potrebbe essere più spiccata. Nelle future ricerche questo aspetto dovrà essere un elemento da tenere in considerazione per dati più completi. Inoltre, la modalità di *screening* del campione attraverso il punteggio ottenuto al questionario PHQ-9 potrebbe essere implementata da un'indagine sulla sintomatologia specifica manifestata a livello individuale. Questa potrebbe essere utilizzata in future ricerche per la creazione di sottogruppi nei quali è possibile osservare correlazioni più forti con variabili specifiche di inerzia affettiva e comportamentale. Un altro limite del

presente studio potrebbe essere individuato nelle variabili utilizzate per indicare aspetti di disregolazione emotiva in individui con depressione. I processi di elaborazione emotiva sono sistemi compositi e multidimensionali per cui studi futuri potrebbero indagare la correlazione di componenti appartenenti a diversi domini funzionali, come ad esempio correlati neurali, oltre agli aspetti comportamentali e all'esame dei movimenti oculari già presenti in questa ricerca. Un ulteriore aspetto interessante da esaminare in protocolli di ricerca futuri è l'influenza del contesto personale nell'espressione delle emozioni. In particolare, si potrebbe attuare un'indagine preliminare circa le caratteristiche dell'ambiente di vita dei soggetti e dare la possibilità di sfruttare le potenzialità della tecnologia VR, personalizzando l'ambiente virtuale con scenari, colori e oggetti simili a quelli con cui gli individui interagiscono quotidianamente. In questo modo si potrebbe ipotizzare una maggiore validità ecologica dello studio e risultati più aderenti alla realtà di vita dei singoli individui. Infatti, sebbene vi siano prove convergenti per l'ECI in diversi sistemi di risposta, vi sono anche molti esempi di risultati apparentemente divergenti, in particolare per gli studi sull'espressione delle emozioni nella vita quotidiana (Blysma, 2021). Questo suggerisce che la teoria dell'insensibilità al contesto emotivo possa essere valida solo in determinati contesti oppure che sia espressione di molteplici meccanismi sottostanti, tali da giustificare le diverse modalità di espressione dei sintomi degli individui con depressione. È probabile che apportando dei miglioramenti nelle caratteristiche del campione, nelle variabili di espressione emozionale e negli aspetti contestuali si possa raggiungere un migliore livello di comprensione dei processi di disregolazione emotiva nei quadri di depressione maggiore.

Riferimenti bibliografici e sitografici

Abramson, L. Y., Alloy, L. B., Metalsky, G. I., Stein, N. L., Leventhal, B., & Trabasso, T. (1990). The hopelessness theory of depression: Current status and future directions. Psychological and Biological Approaches to Emotion., 333–358.

Allen, N.B., Trinder, J., & Brennen, C. (1999). Affective startle modulation in clinical depression: Preliminary findings. Biological Psychiatry, 46, 542–550.

Als, T. D., Kurki, M. I., Grove, J., Voloudakis, G., Therrien, K., Tasanko, E., Nielsen, T. T., Naamanka, J., Veerapen, K., Levey, D. F., Bendl, J., Bybjerg-Grauholm, J., Zeng, B., Demontis, D., Rosengren, A., Athanasiadis, G., Bækved-Hansen, M., Qvist, P., Bragi Walters, G., Thorgeirsson, T., … Børglum, A. D. (2023). Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. Nature medicine, 29(7), 1832–1844. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02352-1

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). Washington, D.C.

Anderson, N. C., Bischof, W. F., & Kingstone, A. (2023). Eye tracking in virtual reality. In Virtual reality in behavioral neuroscience: New insights and methods (pp. 73-100). Cham: Springer International Publishing.

Anderson, P., Price, M., Edwards, S., Obasaju, M. A., Schmertz, S. K., Zimand, E., & Calamaras, M. R. (2013). Virtual reality exposure therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 81(5), 751–760. https://doi.org/10.1037/a0033559

Andrews, P. W., & Thomson, J. A., Jr. (2009). The bright side of being blue: Depression as an adaptation for analyzing complex problems. Psychological Review, 116(3), 620–654. https://doi.org/10.1037/a0016242

Armstrong, T., & Olatunji, B. O. (2012). Eye tracking of attention in the affective disorders: A meta-analytic review and synthesis. Clinical psychology review, 32(8), 704-723.

Baumann, V., Birnbaum, T., Breitling-Ziegler, C., Tegelbeckers, J., Dambacher, J., Edelmann, E., … Krauel, K. (2020). Exploration of a novel virtual environment

improves memory consolidation in ADHD. Scientific Reports, 10(1), 21453. https://doi.org/10.1038/s41598-020-78222-4

Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). Neuroscience: Exploring the Brain (4th ed.). Lippincott Willias & WIlkins.

Beck, A. T. (1967). Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects (1st ed.). University of Pennsylvania Press Philadelphia.

Beck, A. T., & Bredemeier, K. (2016). A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives. Clinical Psychological Science, 4(4), 596–619. https://doi.org/10.1177/2167702616628523

Bell, I. H., Nicholas, J., Alvarez-Jimenez, M., Thompson, A., & Valmaggia, L. (2020). Virtual reality as a clinical tool in mental health research and practice. Dialogues in clinical neuroscience, 22(2), 169–177. https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.2/lvalmaggia

Benbow, A.A., Anderson, P.L., 2019. A meta-analytic examination of attrition in virtual reality exposure therapy for anxiety disorders. J. Anxiety Disord. 61, 18–26.

Biaggi, A., & Pariante, C. M. (2015). La trasmissione intergenerazionale dello stress: fattori di rischio e meccanismi sottostanti. Journal of Psychopathology, 21, 40-47.

Brizzi, G., Riva, G., & Romano, D. (2024). The Body Image Virtual Reality Assessment (BIVRA): Measuring the body representation through virtual reality. Journal of neuropsychology, Advance online publication. https://doi.org/10.1111/jnp.12366

Butterworth, P., Olesen, S. C., & Leach, L. S. (2012). The role of hardship in the association between socio-economic position and depression. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 46(4), 364-373.

Brooke, J. (1996). SUS-A quick and dirty usability scale. Usability evaluation in industry, 189(194), 4-7.

Bylsma, L. M., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. Clinical psychology review, 28(4), 676–691.

Bylsma L. M. (2021). Emotion context insensitivity in depression: Toward an integrated and contextualized approach. Psychophysiology, 58(2), e13715. https://doi.org/10.1111/psyp.13715

Calveri, C. (2023). Metaversi culturali: nuove frontiere digitali per le imprese e la cultura.

Carl, E., Stein, A.T., Levihn-Coon, A., Pogue, J.R., Rothbaum, B., Emmelkamp, P., Asmundson, G.J.G., Carlbring, P., Powers, M.B., 2019. Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. J. Anxiety Disord. 61, 27–36.

Carlson C. G. (2023). Virtual and Augmented Simulations in Mental Health. Current psychiatry reports, 25(9), 365–371. https://doi.org/10.1007/s11920-023-01438-4

Carter, B. T., & Luke, S. G. (2020). Best practices in eye tracking research. International Journal of Psychophysiology, 155, 49-62.

Chalmers, D. J., et al. Più realtà: i mondi virtuali e i problemi della filosofia. Raffaello Cortina, 2023.

Chen, C., Chen, L., Shen, N. et al. (2021). The use of virtual reality to reduce stress among night-shift anesthesiologists: study protocol for a crossover trial. Trials 22, 257. https://doi.org/10.1186/s13063-021-05222-8

Chesher, C. (1994). Colonizing virtual reality: Construction of the discourse of virtual reality. Cultronix, 1(1), 1-27.

Chesney, E., Goodwin, G. M., & Fazel, S. (2014). Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA), 13(2), 153–160. https://doi.org/10.1002/wps.20128

Cipresso, P., Giglioli, I. A. C., Raya, M. A., & Riva, G. (2018). The Past, Present, and Future of Virtual and Augmented Reality Research: A Network and Cluster Analysis of the Literature. Frontiers in psychology, 9, 2086. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02086

Clark A. (2013). Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. The Behavioral and brain sciences, 36(3), 181–204. https://doi.org/10.1017/S0140525X12000477

Clay, F., Howett, D., FitzGerald, J., Fletcher, P., Chan, D., & Price, A. (2020). Use of Immersive Virtual Reality in the Assessment and Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Journal of Alzheimer's disease: JAD, 75(1), 23–43. https://doi.org/10.3233/JAD-191218

Cornwell, B. R., Salvadore, G., Colon-Rosario, V., Latov, D. R., Holroyd, T., Carver, F. W., … Grillon, C. (2010). Abnormal hippocampal functioning and impaired spatial navigation in depressed individuals: evidence from whole-head magnetoencephalography. The American Journal of Psychiatry, 167(7), 836–844. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050614

Craske, M. G., Meuret, A. E., Echiverri-Cohen, A., Rosenfield, D., & Ritz, T. (2023). Positive affect treatment targets reward sensitivity: A randomized controlled trial. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 91(6), 350–366.

Craske, M. G., Dour, H., Treanor, M., & Meuret, A. E. (2022). Positive Affect Treatment for Depression and Anxiety: Therapist Guide (1a ed.). Oxford University Press, New York. https://doi.org/10.1093/med-psych/9780197548523.001.0001

Craske, M. G., Meuret, A. E., Ritz, T., Treanor, M., Dour, H., & Rosenfield, D. (2019). Positive affect treatment for depression and anxiety: A randomized clinical trial for a core feature of anhedonia. Journal of consulting and clinical psychology, 87(5), 457–471. https://doi.org/10.1037/ccp0000396

Cuperus, A. A., Klaassen, F., Hagenaars, M. A., & Engelhard, I. M. (2017). Un paradigma di realtà virtuale analogo al trauma della vita reale: la sua efficacia rispetto al paradigma del film traumatico. Giornale europeo di psicotraumatologia, 8(sup1). https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1338106

Dawson, M.E., Schell, A.M., & Catania, J.J. (1977). Autonomic correlates of depression and clinical improvement following electroconvulsive shock therapy. Psychophysiology, 14, 569– 578.

De Carvalho, M. R., Dias, T. R. S., Duchesne, M., Nardi, A. E., & Appolinario, J. C. (2017). Virtual Reality as a Promising Strategy in the Assessment and Treatment of Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder: A Systematic Review. Behavioral sciences (Basel, Switzerland), 7(3), 43. https://doi.org/10.3390/bs7030043

De Raedt, R., & Koster, E. H. (2010). Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. Cognitive, affective & behavioral neuroscience, 10(1), 50–70. https://doi.org/10.3758/CABN.10.1.50

De Raedt, R., Vanderhasselt, M. A., & Baeken, C. (2015). Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: From research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies. Clinical Psychology Review, 41, 61-69.

Dehghan, B., Saeidimehr, S., Sayyah, M., & Rahim, F. (2022). The Effect of Virtual Reality on Emotional Response and Symptoms Provocation in Patients With OCD: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Psychiatry, 12, Article 733584. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.733584

Deldin, P. J., Keller, J., Gergen, J.A., & Miller, G.A. (2001). Cognitive bias and emotion in neuropsychological models of depression. Cognition & Emotion, 15, 787–802.

Dellazizzo, L., Potvin, S., Phraxayavong, K., & Dumais, A. (2021). One-year randomized trial comparing virtual reality-assisted therapy to cognitive–behavioral therapy for patients with treatment-resistant schizophrenia. Npj Schizophrenia, 7(1), 9. https://doi.org/10.1038/s41537-021-00139-2

Díaz-Orueta, U., Garcia-López, C., Crespo-Eguílaz, N., Sánchez-Carpintero, R., Climent, G., & Narbona, J. (2014). AULA virtual reality test as an attention measure: convergent validity with Conners' Continuous Performance Test. Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence, 20(3), 328–342. https://doi.org/10.1080/09297049.2013.792332

Dichter, G.S., Tomarken, A.J., Shelton, R.C., & Sutton, S.(2004).Early and late-onset startle modulation in unipolar depression. Psychophysi ology, 41, 433–440.

Dua, D., Jagota, G., & Grover, S. (2021). Management of obsessive-compulsive disorder with virtual reality-based exposure. Industrial Psychiatry Journal, 30(1), 179–181. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_33_19

Duchowski, A. T., & Duchowski, A. T. (2003). Visual attention. Eye tracking methodology: Theory and practice, 3-15.

Duque, A., & Vázquez, C. (2015). Double attention bias for positive and negative emotional faces in clinical depression: Evidence from an eye-tracking study. Journal of behavior therapy and experimental psychiatry, 46, 107-114.

Durisko, Z., Mulsant, B. H., & Andrews, P. W. (2015). An adaptationist perspective on the etiology of depression. Journal of Affective Disorders, 172, 315-323.

Eizenman, M., Lawrence, H. Y., Grupp, L., Eizenman, E., Ellenbogen, M., Gemar, M., & Levitan, R. D. (2003). A naturalistic visual scanning approach to assess selective attention in major depressive disorder. Psychiatry research, 118(2), 117-128.

Ellis, A. J., Beevers, C. G., & Wells, T. T. (2009). Emotional dysregulation in dysphoria: support for Emotion Context Insensitivity in response to performance-based feedback. Journal of behavior therapy and experimental psychiatry, 40(3), 443–454. https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2009.05.002

Engel G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science (New York, N.Y.), 196(4286), 129–136. https://doi.org/10.1126/science.847460

European commission (2023). Flash Eurobarometer 530. Mental health. https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/3032

Eyre, H., & Baune, B. T. (2012). Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system. Psychoneuroendocrinology, 37(9), 1397-1416.

Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biological psychiatry, 53(8), 649-659.

Favaro A., Sambataro F. (2021). Manuale di Psichiatria. Padova: Piccin.

Feeser, M., Schlagenhauf, F., Sterzer, P., Park, S., Stoy, M., Gutwinski, S., Dalanay, U., Kienast, T., Bauer, M., Heinz, A., Ströhle, A., & Bermpohl, F. (2013). Context insensitivity during positive and negative emotional expectancy in depression assessed with functional magnetic resonance imaging. Psychiatry research, 212(1), 28–35. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2012.11.010

Fernandez-Alvarez, J., Rozental, A., Carlbring, P., Colombo, D., Riva, G., Anderson, P.L., Banos, R.M., Benbow, A.A., Bouchard, S., Breton-Lopez, J.M., Cardenas, G., Difede, J., Emmelkamp, P., Garcia-Palacios, A., Guillen, V., Hoffman, H., Kampann, I., Moldovan, R., Muhlberger, A., North, M., Pauli, P., Penate Castro, W., Quero, S., Tortella-Feliu, M., Wyka, K., Botella, C., 2019. Deterioration rates in Virtual Reality Therapy: an individual patient data level meta-analysis. J. Anxiety Disord. 61, 3–17.

Fernández-Álvarez, J., DI Lernia, D., Riva, G., 2020. Virtual reality for anxiety disorders: rethinking a field in expansion. In: Kim, Y.-K. (Ed.), Anxiety Disorders: Rethinking and Understanding Recent Discoveries. Springer Singapore, Singapore.

Ferree, N. K., Kamat, R., & Cahill, L. (2011). Influences of menstrual cycle position and sex hormone levels on spontaneous intrusive recollections following emotional stimuli. Consciousness and cognition, 20(4), 1154-1162.

Ferrer-Garcia, M., Pla-Sanjuanelo, J., Dakanalis, A., Vilalta-Abella, F., Riva, G., Fernandez-Aranda, F., Sánchez, I., Ribas-Sabaté, J., Andreu-Gracia, A., Escandón-Nagel, N., Gomez-Tricio, O., Tena, V., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2017). Eating behavior style predicts craving and anxiety experienced in food-related virtual environments by patients with eating disorders and healthy controls. Appetite, 117, 284–293. https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.07.007

Ferrer-García, M., Gutierrez-Maldonado, J., Pla-Sanjuanelo, J., Vilalta-Abella, F., Riva, G., Clerici, M., Ribas-Sabaté, J., Andreu-Gracia, A., Fernandez-Aranda, F., Forcano, L., Riesco, N., Sánchez, I., Escandón-Nagel, N., Gomez-Tricio, O., Tena, V., & Dakanalis, A. (2017). A randomised controlled comparison of second-level treatment approaches for treatment-resistant adults with bulimia nervosa and binge eating disorder: Assessing the benefits of virtual reality cue exposure therapy. European Eating Disorders Review, 25(6), 479–490. 10.1002/erv.2538Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? Nature Reviews. Neuroscience, 11(2), 127–138. https://doi.org/10.1038/nrn2787

Freeman, D., Haselton, P., Freeman, J., Spanlang, B., Kishore, S., Albery, E., Denne, M., Brown, P., Slater, M., Nickless, A., 2018. Automated psychological therapy using

immersive virtual reality for treatment of fear of heights: a single-blind, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet Psychiatr. 5, 625–632.

Friston, K. (2012). Prediction, perception and agency. International Journal of Psychophysiology, 83(2), 248–252. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.11.014

Frodl, T., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jäger, M., Mörgenthaler, M., ... & Meisenzahl, E. M. (2008). Reduced gray matter brain volumes are associated with variants of the serotonin transporter gene in major depression. Molecular psychiatry, 13(12), 1093-1101.

Fumero, A., Marrero, R. J., Rivero, F., Alvarez-P´erez, Y., Bethencourt, J. M., Gonzalez, ´ M., & Penate, ˜ W. (2021). Neuronal Correlates of Small Animal Phobia in Human Subjects through fMRI: The Role of the Number and Proximity of Stimuli. Life, 11(4). https://doi.org/10.3390/life11040275

Gehricke, J.G. & Shapiro, D. (2000). Reduced facial expression and social context in major depression: Discrepancies between facial muscle activity and self-reported emotion. Psychiatry Research, 95, 157–167.

Ghiţă, A., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2018). Applications of virtual reality in individuals with alcohol misuse: A systematic review. Addictive behaviors, 81, 1–11. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.01.036

van Gelderen, M., Nijdam, M. J., Haagen, J. F. G., & Vermetten, E. (2020). Interactive Motion-Assisted Exposure Therapy for Veterans with Treatment-Resistant Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Trial. Psychotherapy and Psychosomatics, 89(4), 215–227. https://doi.org/10.1159/000505977

Goeleven, E., De Raedt, R., Baert, S., & Koster, E. H. (2006). Deficient inhibition of emotional information in depression. Journal of affective disorders, 93(1-3), 149-157.

Golin, S., Hartman, S. A., Klatt, E. N., Munz, K., & Wolfgang, G. L. (1977). Effects of self-esteem manipulation on arousal and reactions to sad models in depressed and nondepressed college students. Journal of Abnormal Psychology, 86, 435–439.

Gorini, A., Griez, E., Petrova, A., Riva, G., 2010. Assessment of the emotional responses produced by exposure to real food, virtual food and photographs of food in

patients affected by eating disorders. Ann. Gen. Psychiatr. 9, 30. Online: http://www.annals-general-psychiatry.com/content/9/1/30

Gotlib, I. H., Jonides, J., Buschkuehl, M., & Joormann, J. (2011). Memory for affectively valenced and neutral stimuli in depression: evidence from a novel matching task. Cognition & emotion, 25(7), 1246-1254.

Gotlib, I. H., Krasnoperova, E., Yue, D. N., & Joormann, J. (2004). Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. Journal of abnormal psychology, 113(1), 127.

Gotlib, I. H., Roberts, J. E., & Gilboa, E. (2014). Cognitive interference in depression. In Cognitive Interference (pp. 347-378). Routledge.

Graf, P., & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. Journal of Experimental Psychology: Learning, memory, and cognition, 11(3), 501.

Grunewald, M., Döhnert, M., Brandeis, D., Klein, A. M., von Klitzing, K., Matuschek, T., & Stadelmann, S. (2019). Attenuated LPP to Emotional Face Stimuli Associated with Parent- and Self-Reported Depression in Children and Adolescents. Journal of Abnormal Child Psychology, 47(1), 109–118. https://doi.org/10.1007/s10802-018-0429-3

Gutiérrez-Maldonado, J., Wiederhold, B.K., Riva, G., 2016. Future directions: how virtual reality can further improve the assessment and treatment of eating disorders and obesity. Cyberpsychol., Behav. Soc. Netw. 148–153.

Habak, S., Bennett, J., Davies, A., Davies, M., Christensen, H., & Boydell, K. M. (2020). Edge of the Present: A Virtual Reality Tool to Cultivate Future Thinking, Positive Mood and Wellbeing. International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(1). https://doi.org/10.3390/ijerph18010140

Hall F. S. (1998). Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences. Critical Reviews in Neurobiology, 12, 1–2

Hamilton, J. L., Ladouceur, C. D., Silk, J. S., Franzen, P. L., & Bylsma, L. M. (2020). Higher rates of sleep disturbance among offspring of parents with recurrent

depression compared to offspring of nondepressed parents. Journal of Pediatric Psychology, 45(1), 1–11. https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsz079

Hartmann, T., Wirth, W., Vorderer, P. A., Klimmt, C., Schramm, H., & Böcking, S. (2015). Spatial Presence Theory: State of the art and challenges ahead. In M. Lombard, F. Biocca, Jonathan Freeman, Wijnand IJsselsteijn, & Rachel J. Schaevitz (Eds.), Immersed in Media. Telepresence Theory, Measurement, & Technology (pp. 115-138). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10190-3

Hasse, C., & Bruder, C. (2014). Eye-tracking measurements and their link to a normative model of monitoring behaviour. Ergonomics, 58(3), 355–367. https://doi.org/10.1080/00140139.2014.967310

Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2005). The short form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS21): Construct validity and normative data in a large nonclinical sample. The British Journal of Clinical Psychology, 44(Pt 2) https://doi.org/10.1348/014466505X29657

Hernandez-Serrano, O., Ghita, A., Figueras-Puigderrajols, N., Fernandez-Ruiz, J., Monras, M., Ortega, L., Mondon, S., Teixidor, L., Gual, A., Ugas-Ballester, L., Fernandez, M., Montserrat, R., Porras-Garcia, B., Ferrer-Garcia, M., & Gutierrez-Maldonado, J. (2020). Predictors of Changes in Alcohol Craving Levels during a Virtual Reality Cue Exposure Treatment among Patients with Alcohol Use Disorder. Journal of Clinical Medicine, 9(9), 3018. https://doi.org/10.3390/jcm9093018

Hill, K. E., South, S. C., Egan, R. P., & Foti, D. (2019). Abnormal emotional reactivity in depression: Contrasting theoretical models using neurophysiological data. Biological Psychology, 141, 35–43. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.12.011

Horwitz, A. V., Wakefield, J. C., & Lorenzo-Luaces, L. (2016). History of depression. The Oxford handbook of mood disorders, 11-23.

HP Inc. (2021). Visore HP Reverb G2 edizione Ominicept. Recuperato da https://www.hp.com/usen/vr/reverbg2vrheadsetomniceptedition.html

Hunter, L., Roland, L., & Ferozpuri, A. (2020). Emotional Expression Processing and Depressive Symptomatology: Eye-Tracking Reveals Differential Importance of

Lower and Middle Facial Areas of Interest. Depression research and treatment, 2020(1), 1049851.

Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., ... & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. American Journal of Psychiatry, 167(7), 748-751.

Istituto Nazionale di Statistica (2018, 26 luglio). La salute mentale nelle varie fasi di vita. Anni 2015-2017. https://www.istat.it/it/files/2018/07/Report_Salute_mentale.pdf

Joormann, J. (2004). Attentional bias in dysphoria: The role of inhibitory processes. Cognition and emotion, 18(1), 125-147.

Joormann, J. & Gotlib, I. (2010). Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition. Cognition & emotion. 24. 281-98.

Julien, R.M., Advokat, C.L. & Comaty, J.E. (2015). Droghe e farmaci psicoattivi, Zanichelli, Bologna. 1^ ediz. it. 1997-2001. 2^ ediz. it. 2013.

Kashdan, T. B., Gallagher, M. W., Silvia, P. J., Winterstein, B. P., Breen, W. E., Terhar, D., & Steger, M. F. (2009). The curiosity and exploration inventory-II: Development, factor structure, and psychometrics. Journal of research in personality, 43(6), 987-998.

Kendler, K. S., Hettema, J. M., Butera, F., Gardner, C. O., & 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. https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.789

Kennedy, R. S., Lane, N. E., Berbaum, K. S., & Lilienthal, M. G. (1993). Simulator Sickness Questionnaire: An enhanced method for quantifying simulator sickness. The International Journal of Aviation Psychology, 3(3), 203–220. https://doi.org/10.1207/s15327108ijap0303_3

Kessler R. C. (2012). The costs of depression. The Psychiatric clinics of North America, 35(1), 1–14. https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.11.005

Kim, K., Roh, D., Kim, C. H., Cha, K. R., Rosenthal, M. Z., & Kim, S. I. (2012). Comparison of checking behavior in adults with or without checking symptom of

obsessive-compulsive disorder using a novel computer-based measure. Computer methods and programs in biomedicine, 108(1), 434–441. https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2012.03.014

Kishimoto, T., & Ding, X. (2019). The influences of virtual social feedback on social anxiety disorders. Behavioral and Cognitive Psychotherapy, 47(6), 726–735. https://doi.org/10.1017/S1352465819000377

Kring, A. M., Johnson, S. L., Davison, G. C., Neale, J., (2017). Psicologia clinica (5. ed. italiana tradotta da Conti, D.). Zanichelli.

Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. Journal of General Internal Medicine, 16(9), 606-613.

Kube, T., Schwarting, R., Rozenkrantz, L., Glombiewski, J. A., & Rief, W. (2020). Distorted cognitive processes in major depression: A predictive processing perspective. Biological psychiatry, 87(5), 388-398.

Laforest, M., Bouchard, S., Bossé, J., & Mesly, O. (2016). Effectiveness of In Virtuo Exposure and Response Prevention Treatment Using Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder: A Study Based on a Single-Case Study Protocol. Frontiers in psychiatry, 7, 99. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00099

Lange, B., & Pauli, P. (2019). Social anxiety changes the way we move-A social approach-avoidance task in a virtual reality CAVE system. PloS One, 14(12), Article e0226805. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226805

Lee, K. M. (2004). Presence, explicated. Communication theory, 14(1), 27-50.

Lee, B. H., & Kim, Y. K. (2010). The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. Psychiatry investigation, 7(4), 231–235. https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.4.231

LeMoult, J., & Gotlib, I. H. (2019). Depression: A cognitive perspective. Clinical psychology review, 69, 51-66.

Li, Y., Xu, Y., Xia, M., Zhang, T., Wang, J., Liu, X., & He, Y. (2016). Indici dei movimenti oculari nello studio del disturbo depressivo. Archivi di psichiatria di Shanghai, 28 (6), 326-334.

Lindner, P., Miloff, A., Fagernas, S., Andersen, J., Sigeman, M., Andersson, G., Furmark, T., Carlbring, P., 2019. Therapist-led and self-led one-session virtual reality exposure therapy for public speaking anxiety with consumer hardware and software: a randomized controlled trial. J. Anxiety Disord. 61, 45–54.

Lorenzo, G., Lledó, A., Arráez-Vera, G., Lorenzo-Lledó, A., 2019. The application of immersive virtual reality for students with ASD: a review between 1990–2017. Educ. Inf. Technol. 24, 127–151.

Maier, S. F., & Seligman, M. E. (1976). Learned helplessness: Theory and evidence. Journal of Experimental Psychology: General, 105(1), 3–46. https://doi.org/10.1037/0096-3445.105.1.3

Mandal, S. (2013). Brief introduction of virtual reality & its challenges. International Journal of Scientific & Engineering Research, 4(4), 304-309.

Manzoni, G.M., Cesa, G.L., Bacchetta, M., Castelnuovo, G., Conti, S., Gaggioli, A., Mantovani, F., Molinari, E., Cardenas-Lopez, G., Riva, G., 2016. Virtual reality-enhanced cognitive-behavioral therapy for Morbid obesity: a randomized controlled study with 1 Year follow-up. Cyberpsychol., Behav. Soc. Netw. 19, 134–140.

Mathews, A., & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. Annu. Rev. Clin. Psychol., 1(1), 167-195.

McKinney W. T., Suomi S. J., Harlow H. F. (1971). Depression in primates. American Journal of Psychiatry, 127, 1313–1320.

Meese, M. M., O'Hagan, E. C., & Chang, T. P. (2021). Healthcare Provider Stress and Virtual Reality Simulation: A Scoping Review. Simulation in healthcare: journal of the Society for Simulation in Healthcare, 16(4), 268–274. https://doi.org/10.1097/SIH.0000000000000484

Meyerbroeker, K., Morina, N., Kerkhof, G. A., & Emmelkamp, P. M. G. (2011). Virtual reality exposure treatment of agoraphobia: a comparison of computer automatic

virtual environment and head-mounted display. Studies in Health Technology and Informatics, 167, 51–56.

Milgram, P., & Kishino, F. (1994). A taxonomy of mixed reality visual displays. IEICE TRANSACTIONS on Information and Systems, 77(12), 1321-1329.

Minns, S., Levihn-Coon, A., Carl, E., Smits, J. A. J., Miller, W., Howard, D., … Powers, M. B. (2018). Immersive 3D exposure-based treatment for spider fear: A randomized controlled trial. Journal of Anxiety Disorders, 58, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.05.006

Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. Psychological bulletin, 110(3), 406–425. https://doi.org/10.1037/0033-2909.110.3.406

Mühlberger, A., Wiedemann, G. C., & Pauli, P. (2003). Efficacy of a one-session virtual reality exposure treatment for fear of flying. Psychotherapy Research, 13(3), 323–336. https://doi.org/10.1093/ptr/kpg030

Mullins, N., & Lewis, C. M. (2017). Genetics of depression: progress at last. Current psychiatry reports, 19, 1-7.

Navarro-Haro, M. V., Modrego-Alarc´ on, M., Hoffman, H., L´ opez-Montoyo, A., Navarro- Gil, M., Montero-Marin, J., … García-Campayo, J. (2019). Evaluation of a Mindfulness-Based Intervention With and Without Virtual Reality Dialectical Behavior Therapy(®) Mindfulness Skills Training for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care: A Pilot Study. Frontiers in Psychology, 10, 55. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00055

Nesse, R.M. (2000). Is depression an adaptation? Archives of General Psychiatry, 57, 14–20.

Neueder, D., Andreatta, M., & Pauli, P. (2019). Contextual Fear Conditioning and Fear Generalization in Individuals with Panic Attacks. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 13, 152. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00152

Neumeister, A., Konstantinidis, A., Praschak-Rieder, N., Willeit, M., Hilger, E., Stastny, J., & Kasper, S. (2001). Monoaminergic function in the pathogenesis of seasonal affective disorder. The international journal of neuropsychopharmacology, 4(4), 409–420. https://doi.org/10.1017/S1461145701002644

Nolen-Hoeksema, S. (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. Journal of Abnormal Psychology, 100(4), 569–582. https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.4.569

Nolen-Hoeksema, S., & Jackson, B. (2001). Mediators of the gender difference in rumination. Psychology of women quarterly, 25(1), 37-47.

Nolen-Hoeksema, S., Larson, J., & Grayson, C. (1999). Explaining the gender difference in depressive symptoms. Journal of personality and social psychology, 77(5), 1061.

Notzon, S., Deppermann, S., Fallgatter, A., Diemer, J., Kroczek, A., Domschke, K., Zwanzger, P., & Ehlis, A.-C. (2015). Psychophysiological effects of an iTBS modulated virtual reality challenge including participants with spider phobia. Biological Psychology, 112, 66–76. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.10.003

Novák, J. Š., Masner, J., Benda, P., Šimek, P., & Merunka, V. (2023). Eye tracking, usability, and user experience: A systematic review. International Journal of Human–Computer Interaction, 1-17.

Nummenmaa L, Hyönä J, Calvo MG. (2006) Eye movement assessment of selective attentional capture by emotional pictures. Emotion. May;6(2):257-68.

O'Leary, K., Small, B. J., Panaite, V., Bylsma, L. M., & Rottenberg, J. (2017). Sleep quality in healthy and mood-disordered persons predicts daily life emotional reactivity. Cognition and Emotion, 31(3), 435–443. https://doi.org/10.1080/02699931.2015.1126554

Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. Nature reviews. Disease primers, 2, 16065. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65

Park, C., Rosenblat, J. D., Brietzke, E., Pan, Z., Lee, Y., Cao, B., ... & McIntyre, R. S. (2019). Stress, epigenetics and depression: a systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 102, 139-152.

Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). Indici elettrofisiologici in psicologia. Padova, Coop. Lib raria Editrice, Università degli Studi di Padova.

Peterson, Christopher & Semmel, Amy & von Baeyer, Carl & Abramson, Lyn & Metalsky, Gerald & Seligman, Martin. (1982). The Attributional Style Questionnaire. Cognitive Therapy and Research. 6. 287-299.

Pitti, C. T., Penate, W., de la Fuente, J., Bethencourt, J. M., Roca-Sanchez, M. J., Acosta, L., … Gracia, R. (2015). The combined use of virtual reality exposure in the treatment of agoraphobia. Actas Espanolas de Psiquiatria, 43(4), 133–141.

Price J. S., Sloman L. (1987). Depression as yielding behavior: An animal models based on Schjelderup-Ebbe's pecking order. Ethology and Sociobiology, 8, 85–98.

Proudfit, G. H. (2015). The reward positivity: From basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology*, *52*(4), 449-459.

Qian, J., McDonough, D. J., & Gao, Z. (2020). The Effectiveness of Virtual Reality Exercise on Individual's Physiological, Psychological and Rehabilitative Outcomes: A Systematic Review. International journal of environmental research and public health, 17(11), 4133. https://doi.org/10.3390/ijerph17114133

R Studio (2024). (Versione 2024.04.2) [Computer Software]. Recuperato da https://posit.co/download/rstudio-desktop/

Raes, F., Hermans, D., Williams, J. M. G., Demyttenaere, K., Sabbe, B., Pieters, G., & Eelen, P. (2005). Reduced specificity of autobiographical memory: a mediator between rumination and ineffective social problem-solving in major depression? Journal of affective disorders, 87(2-3), 331-335.

Ravasio, A. (2011). L'impiego dei sistemi di realtà virtuale in psicologia clinica, Scienze dell'interazione, vol. 3, n. 1.

Rayner, K. (2009). Eye movements and attention in reading, scene perception, and visual search. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 62(8), 1457-1506. https://doi.org/10.1080/17470210902816461

Reger, G. M., Koenen-Woods, P., Zetocha, K., Smolenski, D. J., Holloway, K., Rothbaum, B. O., … Gahm, G. A. (2016). Randomized controlled trial of prolonged exposure using imaginal exposure vs. virtual reality exposure in active-duty soldiers with deployment-related posttraumatic stress disorder (PTSD). Journal of Consulting and Clinical Psychology, 84(11), 946–959. https://doi.org/10.1037/ccp0000134

Repetto, C., Gaggioli, A., Pallavicini, F., Cipresso, P., Raspelli, S., & Riva, G. (2013). Virtual reality and mobile phones in the treatment of generalized anxiety disorders: A phase-2 clinical trial. Personal and Ubiquitous Computing. https://doi.org/10.1007/s00779-011-0467-0

Riva, G. (2008). From virtual to real body: Virtual reality as embodied technology. Journal of Cyber Therapy and Rehabilitation. 1. 7-22.

Riva, G. (2012), "Percezione, azione e presenza". In D. Benyon (Ed.), Progettare l'interazione. Metodi e tecniche per il design di media interattivi, Pearson, Milano, pp. 287-307.

Riva, G., & Gaggioli, A. (2019). Realtà virtuali: gli aspetti psicologici delle tecnologie simulative e il loro impatto sull'esperienza umana. Giunti Psychometrics.

Riva, G., Serino, S., Di Lernia, D., Pavone, E. F., & Dakanalis, A. (2017). Embodied Medicine: Mens Sana in Corpore Virtuale Sano. Frontiers in human neuroscience, 11, 120. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00120

Riva, G., Wiederhold, B. K., & Mantovani, F. (2019). Neuroscience of Virtual Reality: From Virtual Exposure to Embodied Medicine. Cyberpsychology, behavior and social networking, 22(1), 82–96. https://doi.org/10.1089/cyber.2017.29099.gri

Robles, M., Namdarian, N., Otto, J., Wassiljew, E., Navab, N., Falter-Wagner, C., & Roth, D. (2022). A Virtual Reality Based System for the Screening and Classification of Autism. IEEE transactions on visualization and computer graphics, 28(5), 2168–2178. https://doi.org/10.1109/TVCG.2022.3150489

Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. (2013). Hot and cold cognition in depression. CNS spectrums, 18(3), 139–149. https://doi.org/10.1017/S1092852913000072

Rosenberg, E. L. (1998). Levels of analysis and the organization of affect. Review of General Psychology, 2, 247–270.

Rottenberg, J., & Gotlib, I. H. (2004). Socioemotional functioning in depression. In M. Power (Ed.), Mood disorders: A handbook of science and practice (pp.61–77). New York: Wiley.

Rottenberg, J., Kasch, K.L., Gross, J. J., & Gotlib, I.H. (2002). Sadness and amusement reactivity differentially predict concurrent and prospec tive functioning in major depressive disorder. Emotion, 2, 135–146.

Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *Journal of abnormal psychology*, *114*(4), 627.

Rowland, D. P., Casey, L. M., Ganapathy, A., Cassimatis, M., & Clough, B. A. (2022). A Decade in Review: A Systematic Review of Virtual Reality Interventions for Emotional Disorders. Psychosocial intervention, 31(1), 1–20. https://doi.org/10.5093/pi2021a8

Rus-Calafell, M., Garety, P., Sason, E., Craig, T. J. K., & Valmaggia, L. R. (2018). Virtual reality in the assessment and treatment of psychosis: a systematic review of its utility, acceptability and effectiveness. Psychological medicine, 48(3), 362–391. https://doi.org/10.1017/S0033291717001945

Sacher, J., Neumann, J., Fünfstück, T., Soliman, A., Villringer, A., & Schroeter, M. L. (2012). Mapping the depressed brain: a meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. Journal of affective disorders, 140(2), 142-148.

Sanchez-Vives, M. V., & Slater, M. (2005). From presence to consciousness through virtual reality. Nature reviews. Neuroscience, 6(4), 332–339. https://doi.org/10.1038/nrn1651

Seedat, S., Scott, K. M., Angermeyer, M. C., Berglund, P., Bromet, E. J., Brugha, T. S., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Ono, Y., Ormel, J., Pennell, B. E., Posada-Villa, J., Sampson, N. A., Williams, D., … Kessler, R. C. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. Archives of general psychiatry, 66(7), 785–795. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.36

Segawa, T., Baudry, T., Bourla, A., Blanc, J. V., Peretti, C. S., Mouchabac, S., & Ferreri, F. (2020). Virtual Reality (VR) in Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review. Frontiers in neuroscience, 13, 1409. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01409

Seligman M., Maier S. (1967). Failure to escape traumatic shock. Journal of Experimental Psychology, 74, 1–9.

Schröder, D., Wrona, K. J., Müller, F., Heinemann, S., Fischer, F., & Dockweiler, C. (2023). Impact of virtual reality applications in the treatment of anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Journal of behavior therapy and experimental psychiatry, 81, 101893. https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2023.101893

Shah, L. B. I., Torres, S., Kannusamy, P., Chng, C. M. L., He, H.-G., & Klainin-Yobas, P. (2015). Efficacy of the virtual reality-based stress management program on stress-related variables in people with mood disorders: the feasibility study. Archives of Psychiatric Nursing, 29(1), 6–13. https://doi.org/10.1016/j.apnu.2014.09.003

Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. Biological psychiatry, 50(9), 651–658. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01263-x

Sher L. (2006). Combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone stimulation test in studies of depression, alcoholism, and suicidal behavior. TheScientificWorldJournal, 6,1398–1404. https://doi.org/10.1100/tsw.2006.251

Shin, B., Oh, J., Kim, B.-H., Kim, H. E., Kim, H., Kim, S., & Kim, J. J. (2021). Effectiveness of Self-Guided Virtual Reality-Based Cognitive Behavioral Therapy for Panic Disorder: Randomized Controlled Trial. JMIR Mental Health, 8(11), Article e30590. https://doi.org/10.2196/30590

Skarbez, R., Smith, M., & Whitton, M. C. (2021). Revisiting Milgram and Kishino's reality-virtuality continuum. Frontiers in Virtual Reality, 2, 647997.

Slater, M., & Wilbur, S. (1997). A Framework for Immersive Virtual Environments (FIVE): Speculations on the Role of Presence in Virtual Environments. Presence: Teleoperators & Virtual Environments, 6, 603-616.

Slater M. (2009). Place illusion and plausibility can lead to realistic behaviour in immersive virtual environments. Philosophical transactions of the Royal Society

of London. Series B, Biological sciences, 364(1535), 3549–3557. https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0138

Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. (1999). Patient Health Questionnaire Study Group. Validity and utility of a self-report version of PRIME- MD: the PHQ Primary Care Study. JAMA, 282, 1737-1744.

Srivastava, K., Das, R. C., & Chaudhury, S. (2014). Virtual reality applications in mental health: Challenges and perspectives. Industrial psychiatry journal, 23(2), 83–85. https://doi.org/10.4103/0972-6748.151666

Stein, A. T., Carl, E., Cuijpers, P., Karyotaki, E., & Smits, J. A. (2021). Looking beyond depression: a meta-analysis of the effect of behavioral activation on depression, anxiety, and activation. Psychological Medicine, 51(9), 1491-1504.

Szczepanska-Gieracha, J., Cieslik, B., Serweta, A., & Klajs, K. (2021). Virtual Therapeutic Garden: A Promising Method Supporting the Treatment of Depressive Symptoms in Late-Life: A Randomized Pilot Study. Journal of Clinical Medicine, 10(9). https://doi.org/10.3390/jcm10091942

The Jamovi Project (2022). jamovi (Versione 2.3.28) [Computer Software]. Recuperato da https://www.jamovi.org

Thomas, K. M., Drevets, W. C., Dahl, R. E., Ryan, N. D., Birmaher, B., Eccard, C.H., et al. (2001). Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. Archives of General Psychiatry, 58, 1057–1063.

Thompson, E. R. (2007). Development and validation of an internationally reliable short-form of the positive and negative affect schedule (PANAS). Journal of cross-cultural psychology, 38(2), 227-242.

Thompson, S. J., Foulsham, T., Leekam, S. R., & Jones, C. R. (2019). Attention to the face is characterised by a difficult to inhibit first fixation to the eyes. Acta psychologica, 193, 229-238.

Trindade, I. A., Mendes, A. L., & Ferreira, N. B. (2020). The moderating effect of psychological flexibility on the link between learned helplessness and depression symptomatology: A preliminary study. Journal of Contextual Behavioral Science, 15, 68-72.

Uher, R., & McGuffin, P. (2010). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. Molecular psychiatry, 15(1), 18–22. https://doi.org/10.1038/mp.2009.123

Valmaggia, L. R., Day, F., & Rus-Calafell, M. (2016). Using virtual reality to investigate psychological processes and mechanisms associated with the onset and maintenance of psychosis: a systematic review. Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 51(7), 921–936. https://doi.org/10.1007/s00127-016-1245-0

Van Eijndhoven, P., van Wingen, G., van Oijen, K., Rijpkema, M., Goraj, B., Verkes, R. J., ... & Tendolkar, I. (2009). Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. Biological psychiatry, 65(9), 812-818.

Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. The American journal of psychiatry, 161(11), 1957–1966. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.1957

Voinescu, A., Petrini, K., Stanton Fraser, D., Lazarovicz, R.-A., Papavă, I., Fodor, L. A., & David, D. (2023). The effectiveness of a virtual reality attention task to predict depression and anxiety in comparison with current clinical measures. Virtual Reality : The Journal of the Virtual Reality Society, 27(1), 119–140. https://doi.org/10.1007/s10055-021-00520-7

Wang, Y. G., Liu, M.-H., & Shen, Z. H. (2019). A virtual reality counterconditioning procedure to reduce methamphetamine cue-induced craving. Journal of Psychiatric Research, 116, 88–94. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.06.007

Weech, S., Kenny, S., & Barnett-Cowan, M. (2019). Presence and Cybersickness in Virtual Reality Are Negatively Related: A Review. Frontiers in psychology, 10, 158. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00158

Welsch, R., Hecht, H., Kolar, D. R., Witthöft, M., & Legenbauer, T. (2020). Body image avoidance affects interpersonal distance perception: A virtual environment experiment. European eating disorders review: the journal of the Eating Disorders Association, 28(3), 282–295. https://doi.org/10.1002/erv.2715

Wexler, B.E., Levenson, L., Warrenburg, S., & Price, L.H. (1993). Decreased perceptual sensitive to emotion-evoking stimuli in depression. Psychiatry Research, 51, 127–138.

Wiebe, A., Kannen, K., Selaskowski, B., Mehren, A., Thöne, A. K., Pramme, L., Blumenthal, N., Li, M., Asché, L., Jonas, S., Bey, K., Schulze, M., Steffens, M., Pensel, M. C., Guth, M., Rohlfsen, F., Ekhlas, M., Lügering, H., Fileccia, H., Pakos, J., … Braun, N. (2022). Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. Clinical psychology review, 98, 102213. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102213

Wiederhold, B. K., Jang, D. P., Gevirtz, R. G., Kim, S. I., Kim, I. Y., & Wiederhold, M. D. (2002). The treatment of fear of flying: a controlled study of imaginal and virtual reality graded exposure therapy. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, 6(3), 218–223. https://doi.org/10.1109/titb.2002.802378

Witmer, B. G., & Singer, M. J. (1998). Measuring presence in virtual environments: A presence questionnaire. Presence, 7(3), 225-240.

World Health Organization (2023, 31 marzo). Depression. Organizzazione Mondiale della Sanità. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

Wright, R. D., & Ward, L. M. (2008). Orienting of attention. Oxford university press

Zhou, H. X., Chen, X., Shen, Y. Q., Li, L., Chen, N. X., Zhu, Z. C., Castellanos, F. X. & Yan, C. G. (2020). Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. Neuroimage, 206, 116287.

Zhu, K., Zhang, Q., He, B., Huang, M., Lin, R., & Li, H. (2022). Immersive Virtual Reality-Based Cognitive Intervention for the Improvement of Cognitive Function, Depression, and Perceived Stress in Older Adults With Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: Pilot Pre-Post Study. JMIR serious games, 10(1), e32117. https://doi.org/10.2196/32117

Zhu, C., Zhang, T., Li, Q., Chen, X., & Wang, K. (2023). Depression and Anxiety During the COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Mechanism, and Treatment. Neuroscience bulletin, 39(4), 675–684. https://doi.org/10.1007/s12264-022-00970-2