



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di Laurea Magistrale

**Elaborazione emozionale e familiarità per la depressione:
uno studio ERP**

Affective processing in familial risk for depression: an ERP study

Relatore

Prof. Simone Messerotti Benvenuti

Correlatrice

Dott.ssa Carola Dell'Acqua

Laureanda: Gloria Armellin

Matricola: 2083210

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

| | |
|------------------------|----------|
| RIASSUNTO | 5 |
|------------------------|----------|

| | |
|--|----------|
| CAPITOLO 1. DEPRESSIONE: CARATTERISTICHE CLINICHE E SINTOMATOLOGICHE..... | 7 |
| 1.1 Inquadramento clinico ed epidemiologia..... | 7 |
| 1.2 Fattori di rischio bio-psico-sociali per la depressione | 16 |
| 1.2.1 Il ruolo della familiarità..... | 30 |

| | |
|---|-----------|
| CAPITOLO 2. I POTENZIALI EVENTO-RELATI (ERPs) NELLO STUDIO DELL'ELABORAZIONE EMOZIONALE | 33 |
| 2.1 Il modello dimensionale delle emozioni | 33 |
| 2.2 Il modello affettivo-disposizionale nella depressione..... | 37 |
| 2.3 I potenziali evento-relati nello studio dell'elaborazione emozionale | 41 |
| 2.3.1 Il ruolo della Cue-P300 e della <i>Stimulus Preceding Negativity</i> (SPN) nello studio dell'anticipazione emozionale | 45 |
| 2.3.2 Il ruolo della <i>Late Positive Potential</i> (LPP) nello studio dell'elaborazione emozionale | 49 |
| 2.4 I correlati neurali dell'elaborazione emozionale nella depressione..... | 52 |

| | |
|--|-----------|
| CAPITOLO 3. LA RICERCA | 59 |
| 3.1 Introduzione e ipotesi sperimentali..... | 59 |
| 3.2 Materiali e Metodo..... | 63 |
| 3.2.1 Partecipanti | 63 |
| 3.2.2 Misure psicologiche e compito sperimentale | 64 |
| 3.2.3 Procedura sperimentale | 67 |
| 3.2.4 Registrazione e riduzione dei dati EEG | 69 |
| 3.2.5 Analisi statistiche | 72 |
| 3.3 Risultati | 73 |
| 3.4 Discussione | 77 |
| | |
| BIBLIOGRAFIA..... | 83 |

RIASSUNTO

Introduzione: data la prevalenza di depressione a livello globale e il grado di disabilità che essa comporta, diverse ricerche, negli ultimi anni, si sono focalizzate sulla ricerca dei possibili fattori di rischio, in ottica di prevenzione e di intervento precoce. Un potenziale meccanismo di vulnerabilità potrebbe risiedere nel modo in cui gli individui elaborano gli stimoli affettivi. In particolare, la depressione e il rischio di svilupparla sembrano essere caratterizzate da una ridotta elaborazione degli stimoli piacevoli. Tuttavia, l'elaborazione degli stimoli affettivi si articola in diverse fasi (e.g., anticipazione ed elaborazione), che non sono state ancora pienamente esaminate in relazione al rischio di depressione. I potenziali evento-relati (ERPs), in virtù della loro eccellente risoluzione temporale, rappresentano uno strumento utile per esaminare questi processi. Nello specifico, tre ERPs riflettono le diverse fasi del processo di elaborazione emozionale: la Cue-P300 (riflette l'elaborazione del *cue* e l'allocazione di risorse attentive verso lo stimolo emozionale atteso), la *Stimulus Preceding Negativity* (SPN; riflette l'anticipazione affettiva) e il complesso P300/LPP (riflette l'elaborazione di stimoli a contenuto emozionale).

Obiettivo dello studio: indagare i processi di anticipazione e di elaborazione emozionale, attraverso l'analisi dei potenziali evento-relati Cue-P300, SPN e P300/LPP, come potenziali correlati di vulnerabilità alla depressione, durante un compito S1-S2, che prevede la somministrazione di un'immagine emozionale (S2), anticipata da un *cue* (S1) che ne indica la valenza (piacevole, neutra, spiacevole).

Materiali e metodo: un campione di 37 studenti universitari sono stati sottoposti ad un compito S1-S2, durante la registrazione dell'elettroencefalogramma (EEG). Dal tracciato EEG, sono stati estratti e valutati: la Cue-P300, l'SPN e il complesso P300/LPP.

Risultati e conclusioni: entrambi i gruppi manifestano una maggiore ampiezza della Cue-P300 e del complesso P300/LPP per le immagini emozionali (piacevoli e spiacevoli), rispetto a quelle neutre. Ciononostante, gli individui con familiarità per la depressione, rispetto ai controlli, manifestano una ridotta Cue-P300 in tutti i trial, indipendentemente dalla valenza (piacevole, neutra, spiacevole) e una ridotta ampiezza del complesso P300/LPP per le immagini piacevoli, ma non per quelle spiacevoli. Non è stato riscontrato, tuttavia, alcun effetto significativo nell'ampiezza dell'SPN. Questi risultati suggeriscono che la familiarità per la depressione possa essere caratterizzata da un ridotto *engagement* affettivo ed elaborazione, piuttosto che da una ridotta anticipazione, degli stimoli piacevoli. La valutazione psicofisiologica, inclusa l'analisi degli ERPs, potrebbe rappresentare uno strumento utile per l'identificazione precoce dei correlati di vulnerabilità alla depressione, con lo scopo di adottare misure preventive e di intervento precoce.

Parole chiave: ERP; familiarità per depressione; elaborazione emozionale

CAPITOLO 1

DEPRESSIONE: CARATTERISTICHE CLINICHE E SINTOMATOLOGICHE

1.1 Inquadramento clinico ed epidemiologia

Con oltre 280 milioni di persone affette in tutto il mondo (*World Health Organization*, WHO, 2023), la depressione maggiore (DDM, *major depressive disorder*) è tra i disturbi mentali con la più alta incidenza mondiale. Come confermano, infatti, gli indicatori DALY (*disability-adjusted life year*) e YLD (*years lived with disability*), la depressione si configura come un disturbo mentale invalidante, tale da causare un disagio marcato e una compromissione sostanziale del funzionamento di chi ne è affetto. La depressione rientra nella categoria dei disturbi depressivi (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013), caratterizzati da umore significativamente deflesso, vuoto o irritabile. La depressione può essere ad episodio singolo oppure ricorrente. Dopo la remissione, possono comunque persistere alcuni sintomi residui e una compromissione funzionale (Ormel et al., 2004). Una sintomatologia più grave, la comorbilità con altri disturbi psichiatrici e la presenza di un trauma infantile, sono fattori che predicono un decorso di malattia meno favorevole (Penninx et al., 2011; Hovens et al., 2012). All'interno della categoria dei disturbi depressivi, oltre al DDM, rientrano: il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente, il disturbo depressivo persistente e il disturbo disforico premestruale. Il **disturbo da disregolazione dell'umore dirompente** si manifesta con marcata irritabilità, esplosioni di collera e umore negativo, persistenti per almeno un anno,

prima dei 10 anni. Questi episodi, che si verificano in risposta a frustrazioni, sono sproporzionati per la situazione o per il livello di sviluppo del bambino (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013). Il **disturbo depressivo persistente** presenta una protratta durata della sintomatologia depressiva per almeno 2 anni (o 1 anno, nel caso di bambini e adolescenti). Nel **disturbo disforico premestruale**, i sintomi depressivi esordiscono nella settimana che precede il ciclo mestruale, con un miglioramento pochi giorni dopo l'inizio delle mestruazioni e una remissione completa nelle settimane successive (Favaro & Sambataro, 2021). La caratteristica comune di questi disturbi è la presenza di umore depresso, spesso accompagnato da modifiche somatiche e cognitive, che incidono sul funzionamento personale, sociale e lavorativo del paziente. A differenziarli, invece, sono la durata, la distribuzione temporale e la presunta eziologia sottostante (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013). Infine, nel DSM-5, rispetto alla sua precedente versione (DSM-IV-TR, 2000), i disturbi depressivi sono separati dai disturbi bipolari, sottolineandone la loro distinta caratterizzazione clinica e traiettoria di sviluppo.

Sintomatologia clinica. I sintomi della depressione sono eterogenei e molteplici e portano a diversi quadri sintomatologici. Durante gli episodi depressivi, le manifestazioni sintomatologiche devono essere presenti per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, provocare una compromissione del funzionamento del paziente e un disagio clinicamente significativo. Nello specifico, cinque (o più) sintomi devono essere contemporaneamente presenti e rappresentare un cambiamento significativo rispetto al precedente livello di funzionamento del paziente. Almeno uno dei sintomi è (a) umore depresso o (b) perdita di interesse o piacere (anedonia). Gli altri sono: (1) significativa perdita o aumento di peso o di appetito, (2) insonnia o ipersonnia, (3) agitazione o

rallentamento psicomotorio, (4) faticabilità o mancanza di energia, (5) sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati, (6) ridotta capacità di concentrazione e di pensiero, (7) pensieri ricorrenti di morte, ideazione suicidaria o tentativi di suicidio (Criterio A). La sintomatologia causa un disagio clinicamente significativo e/o una compromissione del funzionamento in ambito personale, sociale e lavorativo (Criterio B). Inoltre, gli episodi depressivi non sono secondari agli effetti fisiologici di una sostanza o di altra condizione medica (Criterio C), non sono spiegabili da altri disturbi psichiatrici (Criterio D) e, infine, non sono accompagnati da episodi ipomaniacali o maniacali (Criterio E).

Sintomi affettivi. Il nucleo centrale della depressione è una grave alterazione del tono dell'umore, spesso accompagnata da profonda tristezza e anedonia. Chi ne soffre, infatti, dichiara di sentirsi triste e scoraggiato (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013). L'anedonia, intesa come la perdita di piacere o interesse verso le attività precedentemente considerate piacevoli e gradite, rappresenta un sintomo chiave della condizione depressiva. Un tratto caratteristico delle persone con depressione è la presenza di sentimenti di autosvalutazione, inadeguatezza, ruminazione e un senso di colpa eccessivo e inappropriato. La ruminazione depressiva, un processo di pensiero ripetitivo, incontrollabile, focalizzato sul sé, sulla propria sintomatologia, in termini di significato, cause e conseguenze (Nolen-Hoeksema, 1991), amplifica i sintomi depressivi (Lavender & Watkins, 2004) e costituisce un fattore di mantenimento per questo disturbo (Nolen-Hoeksema, 1991). Inoltre, la depressione si caratterizza per la presenza di schemi autoreferenziali negativi che portano a distorsioni cognitive. Questo si associa ad alterazioni nel processo di elaborazione emozionale e, in particolare, ad un'alterata allocazione di risorse attentive verso stimoli spiacevoli. Nello specifico, gli individui con

depressione manifestano un aumento dell'elaborazione e della reattività verso gli stimoli spiacevoli (ipotesi dell'iperreattività alle emozioni negative; e.g., Cook et al., 1992; Sigmon et al., 1992). In aggiunta, la depressione sembra anche essere caratterizzata da una ridotta risposta emozionale verso gli stimoli piacevoli (ipotesi dell'iporeattività alle emozioni positive; e.g., Klawohn et al., 2020; Messerotti Benvenuti et al., 2019; Messerotti Benvenuti et al., 2017; Mennella et al., 2015; Forbes & Dahl, 2012), ipotesi che è stata estesa a quella dell'insensibilità al contesto emozionale (ECI; Rottenberg et al., 2005), che suggerisce che la depressione si associ ad un generale appiattimento affettivo verso tutti gli stimoli emozionali, sia piacevoli che spiacevoli.

Sintomi cognitivi. I sintomi cognitivi sono molto comuni tra i pazienti con depressione. Questi riferiscono una ridotta capacità di pensare, concentrarsi, decidere e problemi di memoria (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013). Nei bambini, tali difficoltà possono comportare un peggioramento delle prestazioni scolastiche, mentre negli anziani spesso sono erroneamente interpretate come primi sintomi di demenza (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013). I deficit cognitivi interessano sia la *cold* che la *hot cognition*. Nella prima rientrano disfunzioni a carico della memoria di lavoro (*working memory*), velocità di elaborazione (*processing speed*), attenzione e funzioni esecutive (McIntyre et al., 2015; Trivedi et al., 2014; McIntyre et al., 2013). Le compromissioni mnestiche interessano anche la memoria autobiografica, con una ipergeneralizzazione dei ricordi autobiografici, termine che si riferisce al mancato recupero di memorie specifiche e alla tendenza sistematica a richiamare eventi generali, piuttosto che specifici (Williams et al., 2007; King et al., 2010; Sumner et al., 2010). Tra i deficit a carico della *hot cognition*, invece, è importante sottolineare la presenza di *bias* cognitivi, come una maggiore elaborazione e rievocazione di informazioni spiacevoli, a

discapito di quelle piacevoli (Baddeley et al., 2009), pensieri automatici e schemi di pensiero negativi. Inoltre, chi soffre di depressione riporta carenti abilità di focalizzazione, pianificazione e *performance* (Gonda et al., 2015).

Sintomi somatici e neurovegetativi. I pazienti con depressione spesso riportano sintomi somatici, quali cefalea, dolore addominale, articolare e toracico. Sintomi depressivi e sintomi somatici spesso coesistono, tanto che si pensa possano condividere persino alcuni meccanismi neurobiologici (Blier & Abbott, 2001). Soffrire di depressione aumenta il rischio di sviluppare alcune patologie organiche, come il diabete mellito, problematiche di natura cardiovascolare, obesità e cancro (Penninx et al., 2013). Le modifiche di appetito possono assumere la forma di iperfagia o di perdita di interesse verso il cibo (Maxwell & Cole, 2009). In alcuni casi, si assiste persino a calo ponderale o, nel caso dei bambini, al mancato raggiungimento dei livelli ponderali e di crescita previsti (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013). Nei sintomi neurovegetativi rientrano anche una significativa riduzione del desiderio sessuale e alterazioni nella neurofisiologia del sonno (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013). I pazienti lamentano frequentemente una compromissione del ritmo circadiano del sonno, associata a difficoltà di addormentamento, risvegli notturni e precoci al mattino. Talvolta, al posto dell'insonnia, è presente ipersonnia, caratterizzata da un eccesso di sonno con prolungati episodi di sonno notturno oppure un aumento del sonno diurno (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013).

Sintomi psicomotori. Chi soffre di depressione spesso manifesta cambiamenti psicomotori. Le alterazioni psicomotorie possono includere agitazione o rallentamento. Nel primo caso, il soggetto mostra un aumento di attività non finalizzata. Nel secondo, invece, possono essere presenti: pensiero e movimenti rallentati, aumento dei tempi di

risposta, eloquio rallentato, con riduzione di volume, di inflessioni o di varietà di contenuto, oppure mutacismo (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013).

Epidemiologia. I disturbi mentali costituiscono una delle principali cause di disabilità al mondo e la loro prevalenza è in continua espansione. Solamente nel 2019, prima della pandemia di Coronavirus, erano circa 970 milioni le persone che convivevano con una psicopatologia. Tra questi, circa 280 milioni soffrivano di un disturbo depressivo (WHO, 2023). Attualmente, la depressione rappresenta una delle principali cause di disabilità al mondo (Friedrich, 2017). A partire dal piano di ricerca *Global Burden of Disease*, è nato il concetto di DALY (*Disability-Adjusted Life Years*), un indice aggregato di mortalità e morbilità, che comprende la somma degli anni di vita persi per morte prematura (YLL, *Years of Life Lost*) e gli anni di vita vissuti con una malattia o disabilità (YLD, *Years Lived with Disability*). A livello globale, solo nel 2019, i disturbi depressivi rappresentavano la seconda causa di YLDs (WHO, 2022) (Figura 1.1).

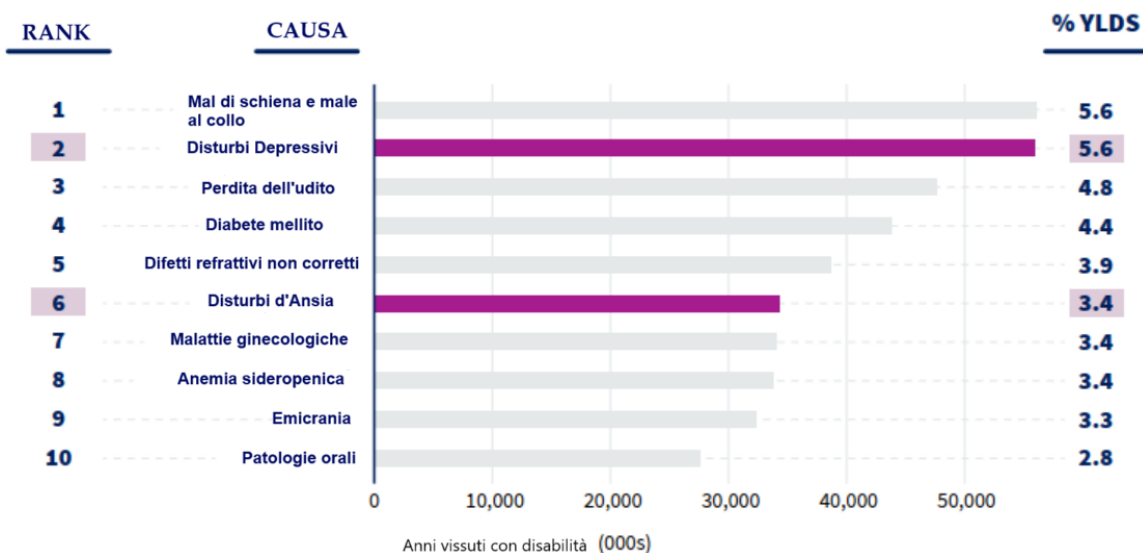


Figura 1.1 Rappresentazione delle 10 principali cause di disabilità (in anni) a livello globale (adattata da *World Health Organization*, 2022).

Altri dati allarmanti provengono da ulteriori analisi, che, tra i 12 disturbi mentali presi in considerazione, collocano i disturbi depressivi come la principale causa globale di DALYs (GBD 2019 *Mental Disorders Collaborators*, 2022) (Figura 1.2).

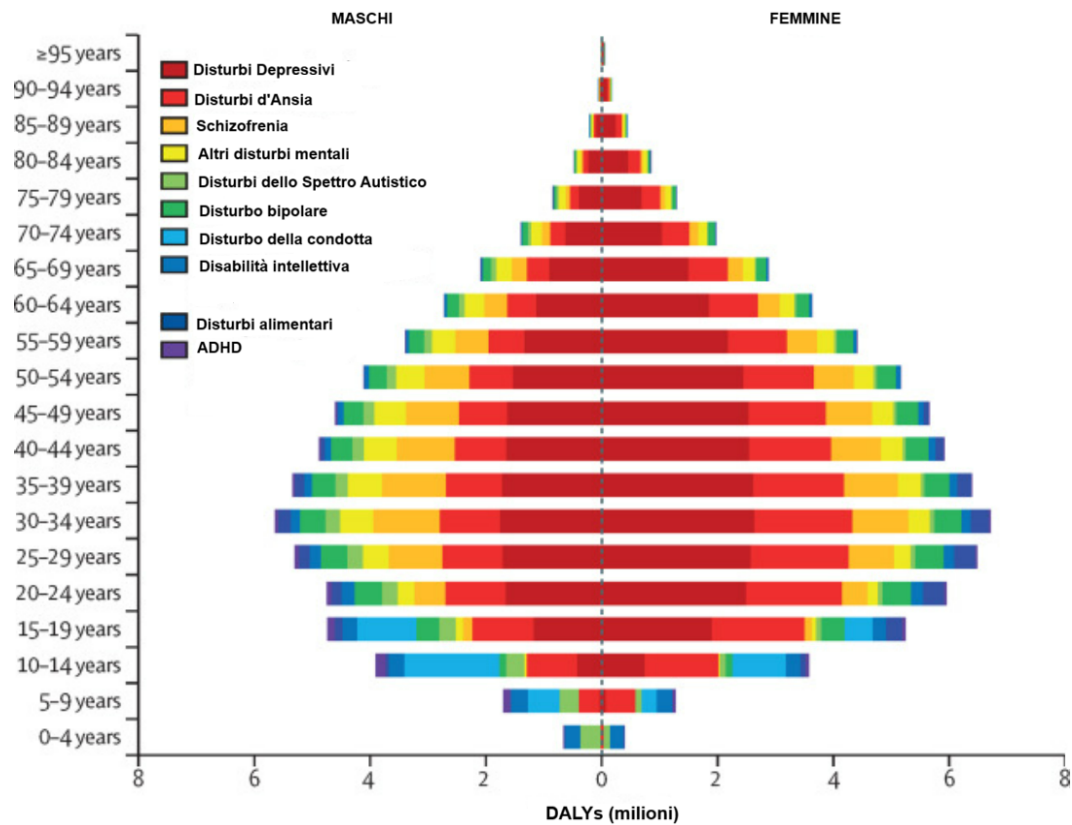


Figura 1.2 Rappresentazione dei disturbi depressivi come la principale causa globale di DALYs, tra i 12 disturbi mentali presi in considerazione, con una prevalenza maggiore per le femmine, rispetto ai maschi (*adattata da GBD 2019 Mental Disorders Collaborators*, 2022).

In linea con il *Global Burden of Disease Study* (GBD, 2019), è stato stimato un tasso di prevalenza dei disturbi depressivi, a livello globale, del 3,8% (WHO, 2023). Recentemente, è stato sviluppato il *World Mental Health Survey Initiative*, ovvero un progetto volto a fornire delle misure valide e accurate circa la prevalenza *lifetime* e a 12 mesi dei disturbi mentali in 18 Paesi del mondo. A livello globale, il tasso di prevalenza

lifetime dei disturbi depressivi è del 12%. I valori ottenuti variavano dal 6,5% della Cina al 21% della Francia. Per la prevalenza a 12 mesi, invece, le differenze tra i Paesi erano meno consistenti, con un tasso di prevalenza più basso in Giappone (2,2%) e più elevato in Brasile (10,4%). Infine, è stata evidenziata una prevalenza *lifetime* maggiore nei Paesi a reddito elevato (14,6%) rispetto a quelli di basso-medio reddito (11%). Tuttavia, non sono state osservate differenze significative tra Paesi ad alto e basso-medio reddito nella prevalenza di depressione a 12 mesi (Kessler & Bromet, 2013). La depressione, dunque, si configura come un disturbo cross-culturale, che interessa, seppur in misura variabile, tutti i Paesi del mondo (Figura 1.3)

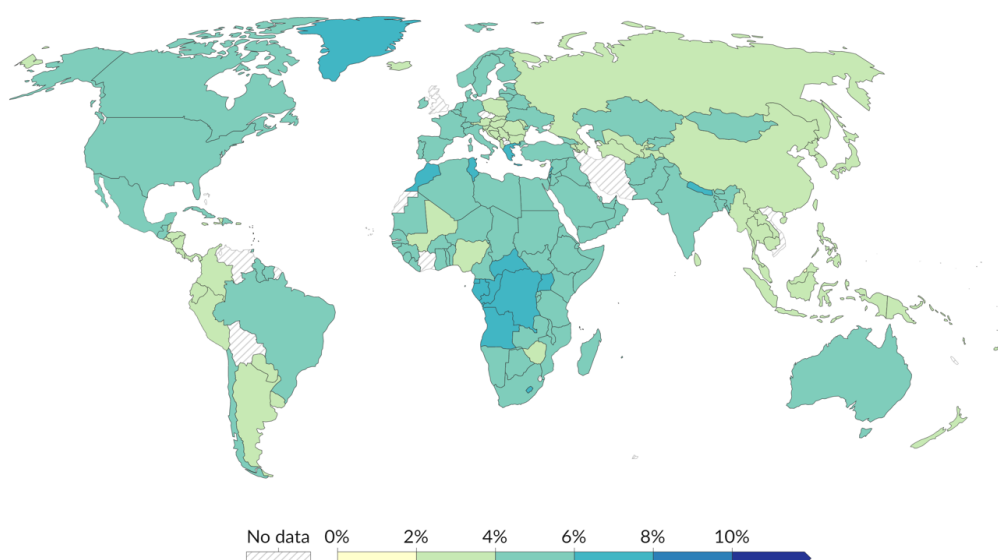


Figura 1.3 Rappresentazione della prevalenza della depressione nei diversi Paesi del mondo, da *Institute for Health Metrics and Evaluation and Global Burden of Disease Study (Our World in Data, 2017)*.

Le stime sui tassi di ricaduta (Vos et al., 2004), oltre a suggerire che il rischio di ricorrenza aumenta con il numero di episodi precedenti (Lewinsohn et al., 2000; Berlanga et al., 1999), un esordio precoce o tardivo (Gilman et al., 2003; Lewinsohn et al., 1994), una storia familiare per disturbi depressivi (Rice et al., 2002) e il genere femminile

(Kuehner, 2003), evidenziano come la guarigione dalla depressione non sempre implichi una certezza permanente di assenza di sintomi. Inoltre, il 20-30% dei pazienti non risponde positivamente ai farmaci (Huhn et al., 2014) e, tra quelli che rispondono favorevolmente circa un terzo presenza una recidiva entro un anno e il 75% entro cinque anni (Steinert et al., 2014).

La depressione esordisce mediamente intorno ai 25 anni (Bromet et al., 2011), con un picco di insorgenza tra la tarda adolescenza e i 40 anni (Bromet et al., 2011). La prevalenza dei disturbi depressivi è maggiore nella popolazione femminile, rispetto a quella maschile, come evidenzia la figura 1.4 (OMS, 2022; Bromet et al., 2011). Le prime differenze di genere si manifestano tra i 12 e i 15 anni (Sundström Poromaa et al., 2017), discrepanza che si allarga tra i 15 e i 18 anni (Breslau et al., 2017; Hankin et al., 2015) e, nonostante si attenui leggermente, si mantiene costante fino all'età adulta (Sundström Poromaa et al., 2017). Questo disturbo si associa a rischio maggiore di morte prematura (Carney et al., 2002) e di suicidio (Chesney et al., 2014). I pazienti con depressione, infatti, rischiano il suicidio 20 volte di più rispetto alla popolazione generale (Chesney et al., 2014), a cui si aggiunge la stima che, al mondo, fino al 50% delle 800.000 vittime di suicidio annuali, si verifichi in concomitanza di un episodio depressivo (WHO, 2016).

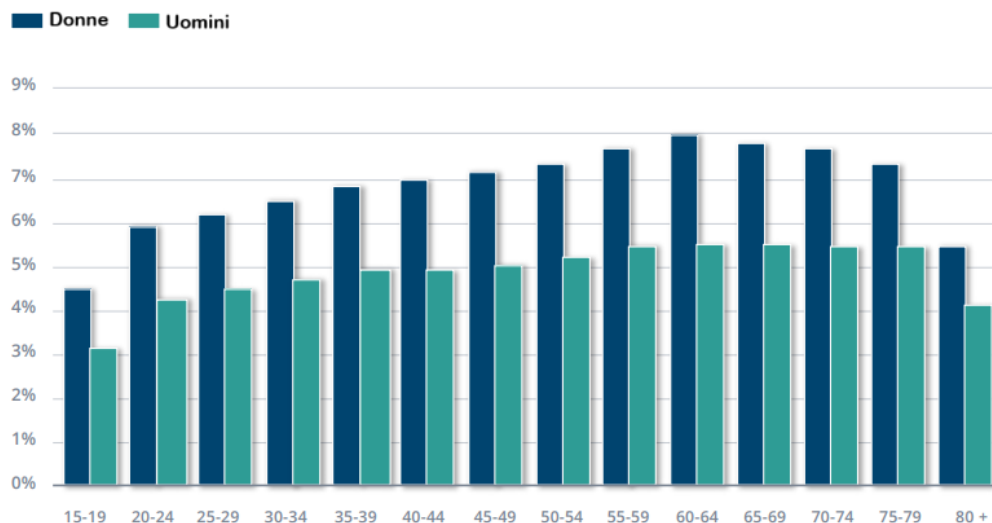


Figura 1.4 Prevalenza dei disturbi depressivi per età e genere (*tratta e adattata da Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates, Geneva, World Health Organization, 2017*).

1.2 Fattori di rischio bio-psico-sociali per la depressione

La depressione è un disturbo multifattoriale, la cui eziologia sottostante, molto complessa e solo parzialmente definita, include fattori di vulnerabilità di tipo genetico, neurobiologico, psicologico e ambientale, che, interagendo tra loro in modo dinamico, concorrono allo sviluppo e al mantenimento della sintomatologia depressiva. La comprensione dei meccanismi patogenetici è di cruciale importanza per la messa in atto di programmi di prevenzione e di intervento precoci ed efficaci (e.g., Dell’Acqua et al., 2023; Hajcak Proudfit, 2015; Grunewald et al., 2019; Klawohn et al., 2021).

Fattori biologici. I fattori di rischio biologici comprendono principalmente modifiche genetiche e neurofisiologiche. Dal punto di vista genetico, il rischio di sviluppare la depressione è altamente poligenico, ovvero coinvolge molteplici geni, ognuno con un piccolo effetto (Hyman, 2014). Howard e collaboratori (2019) hanno

riscontrato 102 varianti genetiche indipendenti, associate alla struttura e alla neurotrasmissione sinaptica, soprattutto a livello della corteccia prefrontale. Il tasso di ereditarietà della depressione è circa del 37% (Sullivan et al., 2000), tuttavia, nella genesi di un disturbo mentale, l'interazione tra fattori genetici e ambientali riveste un ruolo cruciale. Con il passare degli anni, dunque, i ricercatori hanno dedicato una crescente attenzione allo studio dei complessi meccanismi di interazione geni-ambiente che concorrono allo sviluppo della sintomatologia depressiva.

Alcune ricerche hanno indagato il ruolo di specifici polimorfismi genetici, coinvolti nella trasmissione monoaminergica. In questo campo, uno studio importante (Caspi et al., 2003) riguarda il polimorfismo funzionale nella regione del gene che codifica per il trasporto della serotonina (5-HTTLPR), posto in relazione o meno alla presenza di esperienze di vita stressanti. Caspi e collaboratori hanno dimostrato che, in presenza di esperienze infantili traumatiche e stressanti, come episodi di maltrattamento, la presenza del polimorfismo 5-HTTLPR, nella forma isomorfa corta (con due alleli brevi o un allele lungo e uno breve) rende maggiormente vulnerabili, in età adulta, a sviluppare una sintomatologia depressiva, rispetto a chi possiede lo stesso polimorfismo, ma nella forma isomorfa lunga (con due alleli lunghi), in presenza delle medesime esperienze traumatiche.

Sistemi monoaminergici. Dal punto di vista neurofisiologico, sono state riscontrate alcune alterazioni a livello dei sistemi neuromodulatori monoaminergici. L'ipotesi monoaminergica prese piede nella comunità scientifica a partire dal 1950, anno in cui la reserpina, un farmaco antipertensivo, veniva largamente utilizzata a scopo terapeutico. Dal punto di vista farmacodinamico, la reserpina provoca una deplezione cerebrale di monoamine, come serotonina, noradrenalina e dopamina, motivo per cui, nei

pazienti in trattamento, era piuttosto frequente riscontrare una sindrome di carattere depressivo (Freis, 1954). Tali osservazioni, a cui si aggiunse, successivamente, la scoperta dei farmaci antidepressivi di prima generazione, come i triciclici (*tricyclic antidepressants*, TCA) e gli inibitori della ricaptazione delle monoamine-ossidasi (*monoamine oxidase inhibitors*, MAOI), suggerirono che, alla base della depressione, ci potesse essere una riduzione dei livelli di monoamine nel cervello, in particolare serotonina, noradrenalina e dopamina (Hyman & Nestler, 1993). Questi neurotrasmettitori sono coinvolti nei sistemi di regolazione emotiva, del comportamento, della ricompensa, delle funzioni vegetative e dello stress (Fabbro, 2016). Nello specifico, un aumento della negatività affettiva, accompagnata da senso di colpa, ansia, irritabilità e ritiro sociale, dipenderebbe principalmente da una disfunzione serotoninergica e noradrenergica (Ressler & Nemeroff, 2000). Inoltre, la presenza di *bias* cognitivi (come la salienza verso stimoli negativi di lieve entità), presenti nella condizione depressiva, correla ad un aumento di attività dopaminergica nella via mesocorticale (che origina dall'area ventrale tegmentale e proietta verso alcune regioni della corteccia cerebrale), in presenza di fattori ambientali stressanti (Nestler & Carlezon, 2006). Infine, alcuni sintomi chiave della depressione, come anedonia, anergia, mancanza di motivazione ed evitamento sociale, potrebbero dipendere da una ridotta attività dopaminergica a livello dello striato ventrale (Suridjan et al., 2012; Su et al., 2022).

Alterazioni cerebrali. La depressione si associa ad una serie di alterazioni cerebrali, sia strutturali che funzionali. Queste riguardano diverse regioni del cervello, come la corteccia prefrontale e cingolata anteriore, ippocampo e amigdala (Drevets, 2001; Liotti & Mayberg, 2001) (Figura 1.5).

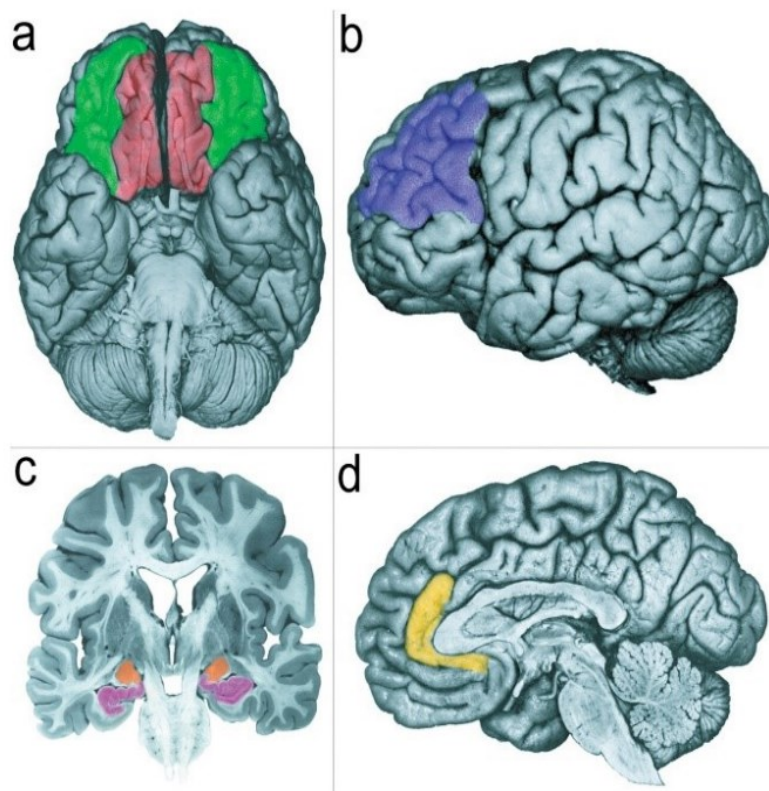


Figura 1.5 Aree corticali e sottocorticali coinvolte nei disturbi depressivi. (a) corteccia prefrontale orbitale (verde), corteccia prefrontale ventromediale (in rosso), (b) corteccia prefrontale dorsolaterale (blu), (c) ippocampo (in viola), amigdala (in arancione), (d) giro del cingolo anteriore (in giallo) (*tratta da Davidson et al., 2002*).

Ippocampo. Si tratta di una struttura telencefalica, situata nella regione interna del lobo temporale. È coinvolto nei processi di apprendimento e nel consolidamento dei ricordi. Essendo molto carico di recettori per i glucocorticoidi, appare particolarmente sensibile ai livelli di cortisolo in circolo (Liu et al., 2017). Lo stress cronico, infatti, causa una perdita di volume ippocampale, attraverso una serie di meccanismi che portano all'atrofia delle spine dendritiche, alla perdita della neurogenesi e plasticità delle cellule nervose (Sheline et al., 2019) (Figura 1.6). Molti studi di neuroimaging strutturali hanno evidenziato, nei soggetti con depressione, una perdita di volume ippocampale dall'8% al 19%, anche se, a tal proposito, i risultati sono contrastanti (Drevets et al., 2008). La

gravità della sintomatologia depressiva correla con la riduzione volumetrica dell'ippocampo, il quale è morfologicamente più piccolo nei pazienti con episodi depressivi multipli, rispetto a quelli in fase di remissione o al primo episodio depressivo (Stratmann et al., 2014). Ciò che ancora non è stato del tutto compreso è se l'atrofia ippocampale sia un sintomo prodromico o una conseguenza di questa psicopatologia. Dal punto di vista funzionale, è stata evidenziata una relazione positiva tra il punteggio totale della *Hamilton Depression Rating Scale*, uno strumento utilizzato per valutare la gravità dei sintomi depressivi, e il metabolismo dell'ippocampo (Videbech et al., 2002). Infine, chi soffre di depressione mostra alcuni deficit nella regolazione contestuale delle emozioni, fenomeno che, secondo Davidson (2009), potrebbe dipendere proprio dall'atrofia dell'ippocampo (Davidson et al., 2009).

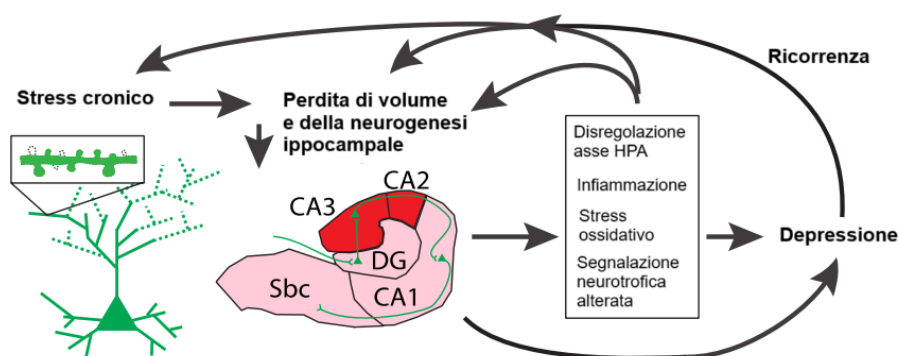


Figura 1.6 Rappresentazione dell'effetto dello stress cronico sull'ippocampo (*adattata da Sheline et al., 2019*).

Amigdala. Si tratta di una struttura cerebrale fondamentale nella regolazione delle emozioni (Davidson et al., 2009) e nel direzionare l'attenzione verso stimoli salienti dal punto di vista affettivo-motivazionale (Davidson et al., 2002). Numerosi studi hanno indagato l'amigdala dal punto di vista strutturale, ottenendo risultati contrastanti.

Sebbene, infatti, alcune ricerche abbiano individuato una riduzione volumetrica di questa struttura (Caetano et al., 2004; Hastings et al., 2004), altre non hanno riscontrato differenze significative (Frodl et al., 2003; Lange & Irle, 2004). Dal punto di vista funzionale, è stato evidenziato nei soggetti con depressione, rispetto ai controlli sani, un aumento del metabolismo di glucosio, sia durante la veglia che durante il sonno (Drevets et al., 1992). Il metabolismo sembra ritornare a livelli normali nel corso di un trattamento con farmaci antidepressivi (Drevets et al., 2008). In uno studio (Sheline et al., 2001), alcuni soggetti con sintomi depressivi, sottoposti ad un compito di visione passiva di immagini, manifestavano una maggiore attività dell'amigdala in risposta agli stimoli spiacevoli, rispetto a quelli piacevoli o neutri (Hamilton & Gotlib, 2008). L'iperattivazione dell'amigdala correla con la gravità dei sintomi depressivi (Jaworska et al., 2015) e sembra influenzare la valutazione iniziale e la risposta agli stimoli ambientali, spiegando, dunque, la presenza di *bias* cognitivi verso gli stimoli negativi, presenti nei pazienti con depressione (Surguladze et al., 2004). Inoltre, considerando il ruolo dell'amigdala nei processi di apprendimento e di rievocazione di ricordi di natura affettiva, è stato ipotizzato che un'iperattivazione dell'amigdala possa sostenere e favorire il processo di ruminazione depressiva nei confronti di eventi o tematiche spiacevoli (Drevets, 2001).

Corteccia cingolata anteriore. La corteccia cingolata anteriore (ACC, *anterior cingulate cortex*), situata appena sopra il corpo calloso, nella regione superiore della superficie mediale dei lobi frontali, media la comunicazione neurale tra il sistema limbico e le aree prefrontali (Thayer & Lane, 2000). Viene comunemente suddivisa in due componenti: affettiva e cognitiva. La prima sembra essere coinvolta nella regolazione viscerale e autonoma in risposta a fattori di stress, nell'espressione emozionale e nella

modulazione del comportamento sociale. La seconda, invece, detiene un ruolo prioritario nell'elaborazione cognitiva delle informazioni e nel controllo *top-down* del circuito limbico (Davidson et al., 2002). Studi di neuroimaging funzionale hanno riscontrato una ipoattivazione della ACC dorsale, presente anche nei pazienti in fase di remissione (Bench et al., 1995), fenomeno che giustifica probabilmente la presenza di alcuni deficit cognitivi presenti nella depressione (Davidson et al., 2002). Infine, altre ricerche hanno riscontrato un aumento anomalo di attività nella ACC ventrale nei soggetti con depressione, rispetto ai controlli sani, in condizione di riposo (Bijsterbosch et al., 2018) e durante l'induzione di uno stato affettivo negativo, attraverso il richiamo di un evento personale spiacevole (Hamani, 2011).

Corteccia prefrontale. La corteccia prefrontale (*prefrontal cortex*, PFC), che corrisponde alla porzione più anteriore del lobo frontale, è coinvolta nella regolazione affettivo-motivazionale e nelle funzioni esecutive (Davidson et al., 2002). Essa esegue una funzione di integrazione tra le informazioni provenienti dalle regioni sia corticali che sottocorticali, consentendo una corretta pianificazione e organizzazione delle risposte comportamentali. Le aree della corteccia prefrontale maggiormente indagate nella depressione sono la porzione ventromediale e la porzione dorsolaterale. Queste sono coinvolte, rispettivamente, nei processi decisionali a base emozionale e nei processi esecutivi e di regolazione delle emozioni. La componente dorsolaterale nei soggetti con depressione risulta essere meno attiva durante un compito di memoria di lavoro, indice di minori capacità di controllo cognitivo (Korgaonkar et al., 2013). Contrariamente a questo risultato, Harvey e colleghi (2015), utilizzando un compito richiedente un elevato controllo cognitivo, hanno evidenziato, negli stessi pazienti, un aumento di attività della corteccia prefrontale dorsolaterale, fenomeno che potrebbe indicizzare un tentativo di

compensare le proprie difficoltà, attraverso l'impiego di risorse cognitive aggiuntive (Harvey et al., 2005).

Alterazioni neuroendocrine. Tra i fattori di rischio neurofisiologici, rientra la sensibilizzazione del sistema neuroendocrino ipotalamo-ipofisi-surrene (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA), a seguito dell'esposizione precoce a situazioni di forte stress, come traumi o abusi infantili. Questo fenomeno potrebbe modificare, in modo permanente, la capacità di rispondere allo stress nella vita adulta e aumentare la probabilità di sviluppare la depressione (Heim et al., 2008). Tale sistema, infatti, insieme al sistema nervoso autonomo simpatico, è di fondamentale importanza nella modulazione della risposta allo stress. Alla base dell'asse HPA, entrano in gioco diversi meccanismi di regolazione, che coinvolgono principalmente due strutture cerebrali: amigdala e ippocampo. La prima, a fronte di un evento stressante, incrementa l'attività dell'asse HPA, stimolando il rilascio di cortisolo. La seconda, invece, esercita un controllo inibitorio, insieme all'azione esercitata dai glucocorticoidi stessi (Figura 1.7).

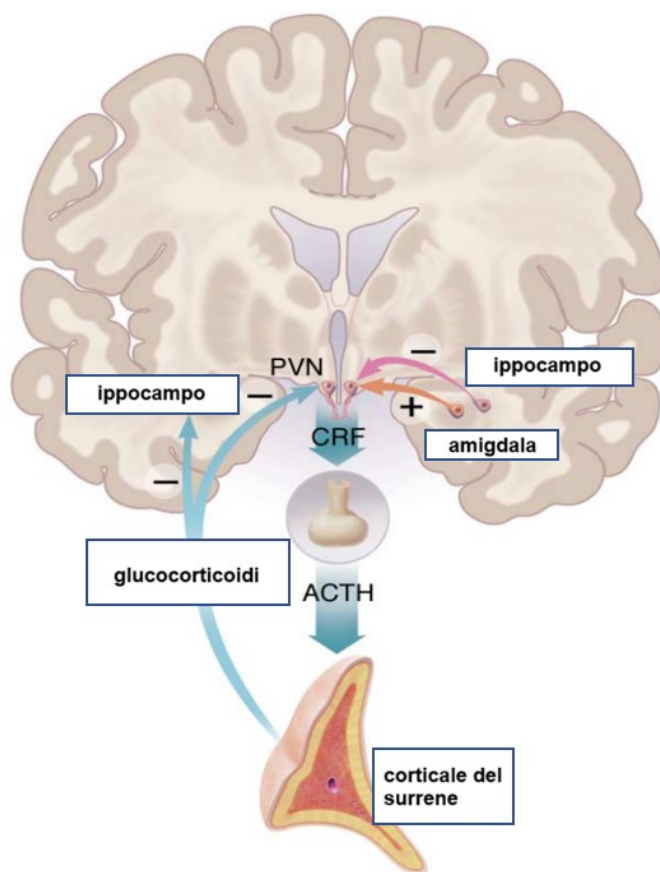


Figura 1.7 Rappresentazione del meccanismo HPA di modulazione alla risposta allo stress (adattata da Nestler et al., 2002).

La maggior parte dei pazienti con depressione manifesta un sistema HPA iperattivo (Pariante & Lightman, 2008), fenomeno che giustifica la presenza di livelli di corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), ormone adrenocorticotropo e cortisolo più elevati (Holsboer, 2000) e una mancata soppressione al test del desametasone (Gillespie et al., 2005).

L'ipercortisolemia contribuisce allo sviluppo della depressione mediante compromissioni di meccanismi neurotrasmettitoriali centrali: decremento del tono serotoninergico inibitorio, incremento della stimolazione da parte del sistema noradrenergico, colinergico e incremento del CRH, come anche il ridotto feedback

inibitorio da parte dell'ippocampo (Jeon et al., 2017). Inoltre, livelli eccessivi di cortisolo comportano la soppressione della neurogenesi, attraverso l'inibizione del *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), ridotto nei soggetti con depressione (Julien et al., 2011), e un danneggiamento di diverse strutture cerebrali, soprattutto quelle ad elevata concentrazione di recettori per i glucocorticoidi, come ipotalamo, amigdala e ippocampo (Dean & Keshavan, 2017; Pitsillou et al., 2020).

Fattori psicologici. Come accennato sopra, anche alcuni fattori di rischio psicologici concorrono allo sviluppo e al mantenimento della depressione. Gli individui con nevroticismo, intenso come la tendenza ad esperire emozioni negative, sembrano essere maggiormente inclini a svilupparla (Fanous et al., 2004). Inoltre, le differenze individuali di memoria, elaborazione e interpretazione degli eventi possono interferire con la capacità degli individui di regolare la risposta affettiva, rendendoli più vulnerabili a questo disturbo (Joorman & Vanderlind, 2014). Nello specifico, i pazienti con depressione hanno difficoltà nel disancorare l'attenzione dagli stimoli spiacevoli, fenomeno che preclude a questi soggetti la possibilità di utilizzare strategie di regolazione emotiva più funzionali.

Secondo il modello cognitivo di Beck (1967), la sintomatologia depressiva si sviluppa e si mantiene attraverso una serie di distorsioni cognitive, nel processo di acquisizione ed elaborazione delle informazioni. Le esperienze negative del passato fungono da fattore di vulnerabilità, in quanto portano alla formazione di schemi di pensiero disfunzionali. Eventi di vita successivi, tematicamente connessi allo schema, possono riattivare lo schema di partenza, generando una serie di pensieri automatici negativi. Nella depressione, il contenuto dei pensieri automatici è riassumibile nella celebre *triade cognitiva*, la quale si compone di tre schemi negativi di pensiero: su sé

stessi (eccessiva autocritica), sul mondo (ingiusto e ostile) e sul futuro (sfiducia e pessimismo). Una volta attivato lo schema di pensiero associato alla depressione, le informazioni in ingresso vengono filtrate e rielaborate tramite distorsioni cognitive, come: il ragionamento dicotomico, l'astrazione selettiva, l'inferenza arbitraria, la personalizzazione, l'esagerazione e la minimizzazione (Tabella 1.1). Tale schema cognitivo negativo, in questo modo, influenza il controllo cognitivo, in quanto genera distorsioni nei processi di elaborazione, attenzione e memoria. Più specificatamente, gli individui con depressione manifestano *bias* attentivi, per cui, da un lato, prestano selettivamente attenzione agli stimoli negativi percepiti e, dall'altro, spostano l'attenzione lontano dagli stimoli piacevoli. Inoltre, manifestano *bias* di memoria, per cui richiamano alla memoria, con maggiore frequenza, eventi spiacevoli e ricordano meno frequentemente eventi piacevoli. Le distorsioni nei processi attenzionali minano il funzionamento esecutivo, limitando il controllo cognitivo e inibitorio in presenza di stimoli affettivi (Disner et al., 2011). Inoltre, sia i *bias* attentivi che i *bias* mnestici contribuiscono allo sviluppo di uno stile di pensiero ruminativo che perpetua i pensieri automatici negativi. Nel loro insieme, questi meccanismi innescano un circolo vizioso, che concorre alla genesi e al mantenimento di un episodio depressivo (Figura 1.8) (Disner et al., 2011).

Un altro modello cognitivo è la Teoria dell'Impotenza Appresa (*Helplessness Theory*), sviluppata da Seligman nel 1976, che attribuisce all'impotenza appresa un ruolo chiave nella genesi di un episodio depressivo (Maier & Seligman, 2016). Secondo questo modello, quando le persone sono esposte ripetutamente a situazioni avverse, che non riescono a gestire, sviluppano un senso di impotenza, tale da provocare profonda tristezza, perdita di interesse e sentimenti di autosvalutazione (Maier & Seligman, 2016).

Abramson (1990), riprendendo il modello cognitivo di Seligman, elabora la Teoria della Disperazione (*Hopelessness Theory*), secondo cui l'impotenza conduce allo sviluppo della depressione nei soggetti che hanno la tendenza ad interpretare le cause di un evento avverso come interne, stabili e globali, e non come instabili e specifiche, elemento che potrebbe rappresentare, invece, un fattore di protezione (Liu et al., 2015). Nello specifico, il senso di impotenza contribuisce allo sviluppo della depressione quando conduce la persona a sentirsi *disperata* per il proprio futuro. In questo modo, Abramson sottolinea il concetto di *hopelessness*, ovvero l'aspettativa negativa che i risultati o gli eventi fortemente desiderati non si verifichino e che, al contrario, si realizzino quelli avversi e indesiderati, con la conseguente percezione di non poter attuare alcuna risposta personale affinché questo non avvenga (Abramson, 1990).

Infine, anche gli approcci comportamentali hanno cercato di indagare in che modo negli individui si instauri e si mantenga una sintomatologia depressiva, individuando nella carenza di rinforzi positivi contingenti la genesi e il mantenimento di questo disturbo. Secondo Lewinsohn (Lewinsohn, 1974), infatti, le esperienze negative e l'incapacità di gestirle e affrontarle, in modo efficace, causano nelle persone vulnerabili un senso di scoraggiamento e abbattimento, con conseguente anedonia, faticabilità e rallentamento psicomotorio, che diminuisce la disponibilità di rinforzi positivi provenienti dall'ambiente. Si crea, a questo punto, un circolo vizioso, in cui la ridotta possibilità di ricevere rinforzi positivi riduce sempre di più il livello di attività degli individui, fino quasi ad uno stato di passività, generando in loro apatia, senso di colpa, bassa autostima e pessimismo (Lewinsohn et al., 1985). Inoltre, in questo meccanismo auto-perpetuante, possono intervenire altre tipologie di rinforzi, come gli evitamenti (che fungono da

rinforzi negativi) e lo stato depressivo (che, invece, potrebbe essere positivamente rinforzato da atteggiamenti di cura, preoccupazione e supporto da parte degli altri).

| <i>Distorsione cognitiva</i> | <i>Descrizione</i> |
|-------------------------------|--|
| Ragionamento dicotomico | Tendenza a classificare le esperienze in categorie opposte (tutto o nulla), non tenendo in considerazione le gradazioni intermedie. |
| Astrazione selettiva | Tendenza a focalizzare la propria attenzione solo su un dettaglio negativo di una certa situazione, ignorando informazioni aggiuntive. |
| Inferenza arbitraria | Tendenza a trarre conclusioni in assenza di prove sufficienti. |
| Personalizzazione | Tendenza a riferire a sé stesso le ragioni degli accadimenti. |
| Esagerazione e minimizzazione | Tendenza ad esagerare o minimizzare l'importanza di alcuni eventi o situazioni. |

Tabella 1.1 Descrizione di alcune delle più frequenti distorsioni cognitive tipiche della depressione, secondo il modello di Beck (Beck, 1967).

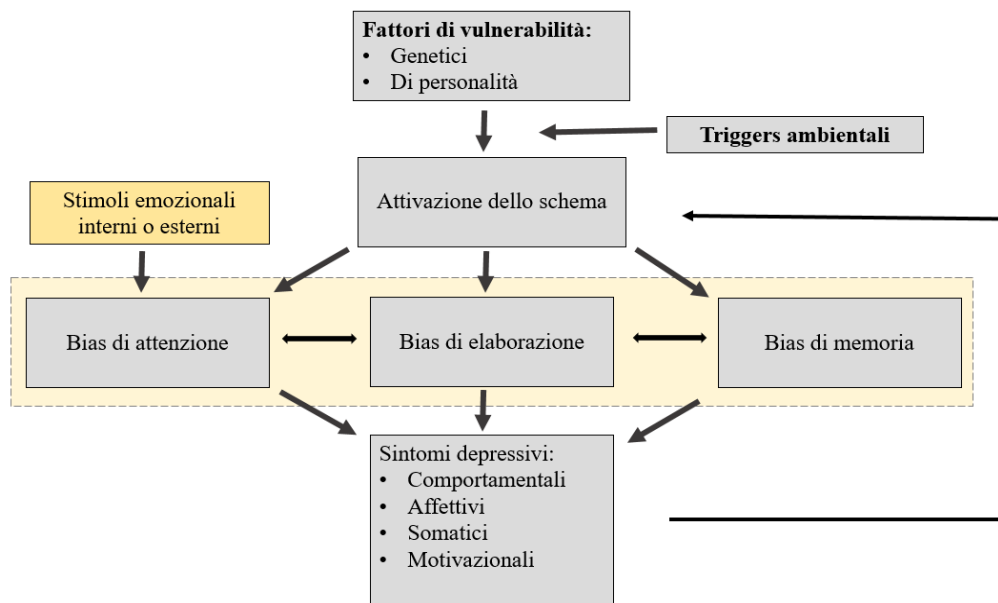


Figura 1.8 Rappresentazione del modello cognitivo della depressione (adattata da Disner et al., 2011).

Fattori ambientali. Tra i principali fattori di rischio ambientali rientra sicuramente lo stress. A tal proposito, gli eventi di vita che, ad oggi, risultano maggiormente correlati allo sviluppo di un episodio depressivo sono: la perdita del lavoro, di una relazione amicale o sentimentale (Brown & Harris, 1989), la presenza di conflitti coniugali (Whisman & Bruce, 1999), esperienze di umiliazione personale e la morte di una persona cara (Kendler et al., 2003). Anche il vivere in un contesto sociale degradato (Ross, 2000), il possedere scarse risorse economiche (Ostler et al., 2001) e la disoccupazione (Viinamaeki et al., 1996) costituiscono dei potenziali fattori di rischio. Infine, la solitudine, a cui si accompagna spesso la mancanza di un supporto emotivo (Stickley et al., 2015), stress (Burke & Segrin, 2014) e bassa autostima (Świtaj et al., 2015), renderebbe gli individui maggiormente inclini a sviluppare questo disturbo.

1.2.1 Il ruolo della familiarità

Un approccio ottimale nella comprensione dei disturbi mentali, come la depressione, è rappresentato dallo studio degli endofenotipi. Gli endofenotipi sono caratteristiche psicologiche o biologiche misurabili, che si collocano nel percorso tra la genetica e le manifestazioni cliniche della malattia (fenotipo) (Gottesmann & Gould, 2003). Per essere considerato tale, un endofenotipo deve soddisfare i seguenti requisiti (Gottesmann & Gould, 2003; Goldstein & Klein, 2014):

1. Essere associato significativamente al disturbo di interesse nella popolazione;
2. Essere ereditabile;
3. Essere rilevabile indipendentemente dalla manifestazione attuale del disturbo;
4. Co-segregare all'interno della famiglia (ovvero trasmettersi a tutti i membri della famiglia che sviluppano il disturbo);
5. Essere presente negli individui con familiarità per la depressione con un tasso di prevalenza maggiore rispetto alla popolazione generale.

Per studiare gli endofenotipi della depressione è utile, quindi, prendere in esame i figli di genitori con una storia, attuale o passata, del disturbo. La familiarità rappresenta un importante fattore di rischio intergenerazionale per lo sviluppo di questo disturbo. Si stima che i figli di genitori affetti da depressione abbiano fino a tre volte più probabilità di svilupparla (Weissman et al., 2016), rischio che aumenta se, oltre ai genitori, vi sono casi di depressione anche nella generazione precedente (Talati et al., 2013). Non è semplice definire quali siano i possibili meccanismi coinvolti nella trasmissione intergenerazionale della depressione. Questo disturbo, infatti, è multifattoriale e, in quanto tale, le variabili che concorrono al suo esordio sono molteplici e di natura

differente. Dal punto di vista psicologico, le esperienze negative precoci possono contribuire allo sviluppo di un disturbo depressivo, in persone già predisposte, tramite la creazione di schemi di pensiero negativi e disfunzionali (Beck, 1967). Attraverso le prime interazioni con un caregiver depresso, infatti, il bambino può sviluppare degli schemi negativi latenti, che possono riattivarsi successivamente, a seguito di episodi stressanti (Gotlib, 2014). Questo meccanismo contribuisce allo sviluppo e al mantenimento di un disturbo depressivo (Beck, 1967). La depressione della madre, nel peripartum o nel postpartum, impatta negativamente sullo sviluppo del figlio, il quale sarebbe più incline a sviluppare disturbi internalizzanti (Hammen, 2018), uno stile attributivo depressogeno (Garber & Robinson, 1997) e strategie di *coping* disfunzionali (Hammen, 2018). Inoltre, la depressione materna limita la responsività, il calore e l'accudimento nei confronti del figlio, elementi che minano il benessere e il senso di efficacia del bambino (Goodman, 2007). Secondo il modello di Goodman e Gotlib (1999, 2020), sono quattro i meccanismi che mediano la relazione tra depressione materna e la vulnerabilità alla depressione: (1) avere una madre con depressione conferisce al bambino una predisposizione genetica alla depressione, (2) le alterazioni neuroendocrine della madre con depressione (e.g., elevati livelli di cortisolo), in stato di gravidanza, determinano una serie di effetti negativi sul feto in via di sviluppo, rendendolo, una volta nato, più vulnerabile alla depressione, (3) il bambino viene esposto e assume dalla madre con depressione modelli comportamentali, cognizioni e umore negativi, (4) il bambino cresce in un contesto familiare stressante, che contribuisce a renderlo più incline a sviluppare un disturbo depressivo.

Da questo modello si evince che il rischio intergenerazionale di sviluppare la depressione nasca da una molteplicità di variabili (genetiche, psicologiche, ambientali) interagenti, che, prese nel complesso, contribuiscono a determinare un certo grado di

vulnerabilità. Alcuni studi, effettuati su persone con familiarità per la depressione, hanno evidenziato la presenza di strategie di regolazione emozionale maladattive. A tal proposito, Silk e colleghi (2006), sottoponendo i figli di genitori con e senza depressione a condizioni di stress indotto in laboratorio, hanno confermato la presenza di uno stile di regolazione emozionale più passivo (e.g., attesa passiva), che contribuisce a renderli soggetti maggiormente predisposti a sviluppare una sintomatologia depressiva.

Infine, nella trasmissione intergenerazionale della depressione è coinvolto anche lo stile genitoriale. Infatti, uno stile genitoriale caratterizzato da mancanza di cure, ostilità e rifiuto, correla con la presenza di difficoltà emotive, comportamentali e sociali, nei figli (Cunningham & Boyle, 2002). Dal punto di vista neurale, sono state identificate delle anomalie morfologiche e strutturali negli individui con familiarità per la depressione. A tal proposito, Talati e collaboratori (2013) hanno evidenziato un assottigliamento della corteccia e una riduzione di attività cerebrale a riposo, soprattutto nella regione cerebrale parieto-temporale destra. Inoltre, McCabe e collaboratori (McCabe et al., 2012) hanno individuato, in un gruppo di adolescenti sani con familiarità per la depressione, anomalie nei circuiti neurali coinvolti nell'elaborazione degli stimoli gratificanti e avversivi. In particolare, questi soggetti mostrano un'ipoattivazione della corteccia orbitofrontale in risposta a stimoli gratificanti e una iperattivazione della corteccia orbitofrontale e dell'insula in risposta a stimoli avversivi.

CAPITOLO 2

I POTENZIALI EVENTO-RELATI (ERPs) NELLO STUDIO DELL'ELABORAZIONE EMOZIONALE

2.1 Il modello dimensionale delle emozioni

La psicofisiologia delle emozioni, dal suo esordio, si è interessata allo studio delle reciproche interazioni tra risposte fisiologiche, soggettive e comportamentali. Infatti, il termine *emozione* non è riconducibile esclusivamente a ciò che si esperisce soggettivamente in una determinata situazione, ma sottende un insieme complesso e dinamico di reazioni psicofisiologiche. Le emozioni, infatti, possono essere concettualizzate in termini di risposte (esperienziali, comportamentali, fisiologiche) transitorie verso stimoli (esterni e interni) salienti dal punto di vista motivazionale (e.g., Gross & Thompson, 2007). Inizialmente, le emozioni venivano classificate in categorie discrete, come rabbia, paura, felicità, disgusto e sorpresa (Ekman, 1992), tuttavia, nel corso del tempo, sono emerse nuove teorie e modelli che hanno ampliato questa visione. Le emozioni, infatti, possono essere concettualizzate secondo una prospettiva *multidimensionale*, piuttosto che categoriale. Il modello *dimensionale* delle emozioni di Lang (Lang, 1994), infatti, sostiene una prospettiva tripartita, concettuale e metodologica, delle emozioni, intese come delle vaste disposizioni a rispondere (a condizioni ambientali), che comprendono un'esperienza soggettiva, pattern comportamentali e modifiche fisiologiche (Lang, 1984). L'evento scatenante non necessariamente è fisicamente presente o chiaramente riconoscibile, come non sempre il comportamento

indotto dall'emozione implica delle azioni manifeste (Palomba & Stegagno, 2004). Dunque, secondo questo modello, le emozioni sono il risultato di tre sistemi differenti di risposta, che interagiscono tra loro, in virtù di una risposta emozionale coordinata e globale:

- Il **sistema soggettivo** si riferisce a ciò che un individuo esperisce personalmente, una volta interfacciandosi a stimoli connotati emotivamente. La percezione del vissuto emotivo viene espressa generalmente tramite resoconti verbali.
- Il **sistema comportamentale** comprende tutte quelle azioni motorie, quali le espressioni del viso e i movimenti del corpo, in risposta a determinati stimoli ambientali. Le risposte comportamentali comprendono: variazioni del tono dei muscoli posturali, espressioni gestuali, vocalizzazioni e indici paralinguistici.
- Il **sistema fisiologico** riguarda il complesso di reazioni che avvengono a livello del sistema nervoso autonomo, centrale e periferico, endocrino e immunitario.

Il coinvolgimento delle emozioni nella modulazione dei processi cognitivi (e.g., percezione, attenzione, memoria) e nella pianificazione del comportamento è un fenomeno ormai riconosciuto (Frijda, 1986). Inoltre, le emozioni permettono agli esseri umani di adattarsi a circostanze ambientali in continuo mutamento, funzione che si esplica attraverso la coordinazione di una serie di processi, tra cui l'elaborazione dello stimolo, la sua rappresentazione mentale, le disposizioni motivazionali e la strutturazione di comportamenti adeguati alle richieste ambientali (Stegagno, 2009). Le risposte emozionali vengono modulate sulla base della piacevolezza o spiacevolezza affettiva della situazione (o valenza affettiva), elemento che, insieme al livello di attivazione (o

arousal) della risposta prodotta, determinerà l'entità della mobilitazione energetica, a livello cerebrale, somatico e vegetativo, in funzione di una risposta funzionale alle richieste ambientali (Palomba & Stegagno, 2004). La valenza è di cruciale importanza nel guidare le diverse risposte comportamentali lungo l'asse *avvicinamento-allontanamento*, a partire dalla percezione di un certo grado di piacevolezza o spiacevolezza dello stimolo. Accanto alla valenza, il livello di attivazione (*arousal*) della disposizione motivazionale, che può estendersi dal rilassamento all'eccitazione, determina non solo la percezione soggettiva di un diverso livello di attivazione, ma anche l'entità della mobilitazione energetica periferica (e.g., incremento della conduttanza cutanea o di tensione muscolare), la forza o la velocità dell'azione, l'efficacia (o inefficacia) dell'attività cognitiva e la manifestazione di comportamenti più o meno adeguati (Stegagno, 2009; Panksepp, 1982; Frijda et al., 1989; Davidson, 1992; Lang et al., 1993; Bradley, 2000; Bradley et al., 2001). L'intersezione tra queste due dimensioni (valenza e *arousal*) si crea in funzione della specificità motivazionale della situazione e permette una certa differenziazione e modulazione delle risposte emozionali per stati emotivo-motivazionali anche molto simili (Palomba et al., 2000). Le risposte emozionali, dunque, sono organizzate sulla base di due principali sistemi motivazionali: appetitivo e difensivo. Il sistema motivazionale appetitivo, attivato da stimoli piacevoli, promuove disposizioni di interesse, curiosità, desiderio, ricerca, avvicinamento ed è finalizzato alla loro soddisfazione (Stegagno, 2009). Il sistema motivazionale difensivo, invece, attivato da stimoli che sottendono minaccia, pericolo o dolore, promuove comportamenti di evitamento attivo o di fuga nei confronti della potenziale minaccia. Il sistema motivazionale appetitivo coinvolge il fascicolo mediale prosencefalico, un fascio di fibre modulato da neurotrasmettitori catecolaminergici, come la dopamina, che esercita una funzione di

incentivo sul sistema motivazionale stesso, promuovendo i comportamenti rispondenti a rinforzi primari (Stegagno, 2009). Il sistema motivazionale difensivo è regolato dall'amigdala e dalle sue proiezioni efferenti. Le più importanti sono il nucleo reticolare del ponte caudale, l'ipotalamo, la sostanza grigia periacqueduttale e il corpo striato dei gangli della base. I neuromodulatori maggiormente implicati in questo sistema sono i glucocorticoidi, la noradrenalina, l'acido gamma-amino butirrico (GABA) e il glutammato. Gli assunti, espressi dal modello dimensionale di Lang, hanno fornito un contributo importante nel campo delle ricerche psicologiche e psicopatologiche, facilitando l'implementazione di metodologie e paradigmi sperimentali volti a studiare le emozioni in contesti ecologici. A tal proposito, la semplice presentazione di immagini emozionali è capace di attivare i sistemi motivazionali, determinando una cascata di cambiamenti fisiologici, a livello centrale e periferico (Bradley et al., 2001; Lang et al., 1993, 1997). Nel 1997, Lang e collaboratori idearono un sistema di circa 1000 immagini (*International Affective Picture System*) (IAPS, Lang et al., 2008), in grado di evocare determinate risposte emozionali. Le immagini dello IAPS possono essere comprese nello spazio affettivo bidimensionale appena descritto (Figura 2.1). Ogni stimolo visivo, infatti, è situato in una posizione specifica, definita da coordinate che riflettono le valutazioni medie standardizzate di valenza e *arousal*, ottenute mediante alcune scale di autovalutazione (*Self-Assessment Manikin*) (SAM, Bradley & Lang, 1994), somministrate ad un campione di giovani adulti di sesso maschile e femminile. Il livello di attivazione dei due sistemi motivazionali varia in funzione del tipo di immagine presentata: alla presentazione di immagini neutre, il livello di attivazione è basso, tuttavia, in corrispondenza di immagini di una certa valenza affettiva (considerate, in misura variabile, piacevoli o spiacevoli), il loro livello di attivazione cresce (Bradley et al., 2001).

International Affective Picture System

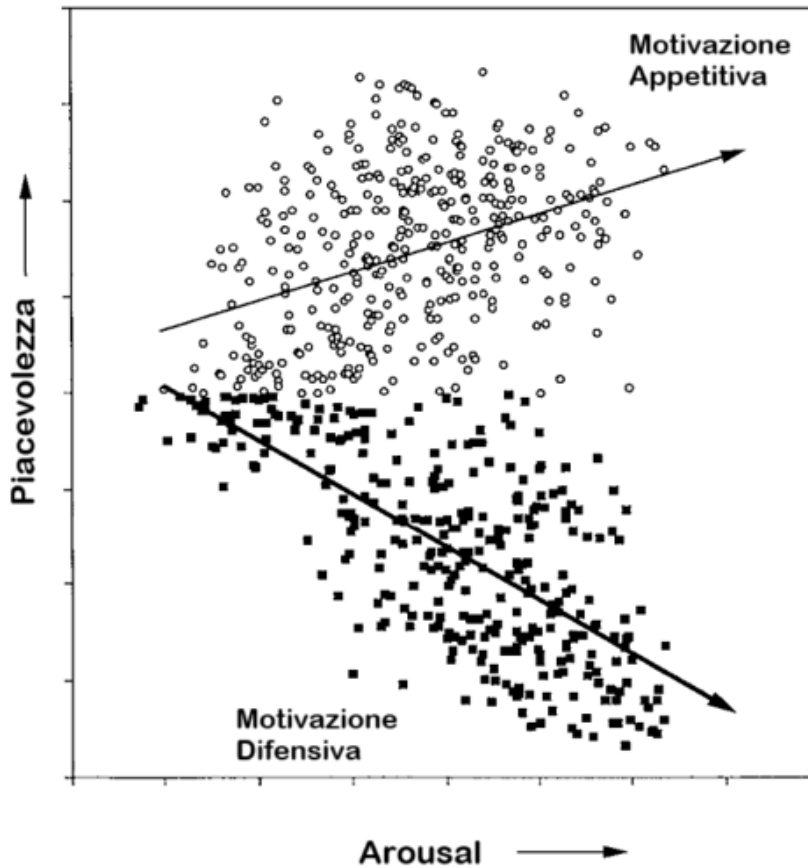


Figura 2.1 Rappresentazione delle immagini IAPS, distribuite nello spazio bidimensionale di valenza e *arousal*. Le frecce indicano i due sistemi motivazionali, appetitivo e difensivo (*adattata da Bradley et al., 2001*).

2.2 Il modello affettivo-disposizionale nella depressione

Numerose ricerche nel campo dei disturbi dell'umore hanno cercato di indagare in che modo i sintomi depressivi interferiscano con la risposta emozionale tipica (Bylsma et al., 2008; Rottenberg et al., 2005). Prima di procedere, tuttavia, è necessario chiarire la distinzione tra *emozione* e *umore*, termini che spesso vengono utilizzati in modo

intercambiabile e contraddittorio. Il termine *umore* è definito come l'insieme delle disposizioni affettive che determinano lo stato d'animo persistente (Arnold & Eysenck, 1986). L'umore è uno stato affettivo diffuso e duraturo nel tempo, determinato solo in parte da eventi scatenanti specifici (Watson, 2000; Rottemberg et al., 2005). Con il termine *emozione*, invece, ci si riferisce ad un complesso di risposte (esperienziali, comportamentali, fisiologiche) transitorie verso stimoli (esterni e interni) salienti dal punto di vista motivazionale (e.g., Gross & Thompson, 2007). Le emozioni insorgono rapidamente a fronte di uno stimolo specifico (Rottemberg et al., 2005) e sono fondamentali dal punto di vista adattivo. Le risposte emozionali vengono modulate sulla base della piacevolezza o spiacevolezza affettiva della situazione (valenza affettiva), la quale, a sua volta, sottende la principale dimensione comportamentale della disposizione all'azione, lungo l'asse *approccio-allontanamento* (Panksepp, 1982; Davidson, 1992; Bradley, 2000). La valenza, insieme al livello di *attivazione* (o *arousal*) della risposta prodotta, determinerà in quali termini l'organismo si dovrà mobilitare dal punto di vista energetico (Palomba & Stegagno, 2004), in virtù di una risposta adattiva alle richieste ambientali. A partire da questi presupposti, emerge una relazione tra emozioni e motivazione, intensa come una tendenza all'azione. Secondo il modello teorico affettivo-disposizionale, ovvero un modello di carattere dimensionale che si basa sulle due dimensioni sopra descritte (valenza affettiva e *arousal*), le risposte emozionali si organizzano su due diverse disposizioni affettivo-disposizionali: il sistema motivazionale appetitivo e il sistema motivazionale difensivo. Il primo si attiva in presenza di contesti che promuovono la sopravvivenza (sostentamento, riproduzione, accudimento) e promuove comportamenti di approccio o avvicinamento (Lang & Bradley, 2013). Il secondo, invece, si attiva nei contesti in cui è presente una potenziale minaccia o pericolo

per la sopravvivenza e promuove, pertanto, comportamenti di evitamento (Bradley & Lang, 2007). Gli stimoli salienti dal punto di vista emozionale catturano automaticamente l'attenzione (Bradley et al., 2001), portando gli individui ad orientare la loro attenzione più fortemente e più a lungo verso tali stimoli, rispetto a quelli neutri (Lang et al., 1997). Le cognizioni negative, presenti in chi soffre di depressione, sembrano essere associate ad una maggiore allocazione di risorse cognitive verso gli stimoli spiacevoli e una ridotta allocazione di risorse cognitive verso gli stimoli piacevoli e gratificanti (Bylsma et al., 2008). Nello specifico, sono state proposte tre ipotesi principali su come la sintomatologia depressiva influisca sulla reattività emotiva nella depressione (Bylsma et al., 2008): *l'ipotesi dell'iperreattività alle emozioni negative, l'ipotesi dell'iporeattività alle emozioni positive e l'ipotesi dell'insensibilità al contesto emozionale.*

L'ipotesi dell'iperreattività alle emozioni negative sostiene che la deflessione del tono dell'umore, caratteristica degli individui con depressione, determini una iperattivazione del sistema motivazionale difensivo, potenziando l'elaborazione e la reattività emotiva verso stimoli che hanno valenza affettiva negativa. Secondo le teorie cognitive, i sintomi depressivi sarebbero generati da un'interpretazione negativa degli eventi, frutto di distorsioni cognitive che portano l'individuo ad una elaborazione degli stimoli in modo congruente al tono dell'umore. In altre parole, quindi, la deflessione del tono dell'umore attiva degli schemi di pensiero negativi, i quali, una volta attivati, innescano le distorsioni cognitive. A loro volta, questi *bias* nell'elaborazione dell'informazione non fanno altro che potenziare la reattività emotiva verso gli stimoli negativi (Bylsma, 2008).

L'ipotesi dell'iporeattività alle emozioni positive suggerisce che la presenza di depressione comporti una ridotta elaborazione e reattività emozionale verso gli stimoli

piacevoli. Questa ipotesi sostiene che, alla base della depressione, vi sia una ipoattivazione del sistema motivazionale appetitivo. Questo fenomeno è sostenuto dall'evidenza che, nei soggetti con depressione, sono presenti sintomi come l'anedonia, rallentamento psicomotorio, stanchezza, apatia e inerzia comportamentale. Questi sintomi, secondo Rottenberg e colleghi (2005) sarebbero rappresentativi di un ridotto funzionamento del sistema motivazionale appetitivo. L'ipoattivazione del sistema motivazionale appetitivo è una caratteristica riscontrata non solo negli individui con depressione clinica e subclinica (e.g., Hajcak Proudfit et al., 2015, Messerotti Benvenuti et al., 2019), ma anche in quelli senza sintomi depressivi, con familiarità per la depressione (Gotlib & Joormann, 2010).

L'ipotesi dell'iporeattività alle emozioni positive è stata successivamente estesa dall'**ipotesi dell'insensibilità al contesto emozionale (emotion context insensitivity hypothesis, ECI)**. Infatti, nonostante alcuni studi abbiano evidenziato un aumento dell'elaborazione e della reattività emotiva verso gli stimoli a valenza negativa (e.g., Cook et al., 1992; Sigmon et al., 1992), altri hanno riscontrato una diminuzione dell'elaborazione e della reattività emotiva verso tali stimoli (e.g., Allen et al., 1999; Lader & Wing, 1969; Deldin et al., 2001). Quest'ultimo riscontro è compatibile con l'ipotesi dell'insensibilità al contesto emozionale (ECI; Rottenberg et al., 2005), la quale presuppone una ipoattivazione di entrambi i sistemi motivazionali (appetitivo e difensivo), fenomeno che limita la gamma di reazioni emotive elicitate sia da stimoli positivi che da stimoli negativi. In questo modo, dunque, questo disturbo indurrebbe appiattimento affettivo e una limitata differenziazione emotiva, per cui, in contesti diversi, il soggetto con depressione non riuscirebbe ad esprimere emozioni differenti (Rottenberg & Hindash, 2015).

2.3 I potenziali evento-relati nello studio dell'elaborazione emozionale

I potenziali evento-relati (*Event-Related Potentials*, ERPs) sono delle variazioni dell'attività elettrica cerebrale in risposta alla presentazione di uno stimolo esterno o a un processo psicologico interno (Pennisi & Sarlo, 1998). Nel tracciato elettroencefalografico (EEG) appaiono come deflessioni (positive o negative), in stretta relazione temporale (*time-locked*) con uno stimolo o un evento (Luck & Kappenman, 2012). Il tracciato EEG, una volta rimossi gli artefatti e applicati dei filtri, viene scomposto in epoche discrete e sincronizzate con l'evento-stimolo. Successivamente, viene computata la media del segnale delle epoche, in modo tale da acquisire la risposta media a una determinata categoria di stimoli. La risposta media ottenuta costituisce la risposta evocata, da cui è possibile analizzare le singole componenti (Figura 2.2). Le fluttuazioni di voltaggio che costituiscono l'onda ERP riflettono la somma di potenziali d'azione post-sinaptici che derivano dall'attività sincrona di vaste popolazioni di neuroni piramidali, allineati tra loro perpendicolarmente rispetto alla superficie corticale (Luck & Kappenman, 2012). Il segnale EEG presenta un'eccellente risoluzione temporale (nell'ordine di pochi millisecondi) e una risoluzione spaziale relativamente bassa, essendo che è in grado di catturare principalmente attività che avviene a livello della corteccia. Le componenti ERPs si dividono in due macrocategorie: esogene ed endogene. Le prime sono sensibili alle caratteristiche fisiche dello stimolo e compaiono a partire dai primi 100 millisecondi dalla presentazione dello stesso, le seconde, invece, riflettono processi cognitivi più complessi, di tipo *top-down* (Fabiani et al., 2007). Inoltre, gli ERPs vengono classificati in base ai seguenti parametri:

-Polarità: collocazione della deflessione, positiva (P) o negativa (N), rispetto allo zero elettrico. Solitamente la parte inferiore del tracciato rappresenta la polarità positiva, quella superiore la polarità negativa.

-Latenza: intervallo temporale, espresso in millisecondi (ms), dalla presentazione dello stimolo alla comparsa della deflessione.

-Distribuzione: il sito, sullo scalpo, in cui è registrabile la massima ampiezza della componente considerata.

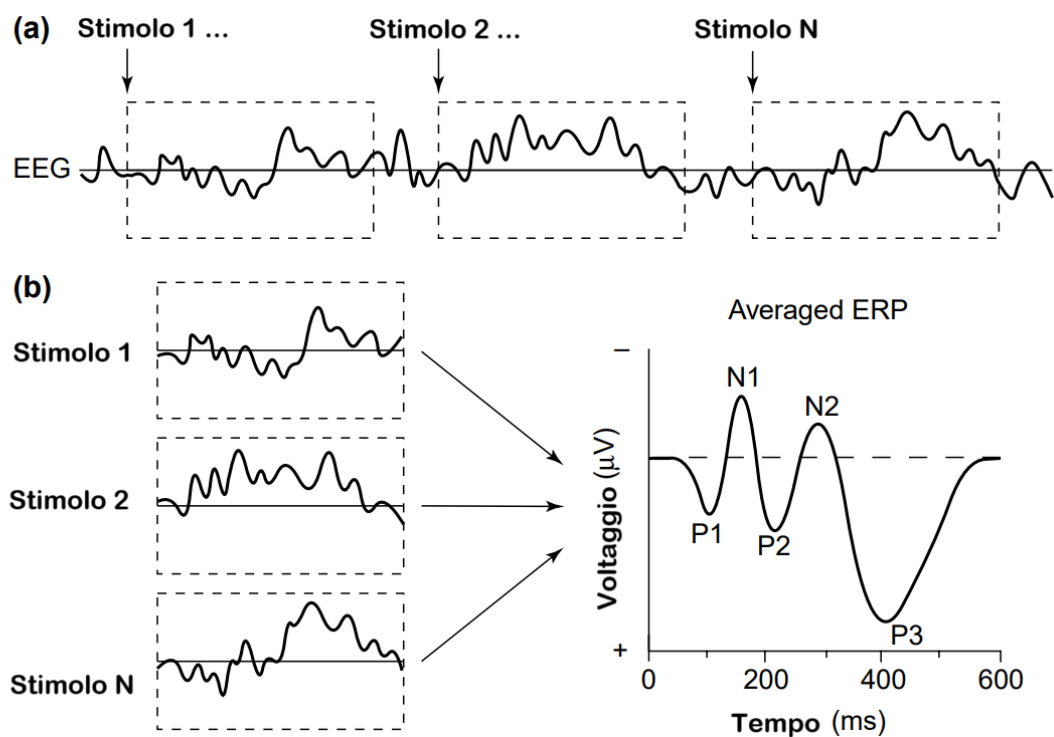


Figura 2.2 Computazione dell'onda ERP dal segnale EEG continuo. (a) Gli stimoli compaiono durante la registrazione EEG, ma non è possibile individuare la precisa risposta ai diversi stimoli. (b) Per isolare l'attività ERP dall'attività EEG di fondo, dei segmenti attorno ad ogni stimolo vengono estratti e viene computata la media, ottenendo, in questo modo, l'onda ERP (*adattata da Luck et al., 2000*).

Generalmente, gli ERPs vengono definiti da sigle, che ne riportano la polarità (P o N) e la latenza, indicata da un numero. Infine, le componenti ERPs, sulla base della loro latenza di risposta, si dividono in tre categorie principali: precoci, intermedie e tardive. Le componenti **precoci** sono potenziali che vengono elicitati in risposta a stimolazioni esterne nelle diverse modalità sensoriali (potenziali evocati visivi, acustici, somatosensoriali e olfattivi). Queste componenti riflettono la prima elaborazione delle caratteristiche fisiche dello stimolo e rappresentano l'attività delle vie sensoriali che trasmettono il segnale dai recettori ai sistemi centrali. Le componenti precoci sono indipendenti dall'attenzione prestata allo stimolo. La loro latenza e ampiezza variano in funzione dei parametri fisici dello stimolo, come intensità, frequenza e durata. La loro latenza di risposta è di circa 100 ms dalla presentazione dello stimolo. Le componenti **intermedie**, la cui risposta compare tra 100 e 200-300 ms, sono potenziali che variano in funzione della modalità sensoriale dello stimolo, ciononostante riflettono anche processi psicologici superiori, come l'attenzione. Infine, le componenti **tardive** sono determinate dalla natura dell'interazione tra soggetto ed evento e dai processi mentali di ordine superiore (e.g., valutazione dello stimolo, memoria di lavoro, attenzione) che hanno luogo in questa interazione. La loro risposta compare dopo 100-200 ms dallo stimolo e può perdurare fino a 500-1000 ms.

Data la loro elevata risoluzione temporale, gli ERPs si configurano come un indice privilegiato di elaborazione emozionale (Palomba & Stegagno, 2004; Mini et al., 1996), ideale per tracciare le dinamiche temporali della risposta neurale a stimoli emozionali (Davidson, 1998, 2008). Diverse componenti ERPs forniscono informazioni sulle diverse fasi del processo di elaborazione emozionale, come l'anticipazione e l'elaborazione.

L'anticipazione si riferisce ai processi implicati nell'aspettativa di un evento (o di uno stimolo) emozionale (Herwig et al., 2007). L'elaborazione emozionale, invece, riguarda l'elaborazione e l'attenzione motivata verso un contenuto emozionale. L'anticipazione e l'elaborazione rappresentano due aspetti distinti, ma interrelati, del processo di elaborazione emozionale, considerando che l'anticipazione di un evento emozionale in arrivo è capace di modificare l'elaborazione del contenuto emozionale (Sussman et al., 2016). Il coordinamento tra questi due processi (anticipazione ed elaborazione) garantisce una regolazione emozionale efficiente e adattiva (Vanderhasselt et al., 2014), fenomeno che, in condizioni di psicopatologia, come la depressione, risulta compromesso.

Il paradigma stimolo 1 (*cue*, S1) – stimolo 2 (S2) risulta particolarmente efficace nel cogliere i diversi aspetti sottostanti all'elaborazione emozionale (e.g., elaborazione di un *cue*, anticipazione dello stimolo, elaborazione dello stimolo). In questo paradigma sperimentale, infatti, uno stimolo *cue* (S1) segnala la valenza (e.g., piacevole, neutra, spiacevole) di uno stimolo presentato successivamente (S2) (Figura 2.3). Le diverse fasi di elaborazione emozionale vengono riflesse dagli ERPs (Mercado et al., 2008; Fields & Kuperberg, 2012; Brudner et al., 2018).

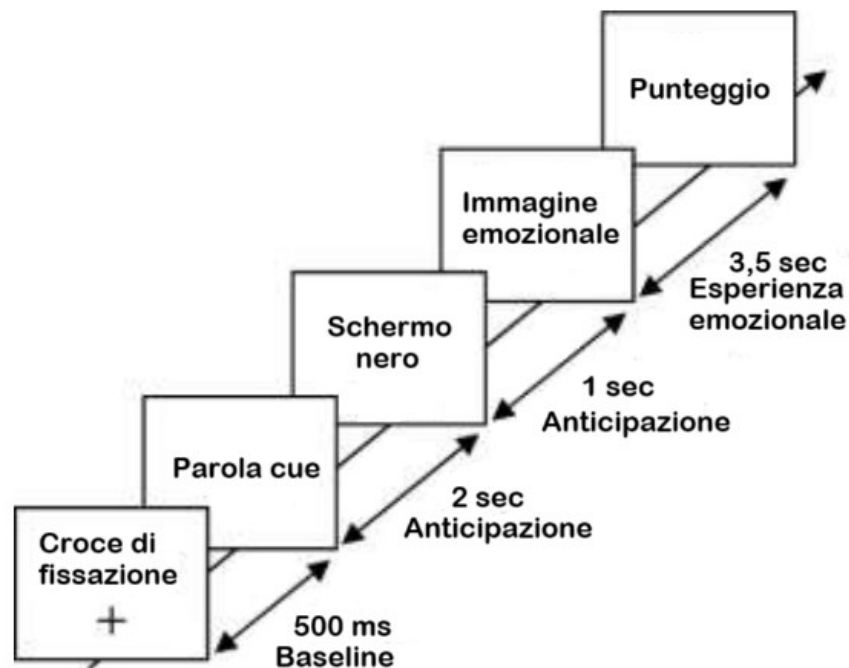


Figura 2.3 Un esempio del paradigma S1-S2, utilizzato nello studio dell'elaborazione emotiva (adattata da Iwaki & Kitagawa, 2012)

2.3.1 Il ruolo della Cue-P300 e della *Stimulus Preceding Negativity* (SPN) nello studio dell'anticipazione emotiva

Cue-P300

Il complesso P300, registrato per la prima volta da Sutton nel 1965 (Sutton et al., 1965), è un'onda ERP positiva con picco a circa 300-500 millisecondi dalla presentazione dello stimolo. Viene registrato soprattutto a livello dei siti parietali (Polich & Margala, 1997; 2007) e riflette l'allocatione di risorse attentive e di elaborazione verso uno stimolo (Gray et al., 2004). L'ampiezza di questo ERP generalmente aumenta per gli stimoli salienti o infrequenti (Pritchard, 1981). Nel processo di anticipazione emotiva, l'elaborazione di uno stimolo *cue*, che anticipa la valenza affettiva (piacevole, neutra,

spiacevole) dello stimolo presentato successivamente, è riflesso dalla Cue-P300 (Novak & Foti, 2015), la cui ampiezza è maggiore per gli stimoli *cue* che anticipano uno stimolo emotivamente saliente (e.g., Schupp et al., 2003; Kissler et al., 2009). A tal proposito, durante un compito di ricompensa monetaria (*monetary incentive delay task*, MID), è possibile registrare una Cue-P300 di ampiezza maggiore in risposta al segnale *cue* che anticipa la presentazione di un contenuto emozionale (vincita/perdita), rispetto alla condizione di anticipazione neutra (Novak & Foti, 2015; White et al., 2021). Questo fenomeno è evidente soprattutto per i *cue* che segnalano gli incentivi di ricompensa (Figura 2.4) (Flores et al., 2015; Thompson et al., 2023). Uno studio ha indagato la modulazione della Cue-P300 in funzione dell'anticipazione di immagini a contenuto emozionale (Lin et al., 2015). In questo studio, i partecipanti sono stati sottoposti ad un compito di visione passiva di immagini, selezionate dal database IAPS, a valenza negativa e neutra. In alcuni casi, le immagini venivano anticipate da un segnale *cue* che ne segnalava la valenza affettiva. I risultati hanno mostrato che l'ampiezza della Cue-P300 era maggiore nella condizione di anticipazione emozionale e ancora più ampia per i *cue* che anticipavano la valenza negativa delle immagini.

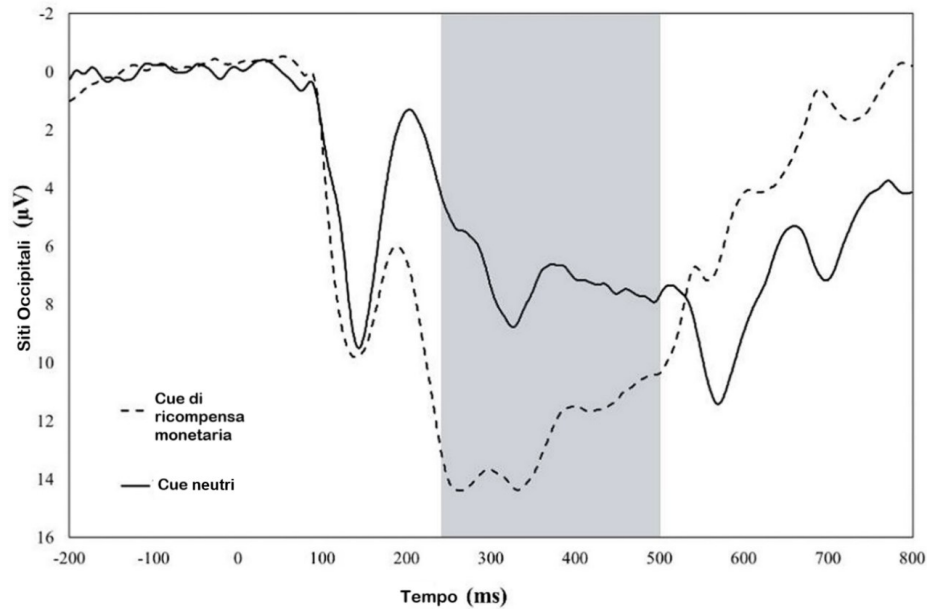


Figura 2.4 Grand average degli ERPs in corrispondenza dei *cue* (di ricompensa monetaria e neutri), registrati nei siti occipitali. La finestra temporale in cui è stata registrata la Cue-P300 (250-500 ms) è evidenziata in grigio (adattata da Thompson et al., 2023).

SPN

La *Contingent Negative Variation* (CNV) è un potenziale evento-relato che riflette il processo di anticipazione. La CNV emerge tra uno *stimolo di avvertimento, o cue*, (S1) e uno *stimolo imperativo* (S2), che richiede solitamente una risposta motoria (come premere un pulsante). La CNV, che si manifesta come una crescente negatività che inizia circa 400 ms dopo la presentazione di S1 e si risolve alla presentazione di S2, rappresenta un indice di preparazione motoria (Stegagno, 2009). Tuttavia, l'anticipazione di S2 produce una negatività indipendentemente dalla preparazione motoria, chiamata *Stimulus Preceding Negativity* (SPN). Böcker e colleghi (2001) hanno ipotizzato che la valenza affettivo-motivazionale dello stimolo anticipatorio rappresenti un fattore rilevante nella modulazione della SPN. Nel loro studio, ad un segnale anticipatorio seguiva una leggera scossa elettrica. Nella fase anticipatoria, i partecipanti manifestarono una SPN, distribuita

principalmente a livello fronto-centrale, in corrispondenza della corteccia cingolata anteriore. L'onda SPN, inoltre, si registra prima della presentazione di immagini a valenza emotiva. Nella ricerca di Poli e collaboratori (2007), un campione di studenti sono stati sottoposti ad un compito di visione passiva di immagini, ad alto e basso *arousal*. Nello specifico, ogni immagine (S2) era preceduta da una parola (S1) che ne indicava la categoria (e.g., erotica, natura, persone). In linea con i risultati di studi precedenti (Simons et al., 1979; Klorman & Ryan, 1980; Amrhein et al., 2005; Lumsden et al., 1986), l'ampiezza dell'SPN era maggiore (e.g., più negativa) nella condizione di anticipazione di immagini emozionali rispetto a quelle neutre (Figura 2.5). Tuttavia, questo effetto era significativo soltanto in presenza di immagini ad alto *arousal*. L'ampiezza dell'SPN, infatti, durante l'anticipazione di immagini emozionali a basso *arousal* non differiva significativamente rispetto a quelle neutre. Secondo questi risultati, la componente SPN rifletterebbe i processi anticipatori (e.g., orientamento attentivo, aspettativa di uno stimolo emozionale) che concorrono alla preparazione di un evento attivante in arrivo e il coinvolgimento dei due sistemi motivazionali, appetitivo e difensivo.

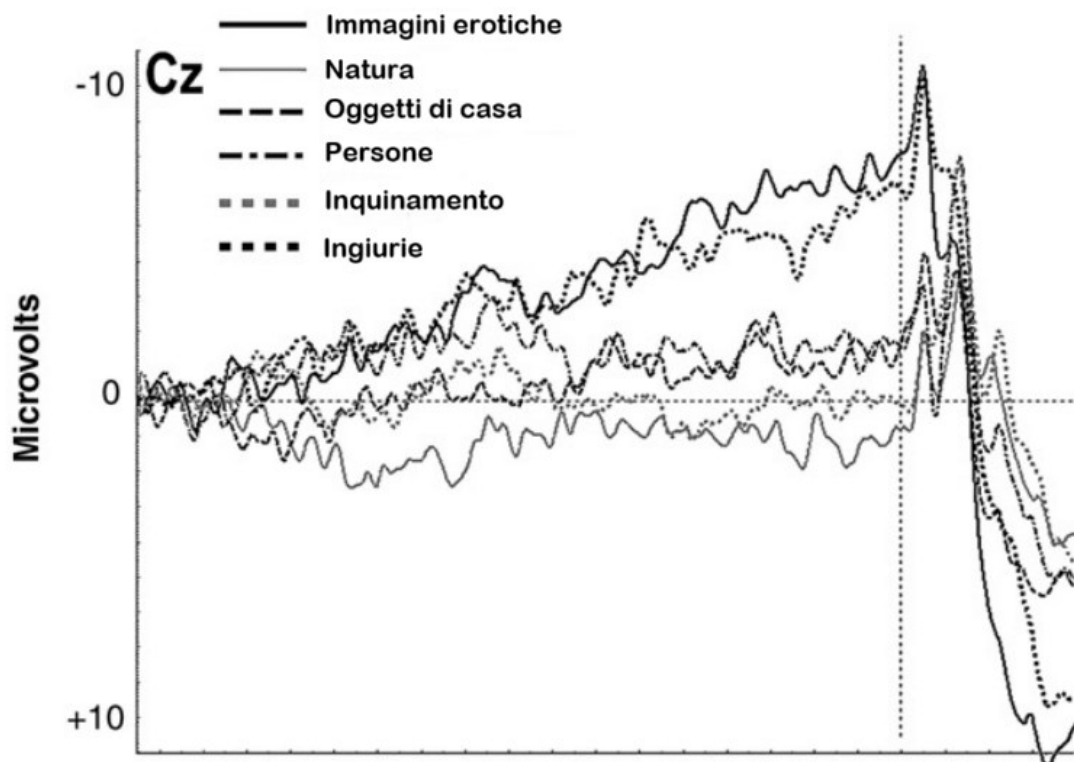


Figura 2.5 Rappresentazione dell'SPN registrata nel sito Cz. Questa componente è maggiore (più negativa) per le categorie ad alto *arousal*, indipendentemente dalla valenza (e.g., immagini erotiche) (adattata da Poli et al., 2007).

2.3.2 Il ruolo della *Late Positive Potential* (LPP) nello studio dell'elaborazione emozionale

Il potenziale positivo tardivo (*Late Positive Potential*, LPP) è una deflessione positiva che appare dai 400 ai 1000 ms dalla presentazione di uno stimolo. Può essere considerato parte del complesso P300/LPP, ovvero un'onda ERP che esordisce con un picco di P300 ed è seguita da una positività sostenuta. In virtù del suo decorso temporale, lento e prolungato, il complesso P300/LPP si presta ad essere un indice ottimale negli studi di elaborazione emozionale (Bradley & Lang, 2007; Hajcak Proudfit & Foti, 2020). Infatti, sebbene sia presente una modulazione della LPP durante la presentazione dello stimolo (circa dai 400 ai 1000 ms; Cuthbert et al., 2000; Weinberg & Hajcak 2010), un

prolungamento di questa componente persiste anche quando la visualizzazione dello stimolo termina (Hajcak & Olvet, 2008; MacNamara & Hajcak, 2010). Analogamente alla SPN, anche il complesso P300/LPP appare sensibile al contenuto emotivo degli stimoli presentati e rappresenta una misura centrale di elaborazione emozionale (Hajcak et al., 2010; Weinberg & Hajcak, 2010) (Figura 2.6).

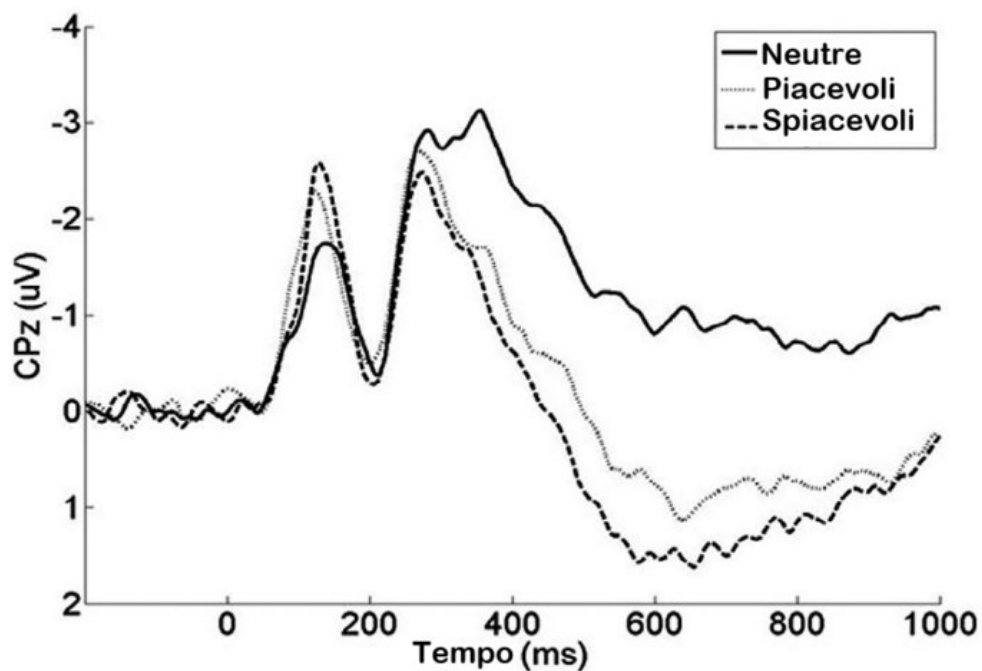


Figura 2.6. Grand average degli ERPs durante un compito di visione passiva di immagini piacevoli, neutre e spiacevoli nel sito CPz. Il complesso P300/LPP appare come una positività sostenuta, registrabile principalmente nei siti centro-parietali (*adattata da Hajcak et al., 2014*).

Vi è una certa coerenza tra il complesso P300/LPP, il livello di attivazione fisiologica periferica e il livello soggettivo di esperienza emozionale. In particolare, l'aumento significativo del complesso P300/LPP è stato osservato in corrispondenza delle immagini che: (1) erano state valutate come più attivanti a livello soggettivo e (2) producevano una risposta di conduttanza cutanea più elevata (Cuthbert et al., 2000) (Figura 2.7). La maggior ampiezza di questo ERP suggerisce un'aumentata *attenzione*

motivata per gli stimoli salienti ed emozionali, ovvero a una facilitazione dell'elaborazione di questi stimoli (Bradley & Lang, 2007).

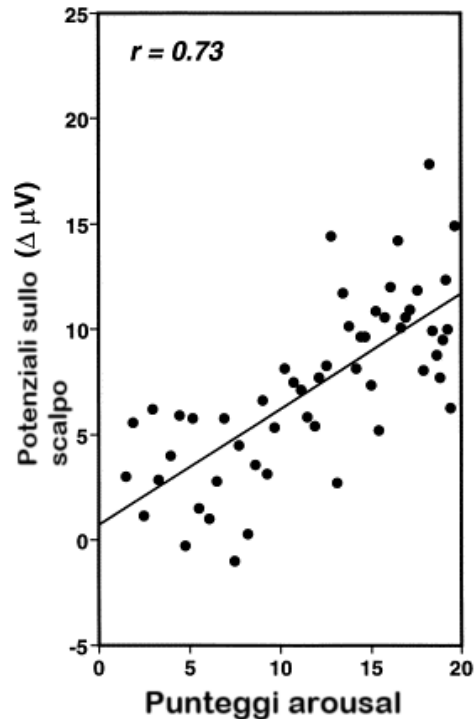


Figura 2.7 Rappresentazione della covarianza tra la valutazione del livello di *arousal* delle singole immagini e l'ampiezza media dell'EEG nei siti centro-parietali, nella finestra temporale di 700-1000 millisecondi (*adattata da Cuthbert et al., 2000*).

Risultati analoghi sono stati ottenuti da Hajcak, Dunning e Foti (2009), nel cui paradigma sperimentale ogni immagine è stata osservata passivamente per 3000 millisecondi. Passati i 3000 millisecondi, ai partecipanti è stato chiesto di: (1) concentrarsi su un aspetto neutro o attivante per le immagini spiacevoli e (2) concentrarsi sempre su una caratteristica neutra per le immagini neutre. I risultati hanno evidenziato che, durante il compito di visione passiva di immagini, l'ampiezza della componente LPP era maggiore in corrispondenza delle immagini spiacevoli, rispetto a quelle neutre. Inoltre, l'ampiezza dell'LPP era maggiore quando il focus da mantenere era su un aspetto

attivante piuttosto che neutro. Questi risultati suggeriscono che l'ampiezza dell'LPP rifletta l'attenzione motivata verso gli stimoli emozionali con maggior livello di *arousal*.

2.4 I correlati neurali dell'elaborazione emozionale nella depressione

Nelle sezioni precedenti, è stato illustrato come, negli individui che soffrono di depressione, sia possibile evidenziare una ridotta elaborazione degli stimoli piacevoli, come sostenuto dall'ipotesi dell'iporeattività agli stimoli piacevoli (e.g., Klawohn et al., 2020; Messerotti Benvenuti et al., 2019; Messerotti Benvenuti et al., 2017; Mennella et al., 2015; Forbes & Dahl, 2012). Invece, i dati relativi all'elaborazione degli stimoli spiacevoli sono ancora controversi: alcuni studi hanno osservato un aumento (ipotesi dell'iperreattività agli stimoli spiacevoli (e.g., Cook et al., 1992; Sigmon et al., 1992) dell'elaborazione di questi stimoli, mentre altri hanno riscontrato una diminuzione (e.g., Allen et al., 1999; Lader & Wing, 1969; Deldin et al., 2001). Quest'ultimo riscontro è compatibile con il modello dell'insensibilità al contesto emotivo (ECI; Rottenberg et al., 2005), il quale presuppone una ipoattivazione di entrambi i sistemi motivazionali (appetitivo e difensivo), attenuando la risposta e l'elaborazione di tutti gli stimoli emozionali (piacevoli e spiacevoli), a livello soggettivo, comportamentale e fisiologico (Bylsma, 2021).

A livello fisiologico, gli ERPs sono una misura ideale per tracciare le dinamiche temporali della risposta verso stimoli emozionali. Infatti, gli ERPs sono stati considerati oggetto di studio di un ampio corpo di ricerche psicofisiologiche, che hanno cercato di indagare e comprendere la presenza di eventuali anomalie nelle fasi di anticipazione e di elaborazione emozionale nei soggetti con depressione.

Cue-P300

Nel loro studio, White e collaboratori (2021) hanno confrontato due campioni di adulti con e senza depressione, durante un compito di ricompensa monetaria (*monetary delay task*, MID task). I soggetti con depressione, rispetto ai controlli, hanno mostrato una Cue-P300 di ampiezza significativamente ridotta per tutti gli stimoli *cue*, indipendentemente dal valore motivazionale (vincita, perdita) dello stimolo presentato successivamente, suggerendo una complessiva riduzione della risposta anticipatoria a contenuti emozionali (Figura 2.8). Questa componente è stata indagata anche in adolescenti con depressione. A tal proposito, Thompson e collaboratori (2023), utilizzando un MID task, hanno documentato una Cue-P300 di ampiezza ridotta in corrispondenza degli stimoli *cue* di ricompensa monetaria, rispetto ai *cue* neutri, nel gruppo di adolescenti con sintomi depressivi, suggerendo una ridotta elaborazione degli stimoli *cue* che anticipano una ricompensa. Risultati analoghi sono stati riscontrati da un altro studio (Luckhardt et al., 2023), che, analizzando due campioni di adolescenti con e senza depressione durante un *monetary gambling task*, ha rilevato una ridotta Cue-P300 nel gruppo di adolescenti con sintomi depressivi.

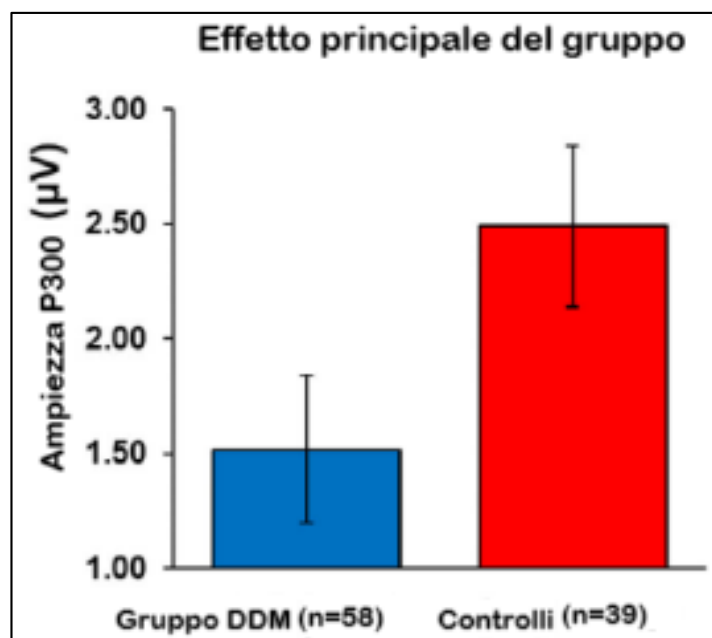


Figura 2.8 Rappresentazione dell'effetto principale del gruppo (soggetti con depressione e controlli sani) durante la presentazione del *cue*. Come evidenzia il grafico, i soggetti con depressione, rispetto ai controlli, mostrano una Cue-P300 (300-600 ms) di ampiezza ridotta per tutti gli stimoli *cue* (vincita, perdita, neutro) (*adattata da White et al., 2021*).

SPN

Alcuni studi hanno riscontrato una relazione tra la componente SPN e alcuni sintomi cardine della depressione, come l'anedonia. A tal proposito, uno studio recente (Sun et al., 2023), utilizzando un *gambling task*, ha indagato i processi di anticipazione ed elaborazione della ricompensa negli individui con depressione. Nei soggetti con depressione, sia nella fase di anticipazione che di elaborazione della ricompensa, è stata riscontrata una SPN di ampiezza ridotta rispetto ai controlli sani. Un altro studio ha analizzato sia la Cue-P300 che l'SPN in soggetti giovani con e senza depressione durante un MID task (Thompson et al., 2023). Dai risultati ottenuti, è emersa una riduzione significativa della Cue-P300, ma non dell'SPN, nella condizione di vincita (*cue* di ricompensa monetaria), nel gruppo di giovani con depressione rispetto ai controlli sani,

suggerendo la necessità di ulteriori studi per approfondire tali differenze e per esplorare i meccanismi sottostanti.

Complesso P300/LPP

Come descritto precedentemente, il complesso P300/LPP appare sensibile al contenuto emotigeno degli stimoli presentati e rappresenta una misura dell'elaborazione di questi stimoli (Hajcak et al., 2010; Weinberg & Hajcak, 2010). Per questo motivo, dunque, è stato ampiamente indagato nella depressione come correlato psicofisiologico dei deficit di attenzione motivata verso contenuti piacevoli e/o spiacevoli (e.g., Moretta et al., 2021; Benau et al., 2019; MacNamara et al., 2016; Weinberg et al., 2015; Hajcak Proudfit et al., 2015; Foti et al., 2010). Un ampio corpo di ricerche ha riscontrato una riduzione significativa dell'ampiezza del complesso P300/LPP per stimoli piacevoli in adulti con depressione (MacNamara et al., 2016; Foti et al., 2010; Weinberg et al., 2017), nei bambini con sintomi depressivi o a rischio elevato di svilupparli (Kujawa et al., 2012). Diversi studi hanno anche evidenziato una minore ampiezza del complesso P300/LPP in risposta a stimoli spiacevoli, negli individui con depressione clinica (Weinberg et al., 2017; MacNamara et al., 2016; Foti et al., 2010) e a rischio di svilupparla (Kujawa et al., 2012), supportando l'ipotesi dell'insensibilità al contesto emozionale (ECI; Rottenberg et al., 2005), ovvero di una ipoattività di entrambi i sistemi motivazionali (appetitivo e difensivo). È noto come alcune forme di vulnerabilità per la depressione, come la disforia (e.g., depressione subclinica), rendano più vulnerabili allo sviluppo di questo disturbo (Lee et al., 2019). Nel loro studio, Moretta e collaboratori (2021) hanno indagato il complesso P300/LPP in persone con disforia, durante un compito di visione passiva di immagini emotigene (piacevoli, neutre, spiacevoli). I

risultati hanno evidenziato una minore ampiezza di questo potenziale in risposta alle immagini piacevoli e neutre (ma non in quelle spiacevoli) nel gruppo di partecipanti con disforia (Figura 2.9). Questo dato, in linea con i risultati di studi precedenti, condotti su pazienti con depressione clinica (Klawohn et al., 2020; Grunewald et al., 2019; Weinberg et al., 2016), suggerisce che una riduzione della positività corticale a stimoli piacevoli possa riflettere la presenza di deficit nell'allocazione attenzionale motivata a informazioni positive e gratificanti (e.g., Grunewald et al., 2019; Weinberg et al., 2016; Proudfit, 2015), corroborando il modello dell'iporeattività alle emozioni positive (Bylsma et al., 2008).

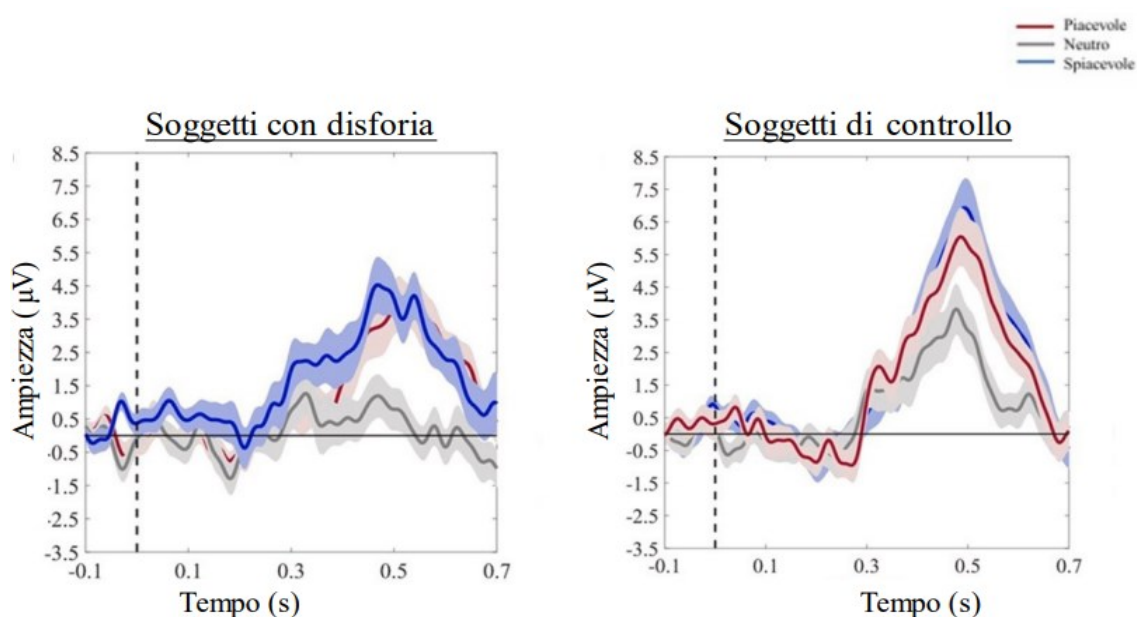


Figura 2.9 Confronto tra le ampiezze medie della componente LPP (in ordinata) durante un compito di visione passiva di immagini piacevoli, neutre e spiacevoli, in soggetti senza disforia (a destra) e con disforia (a sinistra). Confrontando i due grafici, è possibile evidenziare come l'ampiezza dell'LPP in risposta agli stimoli piacevoli sia maggiore nei soggetti senza disforia rispetto a quelli con disforia (*adattata da Moretta et al., 2021*).

Alcuni studiosi si sono chiesti se questo pattern psicofisiologico potesse essere presente in altre popolazioni a rischio elevato di sviluppare la depressione, come gli individui con familiarità. A tal proposito, analizzando un gruppo di soggetti con

familiarità per la depressione, Moretta e Messerotti Benvenuti (2023) hanno riportato una ridotta ampiezza del complesso P300/LPP, in risposta a contenuti sia piacevoli che spiacevoli, nei soggetti con familiarità e senza sintomi depressivi, rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, sebbene entrambi i gruppi abbiano mostrato una più ampia P300/LPP in risposta agli stimoli spiacevoli rispetto a quelli neutri, nel gruppo di controllo vi è una maggiore ampiezza del complesso P300/LPP in risposta agli stimoli piacevoli rispetto a quelli neutri. Invece, nel gruppo di soggetti con familiarità per la depressione non sono emerse differenze statisticamente significative nell'ampiezza della P300/LPP in risposta agli stimoli piacevoli rispetto a quelli neutri (Figura 2.10).

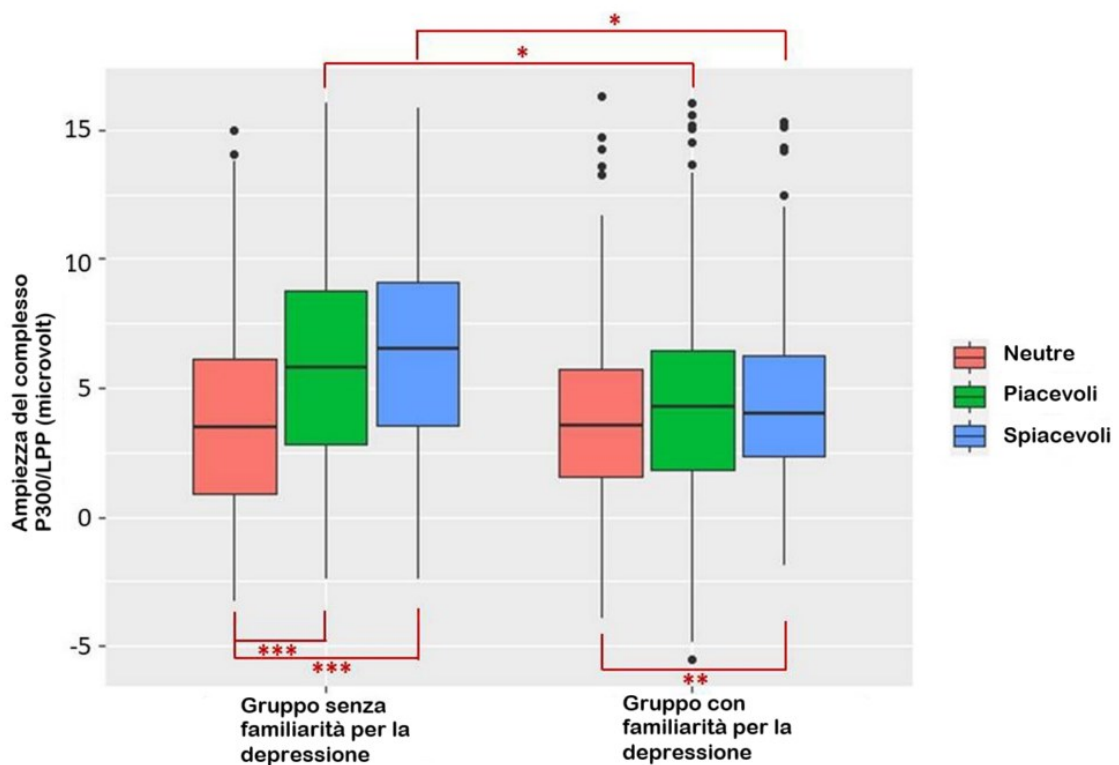


Figura 2.10 *Boxplot* dei picchi del complesso P300/LPP per le diverse categorie emozionali (piacevoli, spiacevoli e neutre) nel gruppo con familiarità per la depressione (a destra) e senza familiarità per la depressione (a sinistra) (adattata da Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023).

Infine, alcuni studi hanno indagato il potenziale P300/LPP nei bambini con familiarità per la depressione. A tal proposito, lo studio di Kujawa e collaboratori (2012), ha preso in esame un campione di bambini di sei anni, con familiarità materna per depressione, sottoposti a un compito di visione di volti emozionali. I figli di madri con depressione mostrarono una riduzione della P300/LPP verso i volti felici e tristi, rispetto al gruppo di bambini senza familiarità materna per depressione, in corrispondenza dei siti occipitali.

CAPITOLO 3

LA RICERCA

3.1 Introduzione e ipotesi sperimentali

La depressione, considerata una delle principali cause di disabilità al mondo, impatta negativamente sul funzionamento di chi ne è affetto, configurandosi come un disturbo mentale estremamente invalidante e debilitante, cui conseguono costi significativi sia per la persona che per la società. Date queste premesse, risulta evidente come sia di fondamentale importanza identificare le variabili coinvolte nello sviluppo, nel decorso e nel mantenimento della sintomatologia depressiva, in virtù di promuovere interventi precoci o di prevenzione per gli individui a rischio di svilupparla. Come descritto nei capitoli precedenti, un potenziale meccanismo di vulnerabilità potrebbe risiedere nel modo in cui gli individui elaborano gli stimoli affettivi. In particolare, le persone con depressione o a rischio di svilupparla sembrano essere caratterizzate da una ridotta elaborazione degli stimoli piacevoli, come sostenuto dall'ipotesi dell'iporeattività agli stimoli piacevoli (e.g., Klawohn et al., 2020; Messerotti Benvenuti et al., 2019; Messerotti Benvenuti et al., 2017; Mennella et al., 2015; Forbes & Dahl, 2012). Invece, i dati relativi all'elaborazione degli stimoli spiacevoli sono ancora controversi: alcuni studi hanno osservato un aumento (ipotesi dell'iperreattività agli stimoli spiacevoli; e.g., Cook et al., 1992; Sigmon et al., 1992) dell'elaborazione di questi stimoli, mentre altri hanno riscontrato una diminuzione (e.g., Allen et al., 1999; Lader & Wing, 1969; Deldin et al., 2001). Quest'ultimo riscontro è compatibile con il modello dell'insensibilità al contesto

emotivo (ECI; Rottenberg et al., 2005), il quale presuppone una ipoattivazione di entrambi i sistemi motivazionali (appetitivo e difensivo), attenuando la risposta e l'elaborazione di tutti gli stimoli emozionali (piacevoli e spiacevoli), a livello soggettivo, comportamentale e fisiologico (Bylsma, 2021). Questa caratteristica è stata riscontrata anche in alcuni studi su individui a rischio di depressione, suggerendo che una ridotta elaborazione degli stimoli emotigeni possa rappresentare un importante indicatore precoce di vulnerabilità per lo sviluppo di questo disturbo (e.g., Hajcak & Proudfit, 2015; Grunewald et al., 2019; Klawohn et al., 2021; Dell'Acqua et al., 2023). Inoltre, l'elaborazione degli stimoli affettivi si articola in diverse fasi (e.g., anticipazione ed elaborazione), che non sono state ancora pienamente esaminate in relazione alla depressione o al rischio di svilupparla. Queste fasi, correlate ma dissociabili sia a livello comportamentale che neurale, svolgono funzioni distinte: l'anticipazione di uno stimolo emozionale consente agli individui di prepararsi agli eventi salienti futuri, mentre l'elaborazione rappresenta un processo di attenzione motivata verso gli stimoli salienti. Alcuni studi, impiegando la risonanza magnetica funzionale (fMRI, *Functional Magnetic Resonance Imaging*) hanno evidenziato una ridotta attivazione del circuito della ricompensa durante l'anticipazione e l'elaborazione di stimoli appetitivi negli individui con depressione attuale (Epstein et al., 2006; Forbes et al., 2009; Heller et al., 2009; Morgan et al., 2016), in remissione (Schiller et al., 2013), e nei giovani a rischio di svilupparla (Gotlib et al., 2010). Nonostante abbiano fornito un contributo importante in questo campo, la maggior parte di questi studi si è basata su compiti di ricompensa monetaria, senza esaminare le diverse fasi di elaborazione di altri stimoli appetitivi (e.g., immagini piacevoli) che potrebbero essere più rilevanti per chi soffre di sintomi depressivi. Inoltre, la fMRI, avendo una scarsa risoluzione temporale, potrebbe risultare

uno strumento non adeguato a tracciare le diverse fasi del processo di elaborazione degli stimoli appetitivi, portando a confondere l'attività neurale associata a processi che sono temporaneamente vicini ma psicologicamente distinti (ovvero, anticipazione ed elaborazione).

Una metodologia valida per esaminare i diversi processi coinvolti nell'elaborazione emozionale è l'utilizzo dei potenziali evento-relati (ERPs). Gli ERPs, infatti, in virtù della loro eccellente risoluzione temporale, si configurano come un indice privilegiato di elaborazione emozionale (Palomba & Stegagno, 2004; Mini et al., 1996), ideale per tracciare le dinamiche temporali della risposta neurale a stimoli emozionali (Davidson, 1998, 2008). Come illustrato nel Capitolo 2, diverse componenti ERPs forniscono informazioni sulle diverse fasi del processo di elaborazione emozionale. Nello specifico, attraverso il paradigma sperimentale S1-S2, che prevede la somministrazione di uno stimolo (S1, o *cue*) che anticipa la valenza emozionale di un secondo stimolo (S2, o stimolo imperativo), è possibile registrare tre potenziali evento-relati: la Cue-P300, la *Stimulus-Preceding Negativity* (SPN) e il complesso P300/LPP. La Cue-P300 compare dopo la presentazione del *cue* (S1) e riflette l'allocazione di risorse attentive verso lo stimolo emozionale che seguirà (S2). L'SPN, che compare un centinaio di millisecondi prima dell'S2, riflette il processo di anticipazione di stimoli a contenuto emozionale. Infine, il complesso P300/LPP compare a seguito della presentazione di S2 ed è legata all'elaborazione di stimoli a contenuto emozionale. Un risultato ad oggi consolidato riguarda proprio l'ampiezza del complesso P300/LPP che, tipicamente, risulta maggiore durante l'elaborazione di stimoli emotigeni, rispetto a stimoli neutri. In linea con i modelli recenti, gli individui con depressione o a rischio di svilupparla manifestano una ridotta ampiezza del complesso P300/LPP in risposta a stimoli piacevoli (Klawohn et al., 2021;

Levinson et al., 2019; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023; Klawohn et al., 2020; Grunewald et al., 2019; Weinberg et al., 2016) e spiacevoli (e.g. Weinberg et al., 2017; MacNamara et al., 2016; Foti et al., 2010; Kujawa et al., 2012; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023; Weinberg et al., 2016). Tuttavia, non è del tutto chiaro se, in aggiunta alla ridotta elaborazione degli stimoli emotigeni, la depressione e il suo rischio si associno anche ad una ridotta anticipazione affettiva, motivo per cui sono necessari ulteriori studi in merito alle componenti Cue-P300 e SPN. Ciononostante, alcuni studi hanno evidenziato una riduzione dell'ampiezza della Cue-P300 in risposta a stimoli appetitivi (ricompensa monetaria) in individui con depressione clinica (e.g., Thompson et al., 2023). Tuttavia, la maggior parte degli studi si è concentrata su popolazioni cliniche e adulte, mentre esplorare questi meccanismi in soggetti giovani a rischio di depressione potrebbe essere utile nel contesto dell'identificazione precoce del rischio.

Date queste premesse, il presente studio si propone di indagare i processi di anticipazione e di elaborazione emozionale, attraverso l'analisi dei potenziali evento-relati Cue-P300, SPN e P300/LPP, come potenziali correlati di vulnerabilità alla depressione, in un campione di giovani adulti con familiarità per la depressione, essendo questa una condizione di vulnerabilità per questo disturbo (Weissman et al., 2016). In particolare, il segnale elettroencefalografico (EEG) è stato registrato durante un compito S1-S2 di immagini emotigene (piacevoli, neutre, spiacevoli), tratte dal *database International Affective Pictures System* (IAPS; Lang et al., 2008). In linea con gli assunti del modello ECI (Rottenberg et al., 2005), si è ipotizzato che i soggetti con familiarità per depressione manifestino una ridotta anticipazione ed elaborazione emozionale degli stimoli emozionali, sia piacevoli che spiacevoli, rispetto ai soggetti senza familiarità per la depressione.

3.2 Materiali e Metodo

3.2.1 Partecipanti

Un totale di 37 studenti (27 F, età media = $22,97 \pm 2,94$, range 19-35 anni) universitari italiani, la maggior parte provenienti dall'Università degli Studi di Padova, hanno preso parte come volontari al progetto di ricerca. Questo studio fa parte di un progetto di ricerca più ampio volto a esaminare i fattori psicofisiologici legati al rischio di depressione negli studenti universitari ($n = 54$). Al fine di identificare i partecipanti con e senza familiarità per depressione, è stata somministrata la versione italiana del *Family History Screen* (FHS, Weissman et al., 2000), che consente di valutare la presenza di depressione nei familiari di primo grado (genitori, fratelli, figli) e di escludere la familiarità per altri disturbi psicotologici. I partecipanti con almeno un familiare di primo grado con depressione e senza familiarità per altri disturbi psicotologici sono stati assegnati al gruppo sperimentale con familiarità per la depressione ($n = 22$, 18 F). Di questi, 8 soggetti manifestavano anche sintomi depressivi subclinici, ovvero hanno ottenuto un punteggio superiore a 12 nel *Beck Depression Inventory II* (BDI-II; Beck et al., 1996; Ghisi et al., 2006). Questi ultimi sono stati comunque inclusi nel campione con familiarità, considerando che i sintomi depressivi sono spesso presenti negli adulti con familiarità per questo disturbo¹ (Gronemann et al., 2023). I partecipanti che hanno ottenuto un punteggio uguale o inferiore a 12 al BDI-II e senza familiarità per alcun disturbo psicotologico sono stati inclusi nel gruppo di controllo ($n = 15$, 9 F). Tutti i partecipanti reclutati non presentavano disturbi neurologici (e.g., epilessia, traumi

¹ I punteggi ottenuti alla BDI-II sono stati inseriti come covariata in tutti i modelli statistici utilizzati in questo studio.

cranici) o di altra natura medica e non assumevano psicofarmaci. La procedura sperimentale, in linea con i principi etici della Dichiarazione di Helsinki, è stata approvata dal Comitato Etico della Ricerca Psicologica, Area 17, Università degli studi di Padova (prot. 220-c). I partecipanti alla ricerca non hanno ricevuto alcun compenso monetario o altre tipologie di retribuzione (e.g., crediti accademici). Le caratteristiche demografiche del campione sono riportate nella Tabella 3.1.

| | Senza familiarità (n = 15) | Con familiarità (n = 22) | p-value |
|--------------------|---|---|----------------|
| Età (anni) | M = 22,91 (± 3.13) | M = 23,07 (± 2,84) | ,08 |
| Sesso (% F) | 82 % | 60% | ,13 |
| BDI-II | M = 4,87 (± 3,02) | M = 11,55 (± 9,49) | ,02 |

Tabella 3.1. variabili demografiche e punteggi BDI-II per gruppo. Per il calcolo del *p*-value relativo all'età e al BDI è stato utilizzato il test *t-Student*; per quello relativo al sesso è stato utilizzato il test del *chi-quadrato*. Gli effetti significativi sono evidenziati in grassetto.

3.2.2 Misure psicologiche e compito sperimentale

Misure psicologiche

Gli strumenti utilizzati durante la raccolta dati sono: il questionario *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II; Beck et al., 1996; Ghisi et al., 2006), l'intervista clinica *Structured Clinical Interview for DSM-5* (SCID-5-CV; First et al., 2016) e l'intervista *Family History Screen* (FHS, Weissman, 2000).

Il BDI-II è un questionario self-report, contenente 21 item, che consente di valutare la presenza e la gravità dei sintomi depressivi. La risposta agli item avviene

attraverso una scala Likert a quattro punti (0-3). Il punteggio totale varia da 0 a 63 punti (Beck et al., 1996). Nella versione italiana, il punteggio *cut-off* per la presenza di sintomi depressivi subclinici è pari a 12 (Ghisi et al., 2006).

Il *Family History Screen* (FHS) (Weissman et al., 2000) è volto a valutare la presenza di disturbi mentali nei familiari di primo grado. Si compone di 17 item, che, nello specifico, esplorano la presenza, attuale o passata, di depressione maggiore, disturbi d'ansia, disturbo bipolare, ideazione suicidaria, e disturbo da uso di sostanze. Gli individui che fornivano almeno una risposta positiva all'item 7 ("*Qualcuno dei familiari indicati si è mai sentito triste o depresso per la maggior parte della giornata per almeno due settimane?*") o all'item 8 ("*Qualcuno dei familiari indicati ha mai avuto periodi in cui si è sentito stanco, con meno energie e meno interessato alle attività abituali per almeno due settimane?*") del FHS, per almeno un familiare di primo grado, sono stati inclusi nel gruppo con familiarità (e.g., Bistricky et al., 2015; Watters et al., 2019).

Il Modulo A della SCID-5-CV (First et al., 2016) è stato somministrato da uno Psicologo qualificato per indagare la presenza di disturbi dell'umore o di depressione subclinica

Paradigma sperimentale

I potenziali evento-relati sono stati registrati durante un compito di visione passiva di immagini a contenuto emozionale, secondo il paradigma S1-S2 (Figura 3.1), tramite elettroencefalogramma (EEG). Il compito consisteva in un singolo blocco di 72 prove, somministrate tramite l'utilizzo di E-Prime (*Psychology Software Tools*). Ogni prova iniziava con una baseline di 500 ms (un punto di fissazione bianco su schermo grigio), seguita da un segnale (*cue*, S1) della durata di 1500 ms che indicava il contenuto emotivo

(un cerchio con all'interno un segno + per piacevole, un segno - per spiacevole e un cerchio pieno per neutro) dell'immagine successiva (S2), presentata dopo un intervallo inter-stimolo (ISI) di 4500 ms e visibile per 2000 ms. L'immagine S2 era seguita da un intervallo variabile (ITI) di 3000-4000 ms, durante il quale era presente un punto di fissazione bianco (identico alla baseline). Ai partecipanti era richiesto di osservare la *cue* (S1) e l'immagine S2 e non era richiesta alcuna risposta motoria. Gli stimoli S2 comprendevano 72 immagini emozionali (600 x 800 pixel) a colori, tratte dal *database* IAPS (Lang et al., 2008). Queste sono state suddivise in base alla valenza affettiva (piacevole, neutra, spiacevole) e al livello di *arousal* (bassa attivazione, alta attivazione). Le 72 immagini sono state ripartite in tre categorie differenti: 24 piacevoli ad alto *arousal*, 24 neutre a basso *arousal* e 24 spiacevoli ad alto *arousal*. Le immagini piacevoli includevano stimoli ad alto *arousal*, come scene erotiche esplicite e sport estremi. Gli stimoli spiacevoli includevano immagini dal contenuto altamente attivante e minaccioso, come aggressioni armate e animali in posizione di attacco. Infine, le immagini di valenza neutra e a basso *arousal* raffiguravano persone in atteggiamenti neutri, paesaggi urbani e oggetti di uso domestico e quotidiano. Le immagini piacevoli e spiacevoli sono state selezionate in modo tale da essere comparabili sulla base dei valori normativi di *arousal* [spiacevoli, media (M) = $6,50 \pm 0,50$; piacevoli, media (M) = $6,50 \pm 0,40$; $p = 0,92$], che erano significativamente più alti di quelli delle immagini neutre [neutre, media (M) = $2,90 \pm 0,70$; $p < 0,001$). Le immagini erano presentate su un computer con desktop di 16 pollici, posizionato a circa 1 metro di distanza dal partecipante. Al termine del compito venivano presentate 36 immagini (12 per ogni categoria emozionale) e veniva chiesto ai partecipanti di valutarle tramite il *Self-Assessment Manikin* (SAM; Bradley & Lang, 1994) in merito alle dimensioni della valenza emozionale e dell'*arousal* (Figura 3.2).

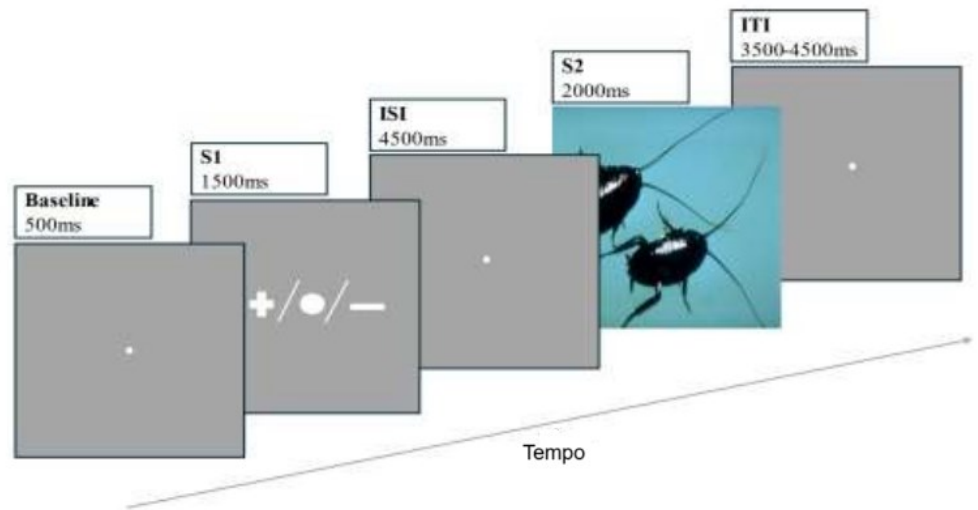


Figura 3.1. Raffigurazione del paradigma S1-S2 utilizzato nello studio.

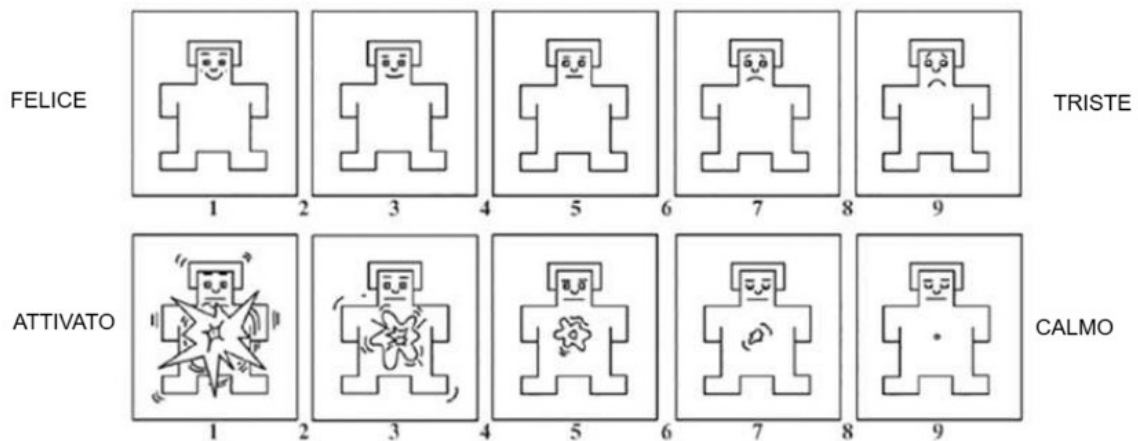


Figura 3.2. La figura mostra le due dimensioni valutate dal *Self-Assessment Manikin* (SAM): il livello di piacevolezza/spiacevolezza (la valenza) delle immagini presentate (pannello superiore) e il grado di *arousal* (pannello inferiore).

3.2.3 Procedura sperimentale

Prima della sessione sperimentale, ai soggetti veniva chiesto di evitare il consumo di alcol, caffeina o sostanze stupefacenti nelle ore precedenti allo studio. All'arrivo in

laboratorio, ogni partecipante leggeva e firmava il consenso informato. Ricevuto il consenso, sono state somministrate la FSH e la SCID-5-CV. Terminata questa fase, i soggetti venivano fatti accomodare su una comoda poltrona, posta davanti allo schermo di un computer, adibito al compito sperimentale, all'interno di una stanza acusticamente ed elettricamente isolata. Seguiva la procedura di montaggio dei sensori per la rilevazione dell'EOG e della cuffia a 32 canali per la registrazione EEG. Terminata la fase di montaggio, ai partecipanti veniva chiesto di trovare una posizione quanto più comoda e rilassata, evitando di incrociare gambe e braccia, in modo tale da ridurre il più possibile gli artefatti muscolari in fase di registrazione. A questo punto, lo sperimentatore, dopo aver attenuato la luce, usciva dalla stanza. Con lo scopo di verificare la qualità del segnale, è stata effettuata una registrazione di 3 minuti a riposo, durante i quali il partecipante doveva osservare un punto di fissazione mostrato sullo schermo. Successivamente, lo sperimentatore rientrava nella stanza e forniva le istruzioni per lo svolgimento del compito S1-S2, che richiedeva di guardare delle immagini per tutta la durata in cui rimanevano sullo schermo. Prima dell'inizio del compito, il partecipante osservava tre trial di prova, che includevano tre immagini, appartenenti alle diverse categorie emozionali (una piacevole, una neutra e una spiacevole), in modo tale da permettere la familiarizzazione con il paradigma sperimentale. Al termine di questa fase di prova, il soggetto poteva cominciare il compito, premendo una barra spaziatrice sulla tastiera. L'intera procedura sperimentale durava approssimativamente 90 minuti. Al termine del compito, veniva chiesto al soggetto di valutare 36 delle immagini mostrate in precedenza, attraverso le scale del SAM.

3.2.4 Registrazione e riduzione dei dati EEG

Registrazione EEG. L'elettroencefalogramma (EEG) è stato registrato attraverso una cuffia elastica (Waveguard, ANT Neuro, Enschede, Paesi Bassi) con 32 elettrodi (Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FC5, FC1, FC2, FC6, C3, Cz, C4, CP5, CP1, CPz, CP2, CP6, T7, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, Poz, O1, Oz, O2, e M1-M2 [mastoidi]), rivestiti da cloruro di argento (Ag/AgCl) e disposti secondo il Sistema Internazionale 10-20 (Jasper, 1958). È stata adottata una derivazione monopolare e l'elettrodo CPz è stato utilizzato come riferimento *online*. Il livello di impedenza di ogni elettrodo è stato mantenuto al di sotto di 10 k Ω . Per consentire, in fase di *preprocessing*, la rimozione degli artefatti provocati dai movimenti oculari orizzontali e dagli ammiccamenti spontanei (*blink*) dei partecipanti dal segnale EEG, è stato registrato anche l'elettrooculogramma (EOG), in derivazione bipolare. Sono stati posizionati, quindi, due coppie di elettrodi, in Ag/AgCl sopra e sotto l'occhio destro e nella parte esterna delle commisure palpebrali di entrambi gli occhi. Il segnale EEG è stato campionato a 1000 Hz in DC e con un filtro passa-basso di 30 Hz.

Riduzione dei dati EEG. Il segnale EEG è stato successivamente ridotto a 500 Hz e i mastoidi sono stati impostati come referenza *offline* attraverso EEGLAB (Tadel et al., 2011). Ulteriori analisi sono state effettuate utilizzando il software Brainstorm (Tadel et al., 2011). È stato applicato un filtro passa-banda da 0,01 a 30 Hz e i dati sono stati corretti per gli artefatti oculari utilizzando l'analisi delle componenti indipendenti (*Independent Component Analysis* – ICA). A questo punto, il segnale EEG continuo è stato suddiviso in epoche di 8250 millisecondi (da 250 ms prima di S1 fino a 2000 ms dopo l'inizio di S2, ovvero da -250 a 8000 ms) e corretto rispetto alla baseline, da -250 a

-50 ms prima di S1. è stata impiegata una procedura semi-automatica per rilevare ed eliminare le epoche contenenti artefatti utilizzando un criterio di differenza di voltaggio di 200 μ V. Successivamente è stata condotta un'ispezione visiva dei dati per rilevare ed eliminare eventuali epoche con artefatti rimanenti. Tramite il controllo visivo dei *grand average* è stato confermato che la Cue-P300 e il complesso P300/LPP fossero presenti e maggiormente rappresentati nei siti parietali, coerentemente con ricerche precedenti (Dell'Acqua et al., 2022; Novak & Foti, 2015; Poli et al., 2007). Pertanto, la Cue-P300 e il complesso P300/LPP sono stati calcolati estraendo le ampiezze medie degli elettrodi P3, Pz e P4, rispettivamente da 200 a 400 ms post-S1 per la Cue-P300 e da 500 a 1000 ms post-S2 per il complesso P300/LPP (Figura 3.3). Per l'SPN è stata estratta l'ampiezza media nei 200 ms precedenti l'immagine S2. Tuttavia, dall'ispezione visiva dei *grand averages* (Figura 3.4) e da un'analisi statistica preliminare, l'ampiezza dell'SPN non è risultata maggiore per gli stimoli emozionali rispetto a quelli neutri. Di conseguenza, l'SPN non è stato preso in considerazione nelle analisi statistiche di questo lavoro.

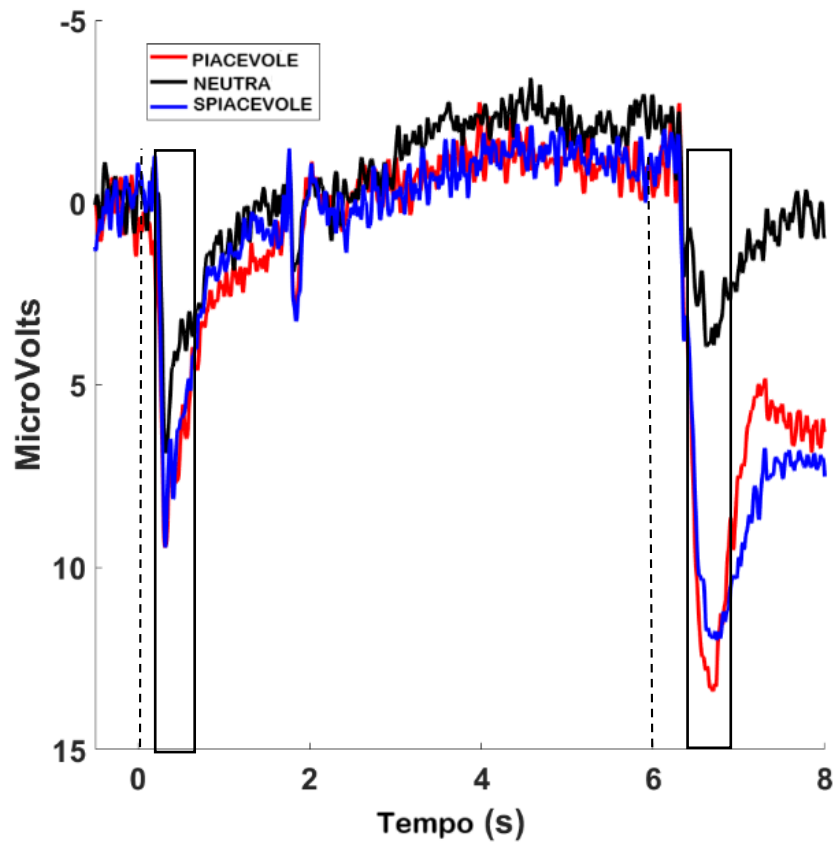


Figura 3.3 *Grand average* degli ERP durante il compito S1-S2 negli elettrodi parietali (P3, PZ, P4). La somministrazione del *cue* (S1) era a 0 s; la somministrazione dell'immagine (S2) era a 6 s. La Cue-P300 è stata valutata come l'ampiezza del picco massimo nella finestra temporale di 0,2 – 0,4 s. Il complesso P300/LPP è stato valutato come l'ampiezza del picco massimo nella finestra temporale 6,5 – 7 s.

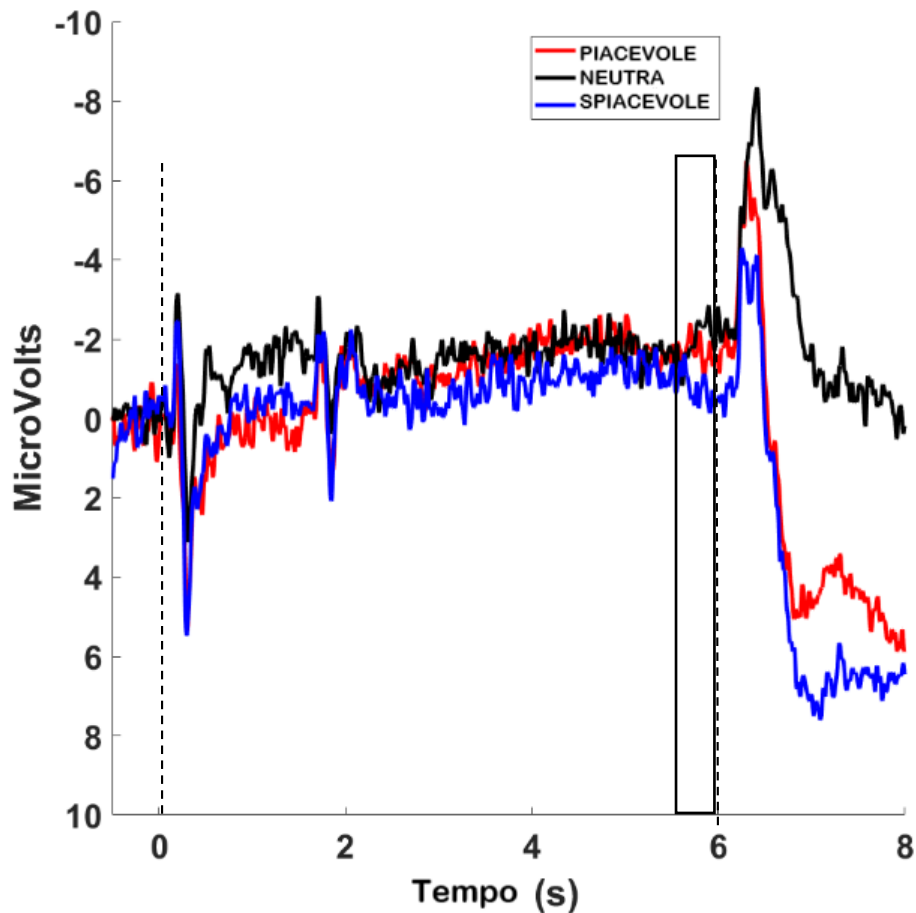


Figura 3.4 Grand average degli ERP durante il compito S1-S2 negli elettrodi frontali (F3, FZ, F4). La somministrazione del *cue* (S1) era a 0 s; la somministrazione dell'immagine (S2) era a 6 s. L'SPN è stata valutata come la media dell'ampiezza nella finestra temporale 5,8 - 6 s.

3.2.5 Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state condotte con il software Rstudio (Rcore team, 2023). Il *cut-off* per la significatività statistica è stato impostato ad un *p*-value di 0,05. Per analizzare l'effetto della Categoria Emozionale, il Gruppo (con e senza familiarità) e la loro interazione, sui punteggi del SAM di Valenza e Arousal, sono stati utilizzati due modelli lineari a effetti misti (*Linear Mixed-Effect Models*, LMMs; Bates et al., 2014), calcolati utilizzando il pacchetto Ime4 (Bates, 2010; Bates et al., 2014). I modelli avevano

come variabile dipendente il punteggio al SAM di valenza o *arousal*. Entrambi i modelli hanno incluso il Soggetto come fattore random, mentre la Categoria (piacevole, neutra, spiacevole), il Gruppo, e la loro interazione, come predittori fissi e i punteggi al BDI-II come covariata. I modelli sono illustrati come segue:

Modello ← *lmer*(SAM Valenza o Arousal ~ Categoria × Gruppo + BDI-II + (1|Soggetto)).

Al fine di testare l'ipotesi principale, per ogni ERP (Cue-P300, P300/LPP), le analisi hanno previsto l'utilizzo di due modelli lineari a effetti misti (Bates, 2010; Bates et al., 2014), con l'ampiezza dell'ERP come variabile dipendente, il Soggetto come fattore random e come predittori fissi il Gruppo (con e senza familiarità), la Categoria (piacevole, neutra, spiacevole) e la loro interazione. Inoltre, i punteggi al BDI-II sono stati inseriti come covariata. I modelli sono illustrati come segue:

Modello ← *lmer*(ERP ~ Categoria × Gruppo + BDI-II + (1|Soggetto)).

Per ciascun parametro incluso nei modelli, sono stati riportati il coefficiente stimato (*b*), l'Errore Standard (SE), i valori di *t*, i *p*-value ottenuti tramite l'approssimazione di *Satterthwaite* (implementata nella libreria *ImerTest*) e gli intervalli di confidenza. Gli effetti significativi categorici sono stati esaminati con il test post-hoc di *Turkey* (pacchetto *emmeans*, Russel et al., 2024).

3.3 Risultati

Valutazione soggettiva delle dimensioni di valenza e *arousal*. I risultati dei modelli che hanno esaminato l'effetto della Categoria, del Gruppo e della loro interazione sui valori soggettivi delle dimensioni di valenza e *arousal* sono illustrati nella Tabella

3.2. Per quanto riguarda la dimensione della valenza, è stato riscontrato un effetto significativo della Categoria. In entrambi i gruppi le immagini piacevoli hanno elicitato maggiore piacevolezza, mentre le immagini spiacevoli hanno elicitato maggiore spiacevolezza rispetto alle neutre, a cui sono stati assegnati punteggi intermedi (piacevoli vs. spiacevoli, $p < 0,001$; piacevoli vs. neutre $p < 0,001$; neutre vs. spiacevoli $p < 0,001$). Non è stato invece riscontrato un effetto principale significativo per la variabile Gruppo e per l'interazione Gruppo \times Categoria. Per quanto riguarda la dimensione dell'*arousal*, le analisi hanno evidenziato un effetto principale Categoria significativo. Le immagini spiacevoli elicitarono una maggiore attivazione rispetto alle immagini piacevoli e neutre, le quali, a loro volta, elicitarono una minore attivazione rispetto alle immagini piacevoli (spiacevoli vs. piacevoli, $p = 0,02$; piacevoli vs. neutre, $p < 0,001$; spiacevoli vs. neutre, $p < 0,001$). Non è stato invece riscontrato un effetto principale significativo per la variabile Gruppo e per l'interazione Gruppo \times Categoria.

| Predittori | <i>b</i> | Errore Standard (SE) | <i>t</i> | <i>p</i> |
|----------------------------|---------------|-------------------------|---------------|--------------------|
| Modello 1 (Valenza) | | | | |
| Categoria | 197,85 | 98,92 | 114,39 | < 0,0001 |
| Gruppo | 0,03 | 0,03 | 0,04 | 0,844 |
| BDI | 0,28 | 0,28 | 0,33 | 0,573 |
| Categoria x Gruppo | 0,55 | 0,27 | 0,32 | 0,731 |
| Modello 2 (Arousal) | | | | |
| Categoria | 153,47 | 76,73 | 92,59 | < 0,0001 |
| Gruppo | 1,78 | 1,78 | 2,15 | 0,158 |

| | | | | |
|--------------------|------|------|------|-------|
| BDI | 0,14 | 0,14 | 0,18 | 0,680 |
| Categoria x Gruppo | 2,33 | 1,16 | 1,40 | 0,257 |

Tabella 3.2 Parametri stimati del modello lineare ad effetti misti per la predizione di Valenza (modello 1) e Arousal (modello 2) dalla Categoria Emozionale, il Gruppo (con e senza familiarità) e dalla loro interazione. Gli effetti significativi sono evidenziati in grassetto.

L'elaborazione emozionale (ERPs) nella familiarità per depressione. I risultati dei modelli condotti per esaminare l'effetto della Categoria (piacevole, neutra, spiacevole), del Gruppo (con e senza familiarità) e della loro interazione sulla Cue-P300 e la P300/LPP sono illustrati nella Tabella 3.3.

Per quanto riguarda il modello della Cue-P300, è emerso un effetto principale della Categoria. I confronti post-hoc hanno rivelato un'ampiezza significativamente maggiore della Cue-P300 per i trial piacevoli e spiacevoli rispetto a quelli neutri (piacevoli vs. neutri, $p_{\text{Tukey}} < 0,001$; spiacevoli vs. neutri, $p_{\text{Tukey}} < 0,001$), con un'ampiezza superiore nei trial piacevoli rispetto a quelli spiacevoli ($p_{\text{Tukey}} = 0,03$). Inoltre, è emerso un effetto principale del Gruppo, dove il gruppo con familiarità ha mostrato una ridotta ampiezza della Cue-P300 in tutti i trial, a prescindere dalla Categoria emozionale.

Per quanto riguarda il modello della P300/LPP, è emerso un effetto principale della Categoria. I confronti post-hoc hanno rivelato un'ampiezza significativamente maggiore della P300/LPP per i trial piacevoli e spiacevoli rispetto a quelli neutri (piacevoli vs. neutri, $p_{\text{Tukey}} < 0,001$; spiacevoli vs. neutri, $p_{\text{Tukey}} < 0,001$), mentre non vi erano differenze tra le due categorie emozionali ($p_{\text{Tukey}} = 0,15$). Inoltre, in questo modello, è emerso un effetto significativo dell'interazione Gruppo \times Categoria. I confronti post-hoc hanno rivelato una differenza tra i due gruppi nell'ampiezza della P300/LPP per le

immagini piacevoli ($p_{\text{Tukey}} = 0,01$, Figura 3.5), mentre non vi erano differenze nelle altre due Categorie di immagini (p_{Tukey} per le neutre = 0,11; p_{Tukey} per le spiacevoli = 0,83).

| Predittori | <i>b</i> | Errore Standard (SE) | <i>t</i> | <i>p</i> |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|---------------|--------------------|
| Modello 1 (Cue-P300) | | | | |
| Categoria | 653,54 | 326,77 | 51,11 | < 0,0001 |
| Gruppo | 42,04 | 42,04 | 6,58 | 0,015 |
| BDI | 5,89 | 5,89 | 0,92 | 0,344 |
| Categoria x Gruppo | 4,33 | 2,16 | 0,34 | 0,713 |
| Modello 2 (P300/LPP) | | | | |
| Categoria | 9865,20 | 4932,60 | 144,35 | < 0,0001 |
| Gruppo | 70,40 | 70,40 | 2,06 | 0,160 |
| BDI | 49,80 | 49,80 | 1,46 | 0,236 |
| Categoria x Gruppo | 708,00 | 354,00 | 10,36 | < 0,0001 |

Tabella 3.3 Parametri stimati del modello lineare ad effetti misti per la predizione dell'ampiezza della Cue-P300 (modello 1) e della P300/LPP (modello 2) dalla Categoria Emozionale, il Gruppo (con e senza familiarità) e dalla loro interazione. Gli effetti significativi sono evidenziati in grassetto.

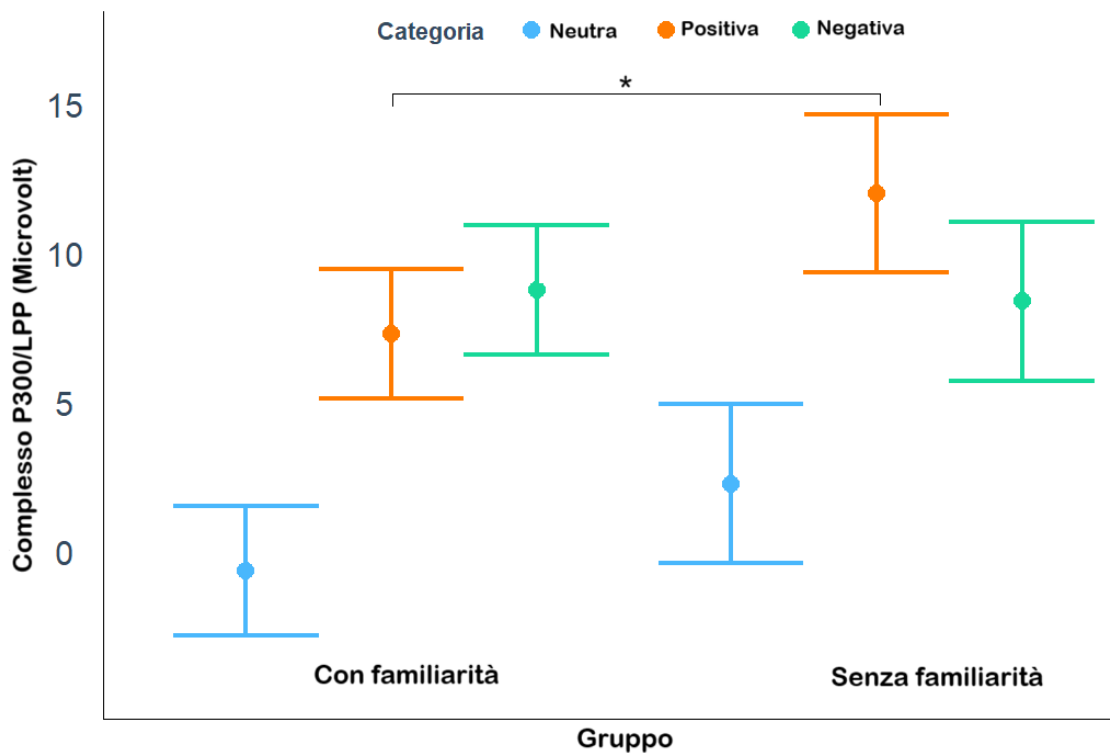


Figura 3.5 Ampiezza del complesso P300/LPP nel gruppo con familiarità e senza familiarità per la depressione, in relazione alla valenza (piacevole, neutra, spiacevole). Si nota come, nel gruppo di individui con familiarità per depressione, l'ampiezza della P300/LPP per le immagini piacevoli sia significativamente ridotta rispetto al gruppo senza familiarità.

3.4 Discussione

La depressione, considerata una delle principali cause di disabilità al mondo, impatta negativamente sul funzionamento di vita di chi ne è affetto, configurandosi come un disturbo mentale invalidante e debilitante. Date queste premesse, risulta di fondamentale importanza ricercare le variabili coinvolte nello sviluppo, nel decorso e nel mantenimento della sintomatologia depressiva, in virtù di promuovere interventi precoci o di prevenzione per gli individui a rischio di svilupparla. Un potenziale meccanismo di vulnerabilità potrebbe risiedere nel modo in cui gli individui elaborano gli stimoli affettivi. Come descritto precedentemente, infatti, le persone con depressione o a rischio

di svilupparla sembrano essere caratterizzate da una ridotta elaborazione degli stimoli piacevoli (e.g., Klawohn et al., 2020; Messerotti Benvenuti et al., 2019; Messerotti Benvenuti et al., 2017) e spiacevoli (e.g., Allen et al., 1999; Deldin et al., 2001), in linea con gli assunti espressi dal modello ECI (Rottenberg et al., 2005), che prevede una ridotta risposta ed elaborazione di tutti gli stimoli emozionali (piacevoli e spiacevoli), a livello soggettivo, comportamentale e fisiologico (Bylsma, 2021). Questa caratteristica è stata riscontrata anche in alcuni individui a rischio di depressione, suggerendo che una ridotta elaborazione degli stimoli emotigeni possa rappresentare un importante indicatore precoce di vulnerabilità per lo sviluppo di questo disturbo (e.g., Dell'Acqua et al., 2023; Klawohn et al., 2021).

Considerati questi presupposti, l'obiettivo di questa ricerca era di indagare i processi di anticipazione e di elaborazione emozionale, attraverso l'analisi dei potenziali evento-relati Cue-P300, SPN e P300/LPP, come potenziali correlati di vulnerabilità alla depressione, in un campione di giovani adulti con familiarità per la depressione, noto fattore di rischio (Horwath et al., 1992; Michelini et al., 2021), e in un gruppo di giovani adulti senza familiarità per questo disturbo. Per farlo, i soggetti sperimentali sono stati sottoposti ad un EEG, durante un compito S1-S2 di immagini emozionali (piacevoli, neutre, spiacevoli).

In linea con gli assunti del modello ECI (Rottenberg et al., 2005), è stato ipotizzato che i soggetti con familiarità per la depressione manifestino una ridotta anticipazione ed elaborazione degli stimoli emozionali, sia piacevoli che spiacevoli, rispetto ai soggetti senza familiarità per questo disturbo.

Il processo di anticipazione emozionale è stato indagato attraverso l'analisi dei potenziali evento-relati Cue-P300 e SPN.

I *grand averages* degli ERPs hanno evidenziato che, in entrambi i campioni, la Cue-P300 e il complesso P300/LPP manifestavano un'ampiezza maggiore in risposta alle immagini emozionali (piacevoli, spiacevoli), rispetto a quelle neutre, in linea con le evidenze di precedenti studi (e.g., Hajcak et al., 2014; Lin et al., 2015), corroborando la caratteristica di sensibilità di questi ERPs nel processo di elaborazione emozionale.

Tuttavia, dai risultati, è emerso che il gruppo con familiarità per la depressione, rispetto al gruppo di controllo, manifestava una ridotta ampiezza della Cue-P300 in tutti i trial, indipendentemente dalla valenza (piacevole, neutra, spiacevole). Questo risultato suggerisce che la familiarità per la depressione possa comportare una ridotta allocazione di risorse attentive verso stimoli emozionali precedentemente anticipati, in linea con i risultati di studi precedenti, che hanno riscontrato una ridotta ampiezza della Cue-P300 in individui con depressione clinica (Sherdell, Waugh & Gotlib, 2012; White et al., 2021; Moretta et al., 2021; Thompson et al., 2023).

In contrasto con la letteratura precedente (Poli et al., 2007), per l'SPN non è stato riscontrato il pattern atteso di ampiezza maggiore nell'anticipazione di immagini emozionali, rispetto a quelle neutre, nel campione. Questo potrebbe dipendere dal paradigma sperimentale utilizzato, il quale potrebbe non attivare sufficientemente i meccanismi anticipatori verso uno stimolo emozionale atteso, oppure dagli stimoli utilizzati, non abbastanza salienti per i partecipanti. Un altro aspetto importante da tenere in considerazione è che, nel presente studio, è stato utilizzato un paradigma sperimentale S1-S2 in cui vi era sempre una congruenza tra la valenza di S1 e la valenza di S2. In questo modo, dunque, i partecipanti erano capaci di prevedere la natura dello stimolo atteso con un certo livello di certezza. Una manipolazione della congruenza tra S1 e S2, capace di ridurre il livello di prevedibilità dello stimolo atteso (e.g., Del Popolo Cristaldi

et al., 2021; Del Popolo Cristaldi et al., 2022), potrebbe incrementare *l'engagement* del partecipante nel processo di anticipazione emozionale, cui conseguirebbe una SPN maggiormente pronunciata.

Un altro obiettivo di questo studio era di indagare il processo di elaborazione emozionale. Per farlo, è stato analizzato il complesso P300/LPP. Secondo le ipotesi di questo studio, ci si aspettava, nel gruppo con familiarità per la depressione, rispetto al gruppo di controllo, una ridotta ampiezza del complesso P300/LPP verso gli stimoli emozionali piacevoli e spiacevoli, in linea con gli assunti espressi dal modello ECI (Rottenberg et al., 2005). Parzialmente in linea con questa ipotesi, è stato riscontrato che gli individui con familiarità per la depressione presentavano una ridotta ampiezza del complesso P300/LPP in risposta alle immagini piacevoli. Questo risultato indicizzerebbe una ridotta attenzione motivata rivolta a stimoli positivi, presente anche negli individui con sintomi clinici (Moretta et al., 2021; Bylsma et al., 2008; Bradley, 2005; Proudfit, 2015) o subclinici (Moretta et al., 2021) di depressione. Inoltre, questo risultato supporta il modello dell'iporeattività alle emozioni positive (e.g., Klawohn et al., 2020; Messerotti Benvenuti et al., 2019; Messerotti Benvenuti et al., 2017; Mennella et al., 2015; Forbes & Dahl, 2012; Bylsma et al., 2008), che prevede una ridotta reattività ed elaborazione di stimoli positivi e gratificanti.

Contrariamente a quanto ci si aspettasse, tra i due campioni non sono emerse differenze significative nell'ampiezza del complesso P300/LPP in risposta agli stimoli spiacevoli. Questo risultato si contrappone al modello dell'ipereattività agli stimoli negativi (Cook et al., 1992; Sigmon et al., 1992), i cui presupposti prevedono un aumento di reattività emozionale verso gli stimoli spiacevoli, e, parzialmente, al modello ECI (Rottenberg et al., 2005), in quanto, nel campione di soggetti con familiarità, è stata

riscontrata una ridotta reattività emozionale solamente per gli stimoli piacevoli, ma non per quelli spiacevoli.

La ridotta ampiezza del complesso P300/LPP per gli stimoli piacevoli, ma non verso quelli spiacevoli, riscontrata negli individui con familiarità per la depressione, potrebbe rappresentare un correlato psicofisiologico di chi presenta vulnerabilità alla depressione, ma che non ha ancora sviluppato una sintomatologia clinica, che sarebbe caratterizzato da una ridotta attenzione motivata verso gli stimoli sia piacevoli che spiacevoli.

Da un punto di vista clinico, i risultati emersi dal presente studio possono avere implicazioni significative. L'identificazione dei fattori di vulnerabilità, infatti, consente di implementare misure di prevenzione primaria, prima che la depressione si manifesti clinicamente. Interventi preventivi possono includere programmi di psicoeducazione e di supporto psicologico, atti a rendere gli individui a rischio maggiormente consapevoli circa le manifestazioni prodromiche di questo disturbo, consentendo agli operatori di salute mentale di intervenire il prima e quanto più efficacemente possibile. Attualmente, un approccio valido e piuttosto efficace nel trattamento dei sintomi depressivi, a qualsiasi livello di intensità, è la Terapia Cognitivo-Comportamentale (Hofmann et al., 2012). A fronte di una ridotta reattività emozionale verso gli stimoli piacevoli, sono stati proposti una serie di interventi, come la *Behavioral Activation* (BA), ovvero una strategia di attivazione comportamentale che favorisce la motivazione delle persone a coinvolgersi in attività e situazioni piacevoli, incrementando le interazioni positive con il proprio contesto di vita, il senso di padronanza e competenza (Jacobson et al., 2001). In aggiunta alla componente comportamentale, i protocolli di prevenzione dovrebbero considerare la componente cognitiva, in modo tale da intervenire precocemente e in ottica preventiva

sulle distorsioni cognitive che influenzano il modo in cui le informazioni in ingresso vengono processate ed elaborate (Jonassen, 2019), le quali, a loro volta, non fanno altro che sostenere schemi di pensiero negativi sul sé, sul mondo e sul futuro, alimentando la possibilità che si sviluppi e si rinforzi la sintomatologia depressiva.

Infine, in questo studio sono presenti alcune limitazioni. Per prima cosa, il campione di partecipanti era relativamente di piccole dimensioni, composto da studenti universitari, dello stesso background culturale ed etnia, elemento che può limitare la generalizzazione dei risultati alla popolazione generale. In aggiunta, il numero di femmine era nettamente superiore rispetto a quello dei maschi. Infine, per quanto riguarda le prospettive future, sarebbero necessarie ricerche longitudinali per verificare se, effettivamente, i risultati ottenuti rappresentino un correlato di vulnerabilità negli individui con familiarità per la depressione.

In conclusione, nonostante i limiti evidenziati, i risultati ottenuti nel presente studio suggeriscono che la familiarità per la depressione possa essere caratterizzata da un ridotto *engagement* affettivo ed elaborazione, piuttosto che da una ridotta anticipazione, degli stimoli piacevoli.

Questi risultati hanno fornito un utile contributo nell'identificazione dei possibili correlati di vulnerabilità alla depressione, con lo scopo di sviluppare programmi di prevenzione e di intervento precoce volti, da un lato, a promuovere la conoscenza e la consapevolezza degli individui in merito ai sintomi prodromici di questo disturbo e, dall'altro, ad agire precocemente sui potenziali fattori di rischio, attraverso strategie terapeutiche cognitive e comportamentali, in modo tale da arginare e rallentare il più possibile lo sviluppo dei sintomi depressivi.

BIBLIOGRAFIA

- 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., & Brennan, C. (1999). Affective startle modulation in clinical depression: Preliminary findings. *Biological psychiatry*, 46(4), 542-550.
- Amrhein, C., Pauli, P., Dengler, W., & Wiedemann, G. (2005). Covariation bias and its physiological correlates in panic disorder patients. *Journal of Anxiety Disorders*, 19(2), 177-191.
- Association, A. P. (2000). *Diagnostic Criteria from DSM-IV-TR*. American Psychiatric Publishing.
- Baddeley, A. D., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2009). La memoria. Il Mulino.
- Bates, D. (2014). Fitting linear mixed-effects models using lme4. *arXiv preprint arXiv:1406.5823*.
- Bates, D. M. (2010). lme4: Mixed-effects modeling with R.
- Beck, A. T. Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects. (Harper & Row, New York, 1967)
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck depression inventory–II. *Psychological assessment*.
- Benau, M., Hill, K., Atchley, R. A., O’Hare, A. J., Gibson, L. J., Hajcak, G., Ilardi, S. S., & Foti, D. (2019). Increased neural sensitivity to self-relevant stimuli in major depressive disorder. *Psychophysiology*, 56(7), 1–18.
- Bench, C. J., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1995). Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychological medicine*, 25(2), 247-261.

- Benvenuti, S. M., Buodo, G., & Palomba, D. (2017). Appetitive and aversive motivation in dysphoria: a time-domain and time-frequency study of response inhibition. *Biological psychology, 125*, 12-27.
- Berlanga, C., Heinze, G., Torres, M., Apiquián, R., & Caballero, A. (1999). Personality and clinical predictors of recurrence of depression. *Psychiatric Services, 50*(3), 376-380.
- Bijsterbosch, J. D., Ansari, T. L., Smith, S., Gauld, O., Zika, O., Boessenkool, S., ... & Bishop, S. J. (2018). Stratification of MDD and GAD patients by resting state brain connectivity predicts cognitive bias. *NeuroImage: Clinical, 19*, 425-433.
- Bistricky, S. L., Ingram, R. E., Siegle, G. J., & Short, M. (2015). Parental depression risk and reduced physiological responses during a valence identification task. *Cognitive Therapy and Research, 39*, 318-331.
- Blier, P., & Abbott, F. V. (2001). Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 26*(1), 37.
- Böcker, K. B. E., Baas, J. M. P., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2001). Stimulus-preceding negativity induced by fear: a manifestation of affective anticipation. *International Journal of Psychophysiology, 43*(1), 77-90.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2007). Emotion and motivation. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 581–607). Cambridge University Press.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2000). Measuring emotion: Behavior, feeling, and physiology.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry, 25*(1), 49-59.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion, 1*(3), 276.

- Breslau, J., Gilman, S. E., Stein, B. D., Ruder, T., Gmelin, T., & Miller, E. (2017). Sex differences in recent first-onset depression in an epidemiological sample of adolescents. *Translational psychiatry*, 7(5), e1139-e1139.
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., De Girolamo, G., ... & Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*, 9, 1-16.
- Brown, G.W et Harris, T.O. (1989). Life events and measurement. In Brown, G.W, Harris, T.O. (a cura di), *Life Events and Illness* (pp. 3–45). London: The Guilford Press.
- Brudner, E. G., Denkova, E., Paczynski, M., & Jha, A. P. (2018). The role of expectations and habitual emotion regulation in emotional processing: An ERP investigation. *Emotion*, 18(2), 171.
- Burke T. J., Segrin C. (2014). Bonded or stuck? Effects of personal and constraint commitment on loneliness and stress. *Personality and Individual Differences*, 64, 101–106.
- Bylsma, L. M. (2021). Emotion context insensitivity in depression: Toward an integrated and contextualized approach. *Psychophysiology*, 58(2), e13715.
- 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.
- Caetano, S. C., Hatch, J. P., Brambilla, P., Sassi, R. B., Nicoletti, M., Mallinger, A. G., ... & Soares, J. C. (2004). Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 132(2), 141-147.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Miller, G. E., & Jaffe, A. S. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: A review of potential mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 897–902.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ... & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.

- Chesney, E., Goodwin, G. M., & Fazel, S. (2014). Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World psychiatry*, *13*(2), 153-160.
- Cook III, E. W., Davis, T. L., Hawk, L. W., Spence, E. L., & Gautier, C. H. (1992). Fearfulness and startle potentiation during aversive visual stimuli. *Psychophysiology*, *29*(6), 633-645.
- Cristaldi, F. D. P., Buodo, G., Duma, G. M., Sarlo, M., & Mento, G. (2022). Unbalanced functional connectivity at rest affects the ERP correlates of affective prediction in high intolerance of uncertainty individuals: A high density EEG investigation. *International Journal of Psychophysiology*, *178*, 22-33.
- Cunningham, C. E., & Boyle, M. H. (2002). Preschoolers at risk for attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder: Family, parenting, and behavioral correlates. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *30*, 555–569.
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological psychology*, *52*(2), 95-111.
- Damen, E. J., & Brunia, C. H. (1994). Is a stimulus conveying task-relevant information a sufficient condition to elicit a stimulus-preceding negativity? *Psychophysiology*, *31*(2), 129-139.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual review of psychology*, *53*(1), 545-574.
- Davidson, R. J. (1992). Prolegomenon to the structure of emotion: Gleanings from neuropsychology. *Cognition & Emotion*, *6*(3-4), 245-268.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., (2009). Representation and Regulation of Emotion in Depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression*. The Guildford Press
- Davidson, R. J. (1998). Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition & emotion*, *12*(3), 307-330.
- Deakin, J. W., & Graeff, F. G. (1991). 5-HT and mechanisms of defence. *Journal of psychopharmacology*, *5*(4), 305-315.

Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry*, 27, 101-111.

Del Popolo Cristaldi, F., Mento, G., Sarlo, M., & Buodo, G. (2021). Dealing with uncertainty: A high-density EEG investigation on how intolerance of uncertainty affects emotional predictions. *PloS one*, 16(7), e0254045.

Deldin, P. J., Keller, J., Gergen, J. A., & Miller, G. A. (2001). Cognitive bias and emotion in neuropsychological models of depression. *Cognition & Emotion*, 15(6), 787-802.

Dell'Acqua, C., Palomba, D., Patron, E., & Messerotti Benvenuti, S. (2023). Rethinking the risk for depression using the RDoC: A psychophysiological perspective. *Frontiers in Psychology*, 14, 1108275.

Dell'Acqua, C., Moretta, T., Dal Bò, E., Benvenuti, S. M., & Palomba, D. (2022). Emotional processing prospectively modulates the impact of anxiety on COVID-19 pandemic-related post-traumatic stress symptoms: an ERP study. *Journal of Affective Disorders*, 303, 245-254.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.

Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467-477.

Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current opinion in neurobiology*, 11(2), 240-249.

Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure and function*, 213, 93-118.

Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., & Raichle, M. E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *Journal of Neuroscience*, 12(9), 3628-3641.

- Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry*, 64(3), 327-337.
- Ekman, P. (1992). An argument for basic emotions. *Cognition & emotion*, 6(3-4), 169-200.
- Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J. H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J., ... & Silbersweig, D. A. (2006). Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1784-1790.
- Fabbro, F. (2016). *Le neuroscienze: dalla fisiologia alla clinica*.
- Fabiani, M., Gratton, G., & Federmeier, K. (2007). Event-Related Brain Potentials: Methods, Theory, and Applications. In J. Cacioppo, L. Tassinary, & G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 85-119). Cambridge: Cambridge University Press.
- Fanous, A. H., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2004). The prediction of thoughts of death or self-harm in a population-based sample of female twins. *Psychological Medicine*, 34(2), 301–312.
- Favaro, A., & Sambataro, F. (2021). *Manuale di psichiatria*.
- Fields, E. C., & Kuperberg, G. R. (2012). It's all about you: An ERP study of emotion and self-relevance in discourse. *NeuroImage*, 62(1), 562-574.
- First, M. B., Williams, J. B., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). *User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version*. American Psychiatric Publishing, Inc..
- Flores, A., Münte, T. F., & Doñamayor, N. (2015). Event-related EEG responses to anticipation and delivery of monetary and social reward. *Biological psychology*, 109, 10-19.
- Forbes, E. E., & Dahl, R. E. (2012). Research Review: altered reward function in adolescent depression: what, when and how? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(1), 3-15.
- Forbes, E. E. (2009). Where's the fun in that? Broadening the focus on reward function in depression. *Biological psychiatry*, 66(3), 199.

- Foti, D., Olvet, D. M., Klein, D. N., & Proudfoot Hajcak, G. (2010). Reduced electrocortical response to threatening faces in major depressive disorder. *Depression and Anxiety, 27*(9), 813–820.
- Foti, D., & Hajcak, G. (2009). Depression and reduced sensitivity to non-rewards versus rewards: Evidence from event-related potentials. *Biological psychology, 81*(1), 1-8.
- Freis, E. D. (1954). Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *New England Journal of Medicine, 251*(25), 1006-1008.
- Friedrich, M. J. (2017). Depression is the leading cause of disability around the world. *Jama, 317*(15), 1517-1517.
- Frijda, N. H. (1986). *The emotions: Studies in emotion and social interaction*. Paris: Mison de Sciences de l'Homme
- Frijda, N. H., Kuipers, P., & Ter Schure, E. (1989). Relations among emotion, appraisal, and emotional action readiness. *Journal of personality and social psychology, 57*(2), 212.
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetsche, T., Born, C., Jäger, M., Groll, C., ... & Möller, H. J. (2003). Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biological psychiatry, 53*(4), 338-344.
- Garber, J., & Robinson, N. S. (1997). Cognitive vulnerability in children at risk for depression. *Cognition & Emotion, 11*(5-6), 619-635.
- Ghisi, M., Sanavio, E., Sica, C., Flebus, G., & Montano, A. (2006). *Beck Depression Inventory-II. Manuale*.
- Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic medicine, 67*, S26-S28.
- Gilman, S. E., Kawachi, I., Fitzmaurice, G. M., & Buka, S. L. (2003). Socio-economic status, family disruption and residential stability in childhood: relation to onset, recurrence and remission of major depression. *Psychological medicine, 33*(8), 1341-1355.

Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, (2022). *The Lancet Psychiatry*, 9(2), 137-150, ISSN 2215-0366.

Goldstein, B. L., & Klein, D. N. (2014). A review of selected candidate endophenotypes for depression. *Clinical psychology review*, 34(5), 417-427.

Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Carvalho, A. F., Rihmer, Z., & Dome, P. (2015). The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Annals of general psychiatry*, 14, 1-7.

Goodman, S. H. (2007). Depression in mothers. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 3(1), 107-135.

Goodman, S. H., & Gotlib, I. H. (1999). Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychological review*, 106(3), 458.

Goodman, S. H. (2020). Intergenerational transmission of depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 16, 213–238

Gotlib, I. H., & Colich, N. L. (2014). Children of parents with depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 240–258). The Guilford Press.

Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annual review of clinical psychology*, 6, 285-312.

Gotlib, I. H., Hamilton, J. P., Cooney, R. E., Singh, M. K., Henry, M. L., & Joormann, J. (2010). Neural processing of reward and loss in girls at risk for major depression. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 380-387.

Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636– 645.

Gray, H. M., Ambady, N., Lowenthal, W. T., & Deldin, P. (2004). P300 as an index of attention to self-relevant stimuli. *Journal of experimental social psychology*, 40(2), 216-224

- Gronemann, F. H., Jacobsen, R. K., Wium-Andersen, M. K., Jørgensen, M. B., Osler, M., & Jørgensen, T. S. H. (2023). Association of familial aggregation of major depression with risk of major depression. *JAMA psychiatry*, *80*(4), 350-359.
- Gross, J. J., Thompson, R. A. (2007). Emotion regulation: Conceptual foundations. In J. J. Gross (Ed.), *Handbook of emotion regulation* (pp. 3-24). New York: Guilford Press.
- 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.
- Hajcak Proudfit, G. (2015). The reward positivity: from basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology* *52*, 4493459. doi: 10.1111/psyp.12370
- Hajcak, G., Dunning, J. P., & Foti, D. (2009). Motivated and controlled attention to emotion: time-course of the late positive potential. *Clinical neurophysiology*, *120*(3), 505-510.
- Hajcak Proudfit, G., Bress, J. N., Foti, D., Kujawa, A., & Klein, D. N. (2015). Depression and event-related potentials: Emotional disengagement and reward insensitivity. *Current Opinion in Psychology*, *4*, 110–113.
- Hajcak Proudfit, G., & Foti, D. (2020). Significance? & Significance! Empirical, methodological, and theoretical connections between the late positive potential and P300 as neural responses to stimulus significance: An integrative review. *Psychophysiology*, *57*(7), 1–15.
- Hajcak, G., & Olvet, D. M. (2008). The persistence of attention to emotion: brain potentials during and after picture presentation. *Emotion (Washington, D.C.)*, *8*(2), 250–255.
- Hajcak, G., & Foti, D. (2020). Significance?... Significance! Empirical, methodological, and theoretical connections between the late positive potential and P300 as neural responses to stimulus significance: An integrative review. *Psychophysiology*, *57*(7), e13570.

- Hamani, C., Mayberg, H., Stone, S., Laxton, A., Haber, S., & Lozano, A. M. (2011). The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biological psychiatry*, *69*(4), 301-308.
- Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2008). Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biological Psychiatry*, *63*(12), 1155–1162.
- Hammen, C. (2018). Risk factors for depression: an autobiographical review. *Annual Review of Clinical Psychology*, *14*, 1–28.
- Hankin, B. L., Young, J. F., Abela, J. R., Smolen, A., Jenness, J. L., Gulley, L. D., ... & Oppenheimer, C. W. (2015). Depression from childhood into late adolescence: Influence of gender, development, genetic susceptibility, and peer stress. *Journal of abnormal psychology*, *124*(4), 803.
- Harvey, P. O., Fossati, P., Pochon, J. B., Levy, R., LeBastard, G., Lehericy, S., ... & Dubois, B. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*, *26*(3), 860-869.
- Hastings, R. S., Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Arango, V., & Mann, J. J. (2004). Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*, *29*(5), 952-959.
- HAUTZINGER, M. (1985). PETER M. LEWINSOHN HARRY HOBEBMAN LINDA TERI MARTIN HAUTZINGER. *Theoretical Issues in Behavior Therapy*, 331.
- Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(6), 693-710.
- Heller, A. S., Johnstone, T., Shackman, A. J., Light, S. N., Peterson, M. J., Kolden, G. G., ... & Davidson, R. J. (2009). Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(52), 22445-22450.
- Herwig, U., Baumgartner, T., Kaffenberger, T., Brühl, A., Kottlow, M., Schreiter-Gasser, U., ... & Rufers, M. (2007). Modulation of anticipatory emotion and perception processing by cognitive control. *Neuroimage*, *37*(2), 652-662.

- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Cognitive therapy and research*, 36, 427-440.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:477–501.
- Horwath, E., Johnson, J., Klerman, G. L., & Weissman, M. M. (1992). Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of general psychiatry*, 49(10), 817-823.
- Hovens, J. G., Giltay, E. J., Wiersma, J. E., Spinhoven, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2012). Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta psychiatrica scandinavica*, 126(3), 198-207.
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T. K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirali, M., ... & McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature neuroscience*, 22(3), 343-352.
- Huhn, M., Tardy, M., Spineli, L. M., Kissling, W., Foerstl, H., Pitschel-Walz, G., ... & Leucht, S. (2014). Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA psychiatry*, 71(6), 706-715.
- Hyman, S. (2014). Mental health: depression needs large human-genetics studies. *Nature*, 515(7526), 189-191.
- Hyman, S. E., & Nestler, E. J. (1993). *The molecular foundations of psychiatry*. American Psychiatric Pub.
- Iwaki, T., & Kitagawa, Y. (2012). Application of the emotional S1-S2 paradigm for evaluating kansei information using brain potentials. *Kansei Engineering International Journal*, 11(4), 217-223.
- Jacobson, N. S., Martell, C. R., & Dimidjian, S. (2001). Behavioral activation treatment for depression: returning to contextual roots. *Clinical Psychology: science and practice*, 8(3), 255.

- Jasper, H. H. (1958). Ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *10*, 371-375.
- Jaworska, N., Yang, X. R., Knott, V., & MacQueen, G. (2015). A review of fMRI studies during visual emotive processing in major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *16*(7), 448-471.
- Jeon, S. W., Amidfar, M., & Kim, Y. K. (2017). Bio-psycho-social risk factors for depression. *Major Depressive Disorder: Risk Factors, Characteristics and Treatment Options*. New York: Nova Science Publisher, 71-90.
- Jonassen, R., Harmer, C. J., Hilland, E., Maglanoc, L. A., Kraft, B., Browning, M., ... & Landrø, N. I. (2019). Effects of attentional bias modification on residual symptoms in depression: a randomized controlled trial. *BMC psychiatry*, *19*, 1-8.
- Joormann, J., & Vanderlind, W. M. (2014). Emotion regulation in depression: The role of biased cognition and reduced cognitive control. *Clinical Psychological Science*, *2*(4), 402-421.
- Kendler, K.S., Hettema, J.M., Butera, F., Gardner, C.O. et 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*, 789-796.
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu. Rev. Public Health*, *34*, 119–138
- Kessler, D., Sharp, D., & Lewis, G. (2005). Screening for depression in primary care. *British Journal of General Practice*, *55*(518), 659-660.
- Kessler, R. C., & Wang, P. S. (2009). Epidemiology of depression. *Handbook of depression*, *2*, 5-22.
- King, M. J., MacDougall, A. G., Ferris, S. M., Levine, B., MacQueen, G. M., & McKinnon, M. C. (2010). A review of factors that moderate autobiographical memory performance in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(10), 1122-1144.

- Kissler, J., Herbert, C., Winkler, I., & Junghofer, M. (2009). Emotion and attention in visual word processing—An ERP study. *Biological psychology*, *80*(1), 75-83.
- Klawohn, J., Burani, K., Bruchnak, A., Santopetro, N., & Hajcak, G. (2021). Reduced neural response to reward and pleasant pictures independently relate to depression. *Psychological Medicine*, *51*(5), 741-749.
- Klawohn, J., Santopetro, N. J., Meyer, A., & Hajcak, G. (2020). Reduced P300 in depression: Evidence from a flanker task and impact on ERN, CRN, and Pe. *Psychophysiology*, *57*(4), e13520
- Klorman, R., & Ryan, R. M. (1980). Heart rate, contingent negative variation, and evoked potentials during anticipation of affective stimulation. *Psychophysiology*, *17*(6), 513-523.
- Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Etkin, A., Koslow, S. H., & Williams, L. M. (2013). Using standardized fMRI protocols to identify patterns of prefrontal circuit dysregulation that are common and specific to cognitive and emotional tasks in major depressive disorder: first wave results from the iSPOT-D study. *Neuropsychopharmacology*, *38*(5), 863-871.
- Kuehner, C. (2003). Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *108*(3), 163-174.
- Kujawa, A., Hajcak, G., Torpey, D., Kim, J., & Klein, D. N. (2012). Electro cortical reactivity to emotional faces in young children and associations with maternal and paternal depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *53*(2), 207-215
- Lader, M. H., & Wing, L. (1969). Physiological measures in agitated and retarded depressed patients. *Journal of Psychiatric Research*, *7*(2), 89-100.
- Lang, P. J., & Bradley, M. M. (2013). Appetitive and defensive motivation: Goal-directed or goal-determined? *Emotion Review*, *5*(3), 230-234.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.

Lang, P. J. (2000). Emotion and motivation: Attention, perception, and action. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 22(s1), S122-S140.

Lang, P. J., Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Patrick, C. J. (1993). Emotion and psychopathology: A startle probe analysis. *Progress in experimental personality & psychopathology research*, 16, 163-199.

Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). Motivated attention: Affect, activation and action. In P. J. Lang, R. F. Simons, & M. T. Balaban (Eds.), *Attention and orienting: Sensory and motivational processes* (pp. 97–135). Hillsdale, NJ: Erlbaum

Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: Affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, 30(3), 261-273.

Lang, P. J. (1994). The varieties of emotional experience: A meditation on James-Lange theory. *Psychological Review*, 101(2), 211-221.

Lang, P. J. (1984). Cognition in emotion: Concept and action. *Emotions, Cognition, and Behavior*, 191, 228.

Lange, C., & Irle, E. (2004). Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychological medicine*, 34(6), 1059-1064.

Lavender, A., & Watkins, E. (2004). Rumination and future thinking in depression. *British Journal of Clinical Psychology*, 43(2), 129-142.

Lee, Y. Y., Stockings, E. A., Harris, M. G., Doi, S. A. R., Page, I. S., Davidson, S. K., & Barendregt, J. J. (2019). The risk of developing major depression among individuals with subthreshold depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Psychological Medicine*, 49(1), 92-102.

Levinson, A. R., Speed, B. C., & Hajcak Proudfit, G. (2019). Neural Response to Pleasant Pictures Moderates Prospective Relationship Between Stress and Depressive Symptoms in Adolescent Girls. *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official*

journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53, 48(4), 643–655

Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression. *Essential papers on depression*, 150-172

Lewinsohn, P. M., Rohde, P., Seeley, J. R., Klein, D. N., & Gotlib, I. H. (2000). Natural course of adolescent major depressive disorder in a community sample: predictors of recurrence in young adults. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1584-1591.

Lewinsohn, P. M., Clarke, G. N., Seeley, J. R., & Rohde, P. (1994). Major depression in community adolescents: age at onset, episode duration, and time to recurrence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 33(6), 809-818.

Lin, H., Xiang, J., Li, S., Liang, J., & Jin, H. (2015). Anticipation of negative pictures enhances the P2 and P3 in their later recognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 646.

Liotti, M., & Mayberg, H. S. (2001). The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(1), 121-136.

Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W., & Cui, R. (2017). The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. *Neural plasticity*, 2017(1), 6871089.

Liu, R. T., Kleiman, E. M., Nestor, B. A., & Cheek, S. M. (2015). The Hopelessness Theory of Depression: A Quarter-Century in Review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 22(4), 345–365.

Luck, S. J., & Kappenman, E. S. (2012). *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. OUP USA.

Luck, S. J., Woodman, G. F., & Vogel, E. K. (2000). Event-related potential studies of attention. *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 432-440.

Luckhardt, C., Mühlherr, A. M., Schütz, M., Jarczok, T. A., Jungmann, S. M., Howland, V., ... & Freitag, C. M. (2023). Reward processing in adolescents with social phobia and depression. *Clinical Neurophysiology*, 150, 205-215.

Lumsden, J., Howard, R. C., & Fenton, G. W. (1986). The contingent negative variation (CNV) to fear-related stimuli in acquisition and extinction. *International journal of psychophysiology*, 3(4), 253-261.

MacNamara, A., Kotov, R., & Hajcak, G. (2016). Diagnostic and Symptom-Based Predictors of Emotional Processing in Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder: An Event-Related Potential Study. *Cognitive Therapy and Research*, 40(3), 275–289.

MacNamara, A., & Hajcak, G. (2010). Distinct electrocortical and behavioral evidence for increased attention to threat in generalized anxiety disorder. *Depression and anxiety*, 27(3), 234-243.

Maier, S. F., & Seligman, M. E. (1976). Learned helplessness: theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology: General*, 105(1), 3.

Maier, S. F., & Seligman, M. E. P. (2016). Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience. *Psychological Review*, 123(4), 349.

Maxwell, M. A., & Cole, D. A. (2009). Weight change and appetite disturbance as symptoms of adolescent depression: toward an integrative biopsychosocial model. *Clinical psychology review*, 29(3), 260-273.

McCabe, C., Woffindale, C., Harmer, C. J., & Cowen, P. J. (2012). Neural processing of reward and punishment in young people at increased familial risk of depression. *Biological psychiatry*, 72(7), 588-594.

McIntyre, R. S., Xiao, H. X., Syeda, K., Vinberg, M., Carvalho, A. F., Mansur, R. B., ... & Cha, D. S. (2015). The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder. *CNS drugs*, 29, 577-589.

- McIntyre, R. S., Cha, D. S., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Gallagher, L. A., Kudlow, P., ... & Baskaran, A. (2013). Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and anxiety, 30*(6), 515-527.
- Mennella, R., Benvenuti, S. M., Buodo, G., & Palomba, D. (2015). Emotional modulation of alpha asymmetry in dysphoria: results from an emotional imagery task. *International Journal of Psychophysiology, 97*(2), 113-119.
- Mercado, F., Hinojosa, J. A., Peñacoba, C., & Carretié, L. (2008). The emotional S1-S2 paradigm for exploring brain mechanisms underlying affective modulation of expectancy. *Brain mapping research developments, 197-209*.
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Mennella, R., Dal Bò, E., & Palomba, D. (2019). Appetitive and aversive motivation in depression: The temporal dynamics of task-elicited asymmetries in alpha oscillations. *Scientific Reports, 9*(1), 17129.
- Michellini, G., Perlman, G., Tian, Y., Mackin, D. M., Nelson, B. D., Klein, D. N., & Kotov, R. (2021). Multiple domains of risk factors for first onset of depression in adolescent girls. *Journal of affective disorders, 283*, 20-29.
- Mini, A., Palomba, D., Angrilli, A., & Bravi, S. (1996). Emotional information processing and visual evoked brain potentials. *Perceptual and motor skills, 83*(1), 143- 152
- Moretta, T., Dal Bò, E., Dell'Acqua, C., Benvenuti, S. M., & Palomba, D. (2021). Disentangling emotional processing in dysphoria: An ERP and cardiac deceleration study. *Behaviour Research and Therapy, 147*, 103985.
- Moretta, T., & Messerotti Benvenuti, S. (2023). Familial risk for depression is associated with reduced P300 and late positive potential to affective stimuli and prolonged cardiac deceleration to unpleasant stimuli. *Scientific Reports, 13*(1), 6432.
- Morgan, J. K., Shaw, D. S., Olino, T. M., Musselman, S. C., Kurapati, N. T., & Forbes, E. E. (2016). History of depression and frontostriatal connectivity during reward processing in late adolescent boys. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 45*(1), 59-68.

- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, *34*(1), 13-25.
- Nestler, E. J., & Carlezon Jr, W. A. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological psychiatry*, *59*(12), 1151-1159.
- Neumeister, A., Young, T., & Stastny, J. (2004). Implications of genetic research on the role of the serotonin in depression: emphasis on the serotonin type 1 A receptor and the serotonin transporter. *Psychopharmacology*, *174*, 512-524.
- Nolen-Hoeksema, S. (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of abnormal psychology*, *100*(4), 569.
- Novak, K. D., & Foti, D. (2015). Teasing apart the anticipatory and consummatory processing of monetary incentives: An event-related potential study of reward dynamics. *Psychophysiology*, *52*(11), 1470-1482.
- Ormel, J., Oldehinkel, A. J., Nolen, W. A., & Vollebergh, W. (2004). Psychosocial disability before, during, and after a major depressive episode: a 3-wave population-based study of state, scar, and trait effects. *Archives of general psychiatry*, *61*(4), 387-392.
- Ostler, K., Thomson, C., Kinmonth, A.L., Peveler, R.C., Stevens, L. et Stevens, A. (2001). Influence of socio-economic deprivation on the prevalence and outcome of depression in primary care: The Hampshire depression project. *British Journal of Psychiatry*, *178*, 12-17.
- Palomba, D., & Stegagno, L. (2004). *Psicofisiologia Clinica*. Roma: Carocci
- Palomba, D., Sarlo, M., Angrilli, A., Mini, A., & Stegagno, L. (2000). Cardiac responses associated with affective processing of unpleasant film stimuli. *International journal of psychophysiology*, *36*(1), 45-57.
- Panksepp, J. (1982). Toward a general psychobiological theory of emotions. *Behavioral and Brain sciences*, *5*(3), 407-422.

- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in neurosciences*, 31(9), 464-468.
- Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). *Indici elettrofisiologici in psicologia*. CLEUP
- Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC medicine*, 11, 1-14.
- Penninx, B. W., Nolen, W. A., Lamers, F., Zitman, F. G., Smit, J. H., Spinhoven, P., ... & Beekman, A. T. (2011). Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of affective disorders*, 133(1-2), 76-85.
- Pitsillou, E., Bresnehan, S. M., Kagarakis, E. A., Wijoyo, S. J., Liang, J., Hung, A., & Karagiannis, T. C. (2020). The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Molecular biology reports*, 47, 753-770.
- Poli, S., Sarlo, M., Bortoletto, M., Buodo, G., & Palomba, D. (2007). Stimulus-preceding negativity and heart rate changes in anticipation of affective pictures. *International Journal of Psychophysiology*, 65(1), 32-39.
- Polich, J., & Margala, C. (1997). P300 and probability: comparison of oddball and singlestimulus paradigms. *International Journal of Psychophysiology*, 25(2), 169-176.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical neurophysiology*, 118(10), 2128-2148.
- Price, R. H., Choi, J. N., & Vinokur, A. D. (2002). Links in the chain of adversity following job loss: how financial strain and loss of personal control lead to depression, impaired functioning, and poor health. *Journal of occupational health psychology*, 7(4), 302.
- Pritchard, W. S. (1981). Psychophysiology of P300. *Psychological bulletin*, 89(3), 506.

- Proudfit, G. H. (2015). The reward positivity: From basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology*, 52(4), 449-459.
- Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 12(S1), 2-19.
- Rice, F., Harold, G., & Thapar, A. (2002). The genetic aetiology of childhood depression: a review. *Journal of child Psychology and Psychiatry*, 43(1), 65-79.
- Roohi, E., Jaafari, N., & Hashemian, F. (2021). On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? *Journal of neuroinflammation*, 18, 1-15.
- Rosenberg, E. L. (1998). Levels of analysis and the organization of affect. *Review of general psychology*, 2(3), 247-270.
- Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 627.
- Rottenberg, J., & Hindash, A. C. (2015). Emerging evidence for emotion context insensitivity in depression. *Current Opinion in Psychology*, 4, 1-5.
- Ross, C.E. (2000). Neighborhood disadvantage and adult depression. *Journal of Health and Social Behavior*, 41, 177-187.
- RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. 2020.<http://www.rstudio.com/>. (accessed 25 May2023)
- Sabatinelli, D., Lang, P. J., Keil, A., & Bradley, M. M. (2007). Emotional perception: correlation of functional MRI and event-related potentials. *Cerebral cortex*, 17(5), 1085-1091.
- Schiller, C. E., Minkel, J., Smoski, M. J., & Dichter, G. S. (2013). Remitted major depression is characterized by reduced prefrontal cortex reactivity to reward loss. *Journal of affective disorders*, 151(2), 756-762.

Schupp, H. T., Junghöfer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2003). Attention and emotion: an ERP analysis of facilitated emotional stimulus processing. *Neuroreport*, *14*(8), 1107-1110.

Sheline, Y. I., Liston, C., & McEwen, B. S. (2019). Parsing the hippocampus in depression: chronic stress, hippocampal volume, and major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, *85*(6), 436-438.

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.

Sherdell, L., Waugh, C. E., & Gotlib, I. H. (2012). Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. *Journal of abnormal psychology*, *121*(1), 51.

Sigmon, S. T., & Nelson-Gray, R. O. (1992). Sensitivity to aversive events in depression: Antecedent, concomitant, or consequent? *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *14*(3), 225-246.

Silk, J. S., Shaw, D. S., Skuban, E. M., Oland, A. A., & Kovacs, M. (2006). Emotion regulation strategies in offspring of childhood-onset depressed mothers. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *47*(1), 69-78.

Simons, R. F., ÖHman, A., & Lang, P. J. (1979). Anticipation and response set: Cortical, cardiac, and electrodermal correlates. *Psychophysiology*, *16*(3), 222-233.

Stegagno, L. (2009). *Psicofisiologia. Dalla genetica comportamentale alle attività cognitive*.

Steinert, C., Hofmann, M., Kruse, J., & Leichsenring, F. (2014). Relapse rates after psychotherapy for depression—stable long-term effects? A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, *168*, 107-118.

Stickley A., Koyanagi A., Leinsalu M., Ferlander S., Sabawoon W., McKee M. (2015). Loneliness and health in Eastern Europe: Findings from Moscow, Russia. *Public Health*, 129, 403–410.

Stratmann, M., Konrad, C., Kugel, H., Krug, A., Schöning, S., Ohrmann, P., ... & Dannlowski, U. (2014). Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. *PloS one*, 9(7), e102692.

Su, Y. A., & Si, T. (2022). Progress and challenges in research of the mechanisms of anhedonia in major depressive disorder. *General psychiatry*, 35(1).

Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American journal of psychiatry*, 157(10), 1552-1562.

Sumner, J. A., Griffith, J. W., & Mineka, S. (2010). Overgeneral autobiographical memory as a predictor of the course of depression: A meta-analysis. *Behaviour research and therapy*, 48(7), 614-625.

Sun, Y., Huang, Z., Gao, X., Chen, L., Wang, J., Zhou, Z., & Zhou, H. (2023). Neural Correlates of Anhedonia in Major Depressive Disorder: Insights from Concurrent Analysis of Feedback-Related Negativity and Stimulus-Preceding Negativity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2549-2560.

Sundström Poromaa, I., Comasco, E., Georgakis, M. K., & Skalkidou, A. (2017). Sex differences in depression during pregnancy and the postpartum period. *Journal of neuroscience research*, 95(1-2), 719-730.

Surguladze, S. A., Young, A. W., Senior, C., Brébion, G., Travis, M. J., & Phillips, M. L. (2004). Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology*, 18(2), 212.

Suridjan, I., Boileau, I., Bagby, M., Rusjan, P. M., Wilson, A. A., Houle, S., & Mizrahi, R. (2012). Dopamine response to psychosocial stress in humans and its relationship to individual differences in personality traits. *Journal of psychiatric research*, 46(7), 890-897.

- Sussman, T. J., Szekely, A., Hajcak, G., & Mohanty, A. (2016). It's all in the anticipation: How perception of threat is enhanced in anxiety. *Emotion*, 16(3), 320.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150(3700), 1187-1188.
- Świtaj P., Grygiel P., Anczewska M., Wciórka J. (2015). Experiences of discrimination and the feelings of loneliness in people with psychotic disorders: The mediating effects of self-esteem and support seeking. *Comprehensive Psychiatry*, 59, 73–79.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011(1), 879716.
- Talati, A., Weissman, M. M., & Hamilton, S. P. (2013). Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1615), 20120129.
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, 61(3), 201–216.
- Thase, M. E. (2009). Neurobiological aspects of depression. *Handbook of depression*, 2, 187-217.
- Thompson, B., Santopetro, N. J., Brush, C. J., Foti, D., & Hajcak, G. (2023). Neural deficits in anticipatory and consummatory reward processing are uniquely associated with current depressive symptoms during adolescence. *Psychophysiology*, 60(7), e14257.
- Trivedi, M. H., & Greer, T. L. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *Journal of affective disorders*, 152, 19-27.
- Vanderhasselt, M. A., Koster, E. H., Onraedt, T., Bruyneel, L., Goubert, L., & De Raedt, R. (2014). Adaptive cognitive emotion regulation moderates the relationship between dysfunctional attitudes and depressive symptoms during a stressful life period: A prospective study. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 45(2), 291-296.

- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*, *161*(11), 1957-1966.
- Videbech, P., Ravnkilde, B. A. R. N., Pedersen, T. H., Hartvig, H., Egander, A., Clemmensen, K., ... & Rosenberg, R. (2002). The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *106*(1), 35-44.
- Viinamaeki, H., Koslela, K. et Niskanen, L. (1996). Rapidly declining mental well-being during unemployment. *European Journal of Psychiatry*, *10*, 215-221.
- Vos, T., Haby, M. M., Barendregt, J. J., Kruijshaar, M., Corry, J., & Andrews, G. (2004). The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Archives of General Psychiatry*, *61*(11), 1097-1103.
- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent negative variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *nature*, *203*(4943), 380-384.
- Watson, D. (2000). Mood and temperament. *New York, NY: Guilford*.
- Watters, A. J., Carpenter, J. S., Harris, A. W., Korgaonkar, M. S., & Williams, L. M. (2019). Characterizing neurocognitive markers of familial risk for depression using multi-modal imaging, behavioral and self-report measures. *Journal of affective disorders*, *253*, 336-342.
- Weinberg, A., May, A. M., Klonsky, E. D., Kotov, R., & Hajcak, G. (2017). Decreased neural response to threat differentiates patients who have attempted suicide from nonattempters with current ideation. *Clinical Psychological Science*, *5*(6), 952-963.
- Weinberg, A., Venables, N. C., Proudfit, G. H., & Patrick, C. J. (2015). Heritability of the neural response to emotional pictures: Evidence from ERPs in an adult twin sample. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(3), 424-434.

Weinberg, A., Perlman, G., Kotov, R., & Hajcak, G. (2016). Depression and reduced neural response to emotional images: Distinction from anxiety, and importance of symptom dimensions and age of onset. *Journal of abnormal psychology*, 125(1), 26.

Weinberg, A., & Hajcak, G. (2010). Beyond good and evil: The time-course of neural activity elicited by specific picture content. *Emotion*, 10(6), 7673782.

Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Gameroff, M. J., Warner, V., Pilowsky, D., Kohad, R. G., ... & Talati, A. (2016). Offspring of depressed parents: 30 years later. *American Journal of Psychiatry*, 173(10), 1024-1032.

Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Adams, P., Wolk, S., Verdeli, H., & Olfson, M. (2000). Brief screening for family psychiatric history: the family history screen. *Archives of general psychiatry*, 57(7), 675-682.

White, E. J., Nacke, M., Akeman, E., Cannon, M. J., Mayeli, A., Touthang, J., ... & Aupperle, R. L. (2021). P300 amplitude during a monetary incentive delay task predicts future therapy completion in individuals with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 295, 873-882.

Whisman, M.A. et Bruce, M.L. (1999). Marital dissatisfaction and incidence of major depressive episode in a community sample. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 674-678.

WHO (2023). World Health Organization. Disponibile in: Depression (who.int). Association, A. P. (2013).

World Health Organization. (2022) . World mental health report: transforming mental health for all. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/356119>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

World Health Organization (WHO). (2017). Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. WHO.

World Health Organization. Suicide. WHO <http://www.who.int/topics/suicide/en/> (2016).

Williams, J. M. G., Barnhofer, T., Crane, C., Herman, D., Raes, F., Watkins, E., & Dalgleish, T. (2007). Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological bulletin*, 133(1), 122.

