



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

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

**Tesi di Laurea Triennale**

**Il legame tra ritmi circadiani e  
depressione: un target terapeutico  
efficace?**

**Is the link between circadian rhythms and depression  
an effective therapeutic target?**

*Relatore*

**Prof. Simone Messerotti Benvenuti**

*Correlatrice*

**Dott.ssa Carola Dell'Acqua**

*Laureanda:*

**Marianna Grizzo**

**Matricola: 2047924**

Anno Accademico 2023-2024



## Indice

<b>Riassunto .....</b>	<b>4</b>
<b>Capitolo 1 .....</b>	<b>5</b>
<b>Depressione: caratteristiche cliniche ed epidemiologia .....</b>	<b>5</b>
1.1 Definizione ed epidemiologia della depressione .....	5
1.2 Caratteristiche cliniche della depressione .....	7
1.3 I principali modelli eziologici della depressione .....	9
1.3.1 Modelli neurochimici della depressione .....	9
1.3.2 Modelli psicologici della depressione.....	9
1.3.3 Modelli neurobiologici della depressione .....	12
<b>Capitolo 2 .....</b>	<b>16</b>
<b>I ritmi circadiani nella depressione .....</b>	<b>16</b>
2.1 I ritmi circadiani .....	16
2.1.1 Neurobiologia dei ritmi circadiani .....	17
2.2 Disfunzione del ritmo circadiano come meccanismo di vulnerabilità come per depressione.....	21
2.2.1 Meccanismi genetici dei ritmi circadiani e alterazioni nella depressione .....	23
2.3 L'alterazione dei ritmi circadiani nella depressione .....	24
2.3.1 Disregolazione del ritmo sonno-veglia nella depressione .....	26
2.3.2 Disfunzione dell'asse HPA nella depressione .....	29
<b>Capitolo 3 .....</b>	<b>31</b>
<b>Trattamenti per la depressione basati sui ritmi circadiani .....</b>	<b>31</b>
3.1 Interventi per la depressione basati sui ritmi circadiani .....	31
3.1.1 Ripristinare il ritmo circadiano nella depressione: approcci psicologici .....	31
3.1.2 Ripristinare il ritmo circadiano nella depressione: approcci farmacologici ...	39
3.1.3 Ripristinare il ritmo circadiano nella depressione: un approccio integrato ....	43
3.2 Discussione .....	45



## **Riassunto**

Il disturbo depressivo maggiore è un disturbo mentale ampiamente diffuso e debilitante, classificato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come la quarta causa di disabilità a livello globale. Questa condizione è spesso associata a disfunzioni dei ritmi circadiani, i quali regolano processi fondamentali come il ciclo sonno-veglia e la secrezione ormonale. Negli individui con depressione, tali ritmi risultano frequentemente alterati, contribuendo ad aggravare il decorso della malattia e aumentando il rischio di ricadute. L'insonnia, in particolare, non rappresenta solo un sintomo comune della depressione, ma anche un fattore di rischio per il suo sviluppo. Diversi studi hanno evidenziato il legame tra la regolazione dei ritmi circadiani e la sintomatologia depressiva, suggerendo che il riequilibrio dei ritmi interni possa rappresentare un target terapeutico efficace. A tal fine, trattamenti come la terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia (CBT-I) e altri interventi cronoterapeutici hanno mostrato benefici sia sulla qualità del sonno sia sulla sintomatologia depressiva. Nello specifico, un approccio terapeutico integrato che combini trattamenti psicologici e farmacologici, sembra particolarmente vantaggioso per i pazienti con depressione e insonnia, migliorando il benessere complessivo e riducendo il rischio di recidive. Tuttavia, la letteratura attuale presenta alcune limitazioni, tra cui campioni di dimensioni ridotte, una scarsa diversità dei partecipanti e un'insufficiente standardizzazione delle misure di valutazione e di trattamento. Inoltre, sono necessari studi a lungo termine per valutare la stabilità degli effetti terapeutici nel tempo.

## Capitolo 1

### Depressione: caratteristiche cliniche ed epidemiologia

#### 1.1 Definizione ed epidemiologia della depressione

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è un disturbo dell'umore caratterizzato da umore triste o irritabile, perdita d'interesse e modificazioni somatiche e cognitive che compromettono considerevolmente la qualità della vita dell'individuo. Questa condizione provoca un disagio clinicamente significativo, incidendo negativamente sul benessere e sul funzionamento dell'individuo in ambito sociale, lavorativo e familiare (DSM-5, 2013). Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM), redatto dall'Associazione Americana di Psichiatria (APA), classifica i disturbi depressivi secondo criteri temporali, di frequenza e di presunta eziologia. Il DDM è definito come un disturbo "episodico" poiché si manifesta attraverso uno o più episodi depressivi dalla durata minima di due settimane, che spesso si prolungano per periodi più lunghi (APA, 2013). Al contrario, il disturbo depressivo persistente si verifica quando l'alterazione dell'umore persiste per almeno due anni, con intervalli senza sintomi depressivi che non superano i due mesi (APA, 2013).

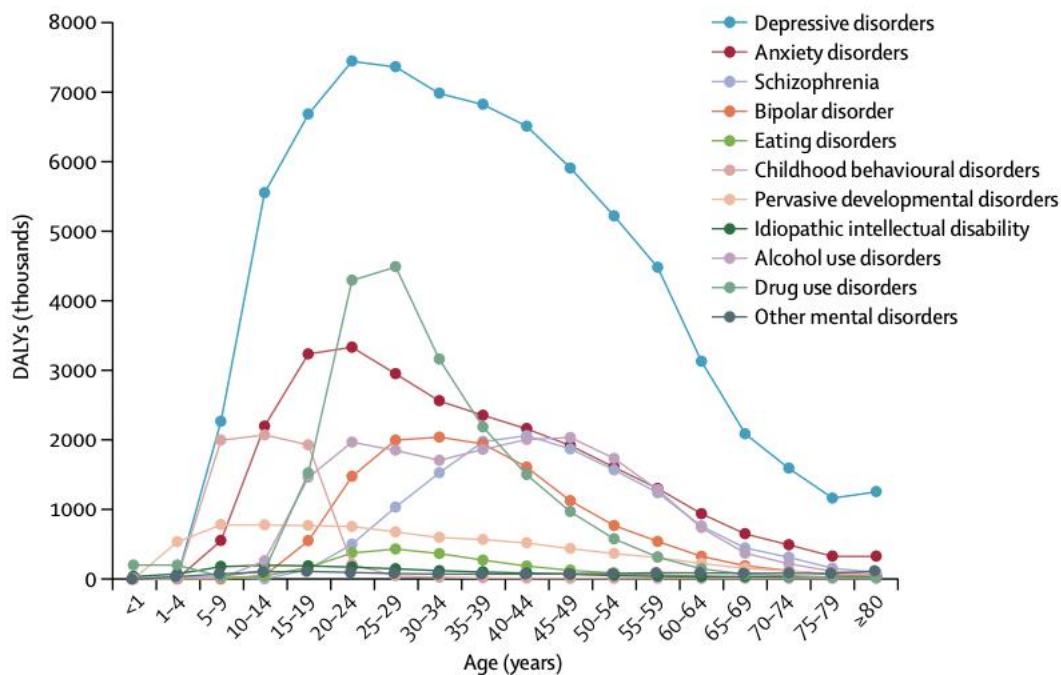
Nel DSM-5 (APA, 2013), rispetto alle versioni precedenti, sono stati introdotti due nuovi disturbi depressivi: il disturbo disforico premenstruale, precedentemente presente come appendice nel DSM-IV-TR, e il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente, quest'ultimo destinato ai minori di 18 anni che manifestano persistente irritabilità e discontrollo comportamentale. Il disturbo disforico premenstruale è caratterizzato dalla comparsa di sintomi depressivi durante la fase luteale del ciclo mestruale, che si estende dall'ovulazione fino all'inizio delle mestruazioni. I sintomi tendono a diminuire nei giorni successivi all'inizio del ciclo, scomparendo parzialmente o completamente entro una settimana (APA, 2013). Il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente, invece, si manifesta con aggressività verbale e comportamentale, umore irritabile e frequenti esplosioni di rabbia sproporzionate, che insorgono prima dei dieci anni e persistono per almeno un anno (APA, 2013).

#### Epidemiologia

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato che circa 322 milioni di individui soffrono di depressione, pari al 4,4% della popolazione mondiale (OMS, 2017), con un rapporto di prevalenza di circa 2:1 tra donne e uomini (Bromet et al., 2011). La depressione è una patologia altamente debilitante, che riduce significativamente il funzionamento quotidiano e la qualità della vita degli individui. Per questo motivo, l'OMS la classifica come la quarta causa di disabilità a livello globale. I dati evidenziano come questo disturbo sia responsabile del 7,5%

di anni vissuti con disabilità (*Years Lived with Disability*, YLD), rendendola la maggior causa di disabilità non fatale, come è possibile osservare nella Figura 1.1 (OMS, 2017).

Dal 2005 al 2015, il numero di persone affette da depressione è aumentato del 18,4%, e la pandemia di COVID-19 ha ulteriormente intensificato questa tendenza, portando a un incremento del 25% (Bueno-Notivol et al., 2021; OMS, 2022). Questo incremento ha suscitato l'interesse delle Nazioni Unite, che hanno inserito la riduzione della depressione tra gli obiettivi di sviluppo sostenibile, affinché la percentuale di anni di vita persi per disabilità (*Disability- Adjusted Life Years*, DALYs) diminuisca. L'età media di esordio della depressione è generalmente intorno ai 25 anni, con tre periodi di maggiore vulnerabilità: l'adolescenza (15-19 anni), la prima età adulta (25-29 anni) e la tarda età adulta (55-74 anni) (OMS, 2017). Oltre a questi, sono stati identificati diversi fattori di rischio biologici, psicologici, sociali e ambientali che aumentano la probabilità di sviluppare un episodio depressivo. Tra i fattori biologici, la genetica svolge un ruolo moderato, spiegando circa il 40% della varianza nell'eziologia del disturbo, ma l'interazione tra geni e ambiente fornisce una spiegazione più completa dell'esordio della patologia. Spesso, infatti, condizioni sociali e ambientali agiscono come catalizzatori nell'insorgenza di un disturbo mentale in soggetti geneticamente predisposti, come suggerito dal modello diatesi-stress (Zubin & Spring, 1977). Tra i fattori sociali e ambientali che accrescono la vulnerabilità alla depressione si annoverano le disuguaglianze di reddito, la disoccupazione, la perdita di una persona cara, l'abuso di alcol e/o droghe, nonché l'esperienza di eventi traumatici (e.g., abusi fisici e sessuali, negligenza psicologica, esposizione a violenza domestica) (Bromet et al., 2011; OMS, 2017; Otte et al., 2016).



**Figura 1.1** DALYs per disturbo mentale divisi in fasce d'età (Tratto da Whiteford et al., 2013).

La prevalenza *lifetime* del disturbo depressivo maggiore è elevata (~ 17%) (Clark & Beck, 2010). Inoltre, le stime indicano come oltre 2/3 dei pazienti riportano ricadute, con una probabilità del 50% dopo il primo episodio depressivo e superiore al 90% dopo il secondo (Luchini et al., 2014). Diversi studi sottolineano l'importanza di un trattamento tempestivo, poiché la depressione è un significativo fattore di rischio per il suicidio. Si stima che circa il 50% degli individui che hanno commesso il suicidio soddisfacevano i criteri diagnostici per il disturbo depressivo maggiore. Tra i sintomi più frequentemente associati al suicidio si annoverano difficoltà di concentrazione, indecisione, umore depresso, disturbi psicomotori, sentimenti di inutilità, senso di colpa e disturbi del sonno, in particolare l'insonnia. Quest'ultima, in particolare, rappresenta un importante fattore di rischio per il suicidio nelle persone con depressione (McGirr et al., 2007). La depressione è inoltre correlata a un aumento del rischio di sviluppare altre patologie, come malattie cardiache, diabete mellito, ictus e malattia di Alzheimer, con un incremento della mortalità del 60-80% (Otte et al., 2016). Il quadro clinico risulta ulteriormente complicato dalla frequente comorbidità con i disturbi d'ansia, che condividono con la depressione numerosi sintomi, tra cui irritabilità, insonnia e difficoltà cognitive, come problemi di concentrazione e pensiero rallentato (Carmignani, De Vanna & Aguglia, 2002).

## 1.2 Caratteristiche cliniche della depressione

Secondo il DSM-5, la diagnosi di disturbo depressivo maggiore richiede la presenza dei due

sintomi cardine: umore depresso e/o anedonia, cioè una marcata riduzione dell'interesse o del piacere per attività precedentemente ritenute appaganti (APA, 2013). Questa sintomatologia deve persistere per la maggior parte del tempo, per almeno due settimane, e deve essere accompagnata da almeno quattro dei sintomi depressivi principali: significativa perdita o aumento di peso, insonnia o ipersonnia, agitazione o rallentamento psicomotorio, faticabilità o mancanza di energia, sentimenti di autosvalutazione o colpa, difficoltà di concentrazione o indecisione, pensieri ricorrenti di morte e ideazione suicidaria (DSM-5, 2013). Tali sintomi si possono suddividere in quattro aree distinte: emotivo-affettivi, percettivo-cognitivi, psicomotori e neurovegetativi.

I **sintomi emotivo-affettivi** rappresentano aspetti centrali della patologia. Gli individui che soffrono di depressione spesso riferiscono una persistente sensazione di tristezza, accompagnata da anedonia, che si manifesta come una notevole perdita di interesse o piacere per attività precedentemente ritenute gratificanti. Questo comporta una riduzione del coinvolgimento in ambito lavorativo, sociale e sessuale (Gigli, De Vincenzi & De Cesare, 2012). Allo stesso *cluster* appartengono sintomi come il senso di inadeguatezza, il senso di colpa e inutilità, che possono portare a un ritiro sociale e talvolta assumere caratteristiche deliranti. Contribuiscono inoltre a un disagio clinicamente significativo i pensieri di ruminazione, autosvalutazione e autocolpevolizzazione che spesso sfociano in una credenza negativa di sé e in pensieri ricorrenti di morte e/o ideazione suicidaria. Inoltre, sebbene meno centrali nella diagnosi, l'irritabilità e l'ansia possono aggravare il quadro clinico (Perlis et al., 2009).

I **sintomi percettivo-cognitivi** comportano significative alterazioni delle funzioni cognitive, il cui impatto è riconosciuto nell'eziopatogenesi del disturbo. Alcuni studi indicano che queste disfunzioni cognitive sono associate a un esordio precoce e a una maggiore durata dell'episodio depressivo (Di Sciascio, Furio & Palumbo, 2015). Gli individui affetti da depressione frequentemente segnalano difficoltà nei processi di elaborazione e ritenzione delle informazioni, con conseguente compromissione delle funzioni cognitive (percezione, memoria, attenzione, pensiero). Spesso, il decadimento cognitivo si manifesta come difficoltà nel pensare, mantenere l'attenzione e prendere decisioni (Di Sciascio, Furio & Palumbo, 2015). Inoltre, si osserva un recupero più rapido dei ricordi autobiografici spiacevoli, mentre i ricordi autobiografici piacevoli tendono a essere recuperati più lentamente (Gupta & Kar, 2012).

I **sintomi psicomotori** più caratteristici della depressione includono sia l'agitazione sia il rallentamento psicomotorio. Quest'ultimo è frequentemente accompagnato da un affaticamento cronico o astenia, che si manifesta come stanchezza persistente anche in assenza di sforzi fisici. È comune anche il ritardo psicomotorio, visibile nella riduzione dell'espressività linguistica, caratterizzata da un eloquio ridotto e poco fluido, nonché sul piano ideativo, con un rallentamento

mentale (Buyukdura et al., 2011; Bennabi et al., 2013).

**I sintomi somatici e neurovegetativi.** La sintomatologia somatica associata alla depressione si manifesta attraverso palpitazioni, cefalea, dolori muscolari, stanchezza pervasiva o disturbi gastrointestinali (APA, 2013). Invece i sintomi neurovegetativi comprendono alterazioni del sonno, delle abitudini alimentari e del desiderio sessuale. Le difficoltà nel sonno possono presentarsi come insonnia (difficoltà ad addormentarsi e a mantenere il sonno) o ipersonnia (elevata stanchezza e sonnolenza nonostante un eccessivo quantitativo di sonno) (Otte et al., 2016). Le alterazioni dell'appetito possono presentarsi come perdita di appetito, con conseguente calo del peso, o come iperfagia, che può portare a un aumento ponderale.

### **1.3 I principali modelli eziologici della depressione**

I modelli sull'eziopatogenesi della depressione si fondano su una complessa interazione di fattori che contribuiscono allo sviluppo della sintomatologia depressiva.

#### **1.3.1 Modelli neurochimici della depressione**

Nel corso degli anni, le ricerche sull'eziopatogenesi del disturbo depressivo hanno registrato considerevoli progressi grazie all'adozione di nuovi strumenti di indagine nelle neuroscienze cognitive. In particolare, tra gli anni '50 e '60 è emersa la teoria monoaminergica, che si concentra sul ruolo di tre neurotrasmettitori: noradrenalina (NA), dopamina (DA) e serotonina (5-HT). Questa teoria suggerisce che le alterazioni nella ricaptazione di questi neurotrasmettitori possano essere alla base del disturbo depressivo. È stato osservato, infatti, che gli individui con depressione presentano ridotti livelli di dopamina nelle aree sottocorticali del circuito della ricompensa (Naranjo, Tremblay & Busto, 2001). La dopamina è infatti cruciale nel sistema cerebrale della ricompensa, regolando motivazione e piacere; pertanto, una sua diminuzione potrebbe spiegare i sintomi depressivi tipici, come anedonia, apatia e inerzia comportamentale. Tuttavia, la dopamina non è l'unico neurotrasmettitore coinvolto: anche la serotonina e la noradrenalina risultano avere ruoli determinanti. La serotonina sembra influenzare non solo l'umore depresso, ma anche il tono dell'umore, i *bias* mnestici e cognitivi, e i disturbi del sonno. La noradrenalina, invece, potrebbe spiegare la sensazione di mancanza di energia frequentemente osservata nei pazienti depressi. Attualmente, la teoria predominante suggerisce che la depressione sia associata a ridotti livelli di dopamina e/o un'iposensibilità dei recettori serotoninergici.

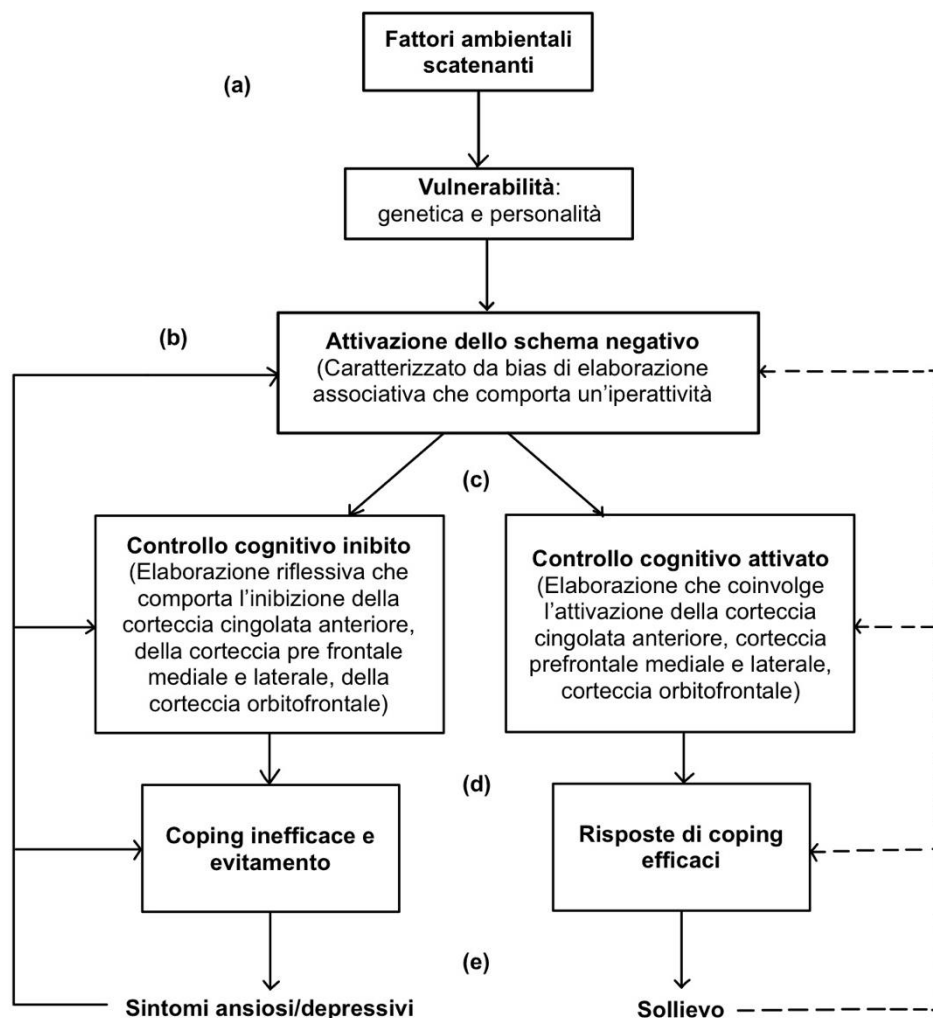
#### **1.3.2 Modelli psicologici della depressione**

I modelli cognitivi riconoscono il ruolo fondamentale dei processi cognitivi

nell'eziopatogenesi del disturbo depressivo (LeMoult & Gotlib, 2019). Le alterazioni cognitive e le distorsioni nell'elaborazione delle informazioni emozionali contribuiscono al mantenimento di uno stato affettivo negativo, influenzando le reazioni degli individui di fronte a esperienze avverse (Joorman & Gotlib, 2010). Vengano considerate tre delle più note teorie psicologiche relative l'insorgenza del disturbo depressivo maggiore: la teoria cognitiva di Beck, la teoria dell'impotenza appresa di Seligman e la teoria della disperazione di Abramson.

**Teoria cognitiva di Beck.** Tra il 1967 e il 1987, Aaron Beck ha sviluppato una teoria innovativa che attribuisce alla negatività pervasiva dei pensieri e delle interpretazioni dei soggetti con disturbo depressivo un ruolo fondamentale nell'insorgenza e nel mantenimento di tale disturbo. Nota come teoria cognitiva, essa afferma che le esperienze precoci contribuiscono alla formazione di schemi disfunzionali, i quali si manifestano attraverso pensieri automatici negativi (PAN) riguardanti il sé, il mondo e il futuro, formando quella che è conosciuta come triade cognitiva negativa. Queste esperienze, come la perdita di un genitore, il rifiuto sociale o l'atteggiamento depresso di una figura di riferimento, formano schemi che si attivano automaticamente ogni volta che l'individuo esperisce situazioni simili, operando al di sotto della consapevolezza. I PAN distorcono il significato attribuito alle esperienze, intrappolando l'individuo in un circolo vizioso che perpetua i sintomi depressivi. Tale processo è mantenuto da distorsioni cognitive come il ragionamento dicotomico, l'astrazione selettiva, l'inferenza arbitraria, l'esagerazione/minimizzazione e *bias* attentivi e mnestici, che mantengono il ciclo negativo. I soggetti che soffrono di depressione tendono inoltre a focalizzarsi sui *feedback* negativi e a sviluppare una memoria selettiva per i fallimenti, trascurando i successi.

Il modello cognitivo di Beck identifica tre livelli cognitivi che contribuiscono alla persistenza del disturbo depressivo, con un'enfasi particolare sugli schemi. Questi ultimi, sono strutture cognitive stabili che influenzano l'elaborazione delle informazioni e la valutazione delle esperienze (si veda Figura 1.2). Una volta attivati, gli schemi alterano l'elaborazione delle informazioni, favorendo la codifica di contenuti negativi e interferendo con l'elaborazione di informazioni positive, rafforzando la percezione di impotenza e passività tipica della depressione. A tal proposito, secondo Beck, gli eventi avversi dell'infanzia aumentano la vulnerabilità cognitiva alle esperienze stressanti successive, soprattutto durante l'adolescenza. Tale vulnerabilità si inserisce nel modello di diatesi-stress, in cui eventi di vita negativi, in linea con schemi disfunzionali preesistenti, hanno maggiore probabilità di innescare un episodio depressivo. Con il tempo, l'attivazione ripetuta rende gli schemi negativi cronici e ben strutturati, aumentando la suscettibilità a episodi depressivi anche in presenza di stress lievi (Clark & Beck, 2010).



**Figura 1.2** Elementi neurofisiologici del modello cognitivo di ansia e depressione di Beck. Dove: (a) i due riquadri in alto fanno riferimento ai fattori eziologici proposti per la depressione e l'ansia; (b) il riquadro centrale rappresenta l'elaborazione cognitiva automatica, essenziale per la generazione delle emozioni; (c) Il sistema di controllo cognitivo, caratterizzato da regole e strutture corticali di livello superiore, che si attiva in risposta all'attivazione di schemi negativi e al processamento automatico di informazioni distorte; (d) l'inibizione del sistema di controllo cognitivo determina l'adozione di strategie di *coping* disfunzionali, ovvero metodi e tecniche per fronteggiare situazioni avverse, favorendo comportamenti di evitamento e l'emergere di un quadro sintomatologico depressivo; al contrario, l'attivazione del controllo cognitivo contribuisce al sollievo e alla disattivazione dello schema negativo; (e) si genera un circuito di *feedback* positivo in cui la presenza di sintomi depressivi e ansiosi, l'inefficacia delle strategie di *coping* e l'inibizione del controllo cognitivo contribuiscono alla continua attivazione o diminuzione degli schemi negativi e all'elaborazione automatica distorta (*Adattato da Clark & Beck, 2010*).

**Teoria dell'impotenza appresa di Seligman.** La teoria dell'impotenza appresa, sviluppata nel 1975 da Martin Seligman, nasce da un contesto sperimentale che esplora la

condizione in cui l'individuo avverte di ricoprire un ruolo passivo e si sente impotente di fronte a eventi esterni avversi sui quali non ha controllo. Attraverso esperimenti condotti inizialmente su modelli animali e successivamente confermati su soggetti umani, Seligman osservò che i soggetti esposti ripetutamente a stimoli incontrollabili tendevano ad apprendere una risposta passiva, sviluppando così il concetto di impotenza. Un esperimento classico coinvolgeva dei cani sottoposti a stimoli elettrici. In una fase preliminare, i cani erano divisi in due gruppi: il primo gruppo poteva interrompere lo stimolo elettrico premendo una leva, mentre il secondo gruppo non aveva alcun controllo sull'interruzione dello stimolo. Nella fase successiva, entrambi i gruppi erano posti su una griglia con una parte elettrificata e un'altra parte, oltre un muretto basso, non elettrificata. Si poteva osservare che i cani del primo gruppo, in risposta all'attivazione dello stimolo elettrico, saltavano il muretto per evitarlo. Al contrario, i cani del secondo gruppo, sebbene avessero la capacità di evitare lo stimolo, rimanevano inerti, continuando a ricevere le scosse. Questo comportamento dimostrava che i cani del secondo gruppo avevano appreso che l'evento negativo era fuori dal loro controllo e avevano quindi interiorizzato il concetto di impotenza. Tale reazione rifletteva sintomi tipici della depressione, come passività e percezione di impotenza. Nell'essere umano, il concetto di impotenza appresa è strettamente legato all'autoefficacia, ossia la convinzione nella propria capacità di raggiungere obiettivi specifici (Seligman, 1975).

**Teoria della disperazione di Abramson.** Conosciuta anche come *hopelessness theory*, la teoria della disperazione di Abramson (1989) si basa sulla teoria dell'impotenza appresa ed enfatizza il ruolo cruciale degli stili di attribuzione, cioè le spiegazioni che l'individuo fornisce per interpretare eventi stressanti. Secondo Abramson, se l'individuo attribuisce eventi negativi a cause stabili e globali, il rischio di sviluppare sintomi depressivi aumenta. Al contrario, se l'individuo attribuisce gli eventi a cause instabili e specifiche, il rischio di depressione si riduce. La *hopelessness theory* sottolinea la disperazione, intesa come la convinzione che accadranno eventi negativi e che gli esiti desiderabili non si realizzeranno, come fattore principale nello sviluppo della depressione, affiancato dal meccanismo di impotenza appresa (Abramson, 1989).

### **1.3.3 Modelli neurobiologici della depressione**

Nonostante i numerosi studi e i progressi notevoli ottenuti negli ultimi decenni riguardo l'eziologia del disturbo depressivo sul piano neurobiologico, non esiste ancora un modello neurobiologico specifico e universale. Ricerche basate su tecniche *brain imaging* hanno suggerito che alterazioni nel flusso sanguigno in diverse aree cerebrali, come la corteccia prefrontale e cingolata anteriore, l'ippocampo e l'amigdala (si veda Figura 1.3), possano contribuire allo sviluppo e al mantenimento della sintomatologia depressiva (Nestler et al., 2002).

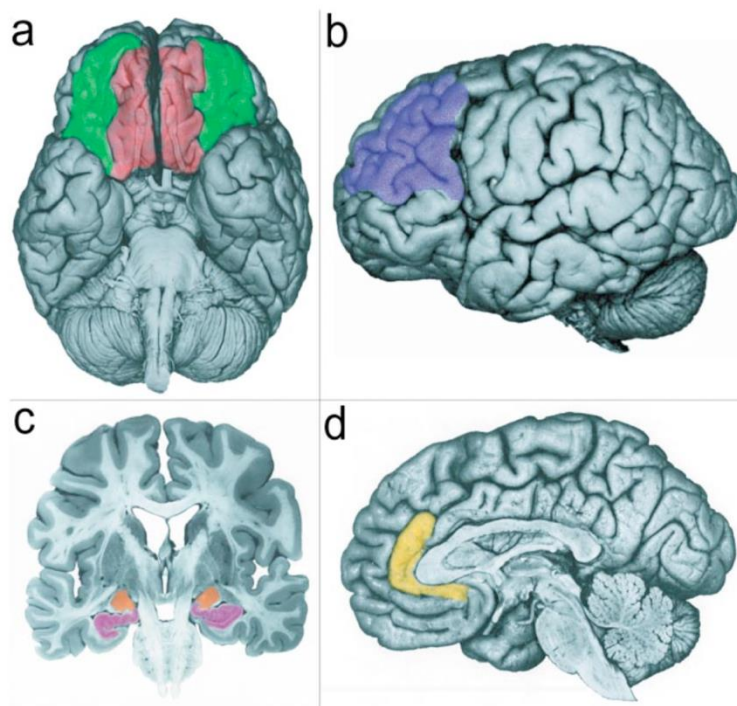
**Corteccia prefrontale.** La corteccia prefrontale (*Prefrontal Cortex*, PFC) è una regione della neocorteccia situata nel lobo frontale anteriore e strettamente connessa al lobo temporale. Composta da diverse aree, la corteccia prefrontale svolge ruoli complessi, tra cui l'integrazione di informazioni sociali ed emotive, e la gestione delle funzioni esecutive e associative. Essa è coinvolta nella regolazione delle emozioni, comprese quelle sociali, nelle risposte autonome, nella modulazione del dolore, nell'aggressività, nonché nei comportamenti sessuali e alimentari. Le ricerche hanno evidenziato che, nei pazienti affetti da depressione, si osserva una riduzione del volume della PFC (Pizzagalli & Roberts, 2022). Studi di *neuroimaging* hanno mostrato che, in tali pazienti, questa struttura cerebrale può manifestare iperattivazione in alcune regioni (e.g., la corteccia prefrontale ventromediale) e ipoattivazione in altre (e.g., la corteccia prefrontale dorsolaterale) (Liu et al., 2017). Le aree ipoattivate sembrano essere correlate a sintomi tipici della depressione, come il rallentamento psicomotorio e l'anedonia (Palazidou, 2012). Inoltre, si ritiene che tali ipoattivazioni possano influenzare negativamente la capacità di completare i compiti, riducendo la motivazione e contribuendo a comportamenti disfunzionali (Davidson et al., 2002).

**Corteccia cingolata anteriore.** La corteccia cingolata anteriore (*Anterior Cingulate Cortex*, ACC) è una struttura situata nel giro del cingolo, nella parte superiore dei lobi frontali. Essa funge da punto di convergenza per informazioni viscerali, attentive ed emotivo-affettive, provenienti sia dal sistema limbico sia dalle aree prefrontali. L'ACC sembra essere coinvolta nella selezione e modulazione delle risposte, nel cambiamento dell'attenzione e nell'esperienza consapevole delle emozioni. Di conseguenza, lesioni a questa regione possono causare deficit affettivi e sociali, come impulsività, disinibizione e ridotto giudizio sociale (Thayer & Lane, 2000). Essendo anatomicamente e funzionalmente correlata alla PFC, la ACC è associata a una riduzione di volume e ad ipoattivazione negli individui che soffrono di depressione maggiore (Pizzagalli & Roberts, 2022; Davidson et al., 2002). La ACC è una regione eterogenea suddivisa in due parti: la suddivisione affettiva o ventrale, che sembra spiegare i sintomi somatici e vegetativi della depressione, e la suddivisione cognitiva o dorsale, che è probabilmente correlata ai deficit cognitivi e attentivi riscontrati nel disturbo depressivo. In pazienti con depressione, entrambe le aree della corteccia cingolata anteriore mostrano alterazioni nella loro attività (Davidson et al., 2002).

**Ippocampo.** L'ippocampo è una regione cerebrale cruciale per il consolidamento delle informazioni, coinvolta in processi mnestici come la memorizzazione di dati spaziali, contestuali, dichiarativi ed episodici. Situato nel lobo temporale mediale e parte del circuito limbico, l'ippocampo è strettamente connesso all'amigdala, modulandone l'attività e le risposte emozionali. Questo legame spiega in parte alcuni sintomi della depressione, come deficit

mnestici, il sentimento di inutilità, senso di colpa e pensieri suicidari (Nestler et al., 2002). La disfunzione dell'ippocampo può portare a risposte emotive inappropriate rispetto al contesto e influenzare negativamente la regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente aumento dei livelli di cortisolo, l'ormone dello stress (Palazidou, 2012; Davidson et al., 2002). Studi recenti hanno rilevato che i pazienti con depressione presentano una riduzione volumetrica dell'ippocampo rispetto agli individui sani, associata a *bias* di memoria negativi (Gerritsen et al., 2012). Inoltre, i cambiamenti volumetrici nell'ippocampo possono essere influenzati da fattori come età, gravità della patologia, durata degli episodi depressivi e stress (Davidson et al., 2002). Negli studi di *neuroimaging*, è stata osservata una maggiore attivazione dell'ippocampo in risposta a stimoli negativi rispetto a stimoli piacevoli o neutri (Hamilton & Gotlib, 2008).

**Amigdala.** L'amigdala, situata nel lobo temporale mediale e parte del circuito limbico, è un centro essenziale per l'integrazione e regolazione degli stati emotivi. Essa attribuisce significato emotivo alle esperienze vissute dall'individuo. A livello strutturale, studi recenti hanno rilevato che nei pazienti affetti da depressione l'amigdala tende a presentare un aumento del volume, un dato che potrebbe spiegare la presenza di un *bias* negativo nella memoria (Gerritsen et al., 2012). Inoltre, è stata osservata un'asimmetria significativa, con una riduzione della dimensione della sezione di destra rispetto a quella di sinistra, correlata alla gravità della patologia depressiva. Ulteriori ricerche hanno dimostrato una correlazione tra gravità della depressione e attivazione dell'amigdala: l'iperattivazione di questa struttura può influenzare la valutazione delle informazioni in entrata e determinare risposte emotive inappropriate. Questa alterazione nell'attivazione potrebbe rappresentare un substrato biologico dell'ansia e della paura, spiegando sintomi come l'anedonia, l'ansia e l'abulia (Davidson et al., 2002; Palazidou, 2012).



**Figura 1.3** Regioni cerebrali coinvolte nei disturbi dell'umore. Dove: (a) Corteccia prefrontale orbitale (in verde) e corteccia prefrontale ventromediale (in rosso); (b) Corteccia prefrontale dorsolaterale (in blu); (c) Ippocampo (in viola) e amigdala (in arancione); (d) Corteccia cingolata anteriore (in giallo) (*Tratto da Davidson et al., 2002*).

## Capitolo 2

### I ritmi circadiani nella depressione

#### 2.1 I ritmi circadiani

In tutte le specie animali, è possibile osservare una molteplicità di cambiamenti fisiologici che seguono cicli regolari, ripetendosi ogni 24 ore (Germain & Kupfer, 2008). Un ciclo può essere definito come una sequenza di eventi che si ripetono seguendo un ordine costante e prevedibile. Le sue caratteristiche principali comprendono l'ampiezza, che rappresenta la differenza tra la media del ritmo e l'oscillazione massima; il periodo, ovvero la durata necessaria per completare un intero ciclo; e la fase, che corrisponde alle diverse parti in cui il ciclo può essere suddiviso. Il ritmo, invece, si riferisce alla ripetizione regolare di questi cicli nel tempo (Reid, 2019). Tra i parametri che caratterizzano un ritmo, figurano l'acrofase (o *Zenit*), il punto di massima intensità (e.g., picco della temperatura corporea nel tardo pomeriggio), e la batifase (o *Nadir*), il punto di minima intensità (e.g., temperatura corporea minima a metà della notte) (Giuseppe & Giovanni, 2002). Un esempio particolarmente significativo sono i ritmi circadiani, la cui durata approssimativa è di circa 24 ore. Questi ritmi si rinnovano quotidianamente grazie a meccanismi molecolari regolati dal sistema nervoso centrale e sono sincronizzati principalmente dall'alternanza tra luce e buio, che funge da sincronizzatore esterno (Reid, 2019). Infatti, il termine circadiano significa "intorno al giorno". Questo sistema rappresenta un adattamento evolutivo al ciclo solare, permettendo all'organismo di anticipare e rispondere ai cambiamenti ambientali previsti (Walker et al., 2020). In questo contesto, si definisce cronotipo la preferenza individuale per determinati momenti della giornata in cui si è più attivi o predisposti al riposo, riflettendo differenze personali nei ritmi quotidiani. Questa caratteristica, strettamente collegata al benessere, permette di suddividere gli individui in tre principali tipologie circadiane: mattutini, intermedi e serotini. I mattinieri tendono a coricarsi e svegliarsi presto, raggiungendo il massimo delle prestazioni fisiche e mentali al mattino, mentre i serotini, più attivi verso sera, preferiscono andare a letto e svegliarsi più tardi. Circa il 40% degli adulti rientra in una delle categorie estreme, mentre la maggior parte si colloca in una fascia intermedia (Kivelä et al., 2018). A differenza di un sistema puramente omeostatico, i ritmi circadiani si basano su oscillatori interni, che regolano i processi fisiologici e comportamentali sincronizzandosi con le variazioni regolari dell'ambiente. Tale regolazione avviene mediante orologi biologici che si adattano alle condizioni esterne attraverso segnali esogeni, detti *zeitgeber*. Questi segnali possono essere di origine ambientale (*zeitgeber* fisici), come l'alternanza luce-buio e le stagioni, oppure di natura sociale (*zeitgeber* sociali), come orari lavorativi, scolastici e abitudini culturali. Gli *zeitgeber* fungono da

metronomi, modulando i ritmi biologici; tuttavia in assenza di questi segnali esterni, i ritmi fisiologici persistono, ma la loro durata tende a diventare variabile, evidenziando la presenza di un forte controllo endogeno (Reid, 2019; Ehlers et al., 1988).

Tra gli anni '30 e '70, furono condotti esperimenti pionieristici di isolamento ambientale per un periodo prolungato, volti a dimostrare l'esistenza e la natura autonoma dei ritmi circadiani, vale a dire la capacità degli stessi di autoregolarsi senza la necessità di segnali esterni. Queste ricerche dimostrarono l'esistenza di un fenomeno chiamato desincronizzazione interna, caratterizzato dallo sfasamento dei ritmi biologici interni. In particolare, venne messo in evidenza come, in assenza di stimoli esterni come la luce, i ritmi biologici interni si mantenessero, nonostante subissero significative alterazioni: con il prolungarsi dell'isolamento, tali cicli si estendevano oltre le 24 ore (Aschoff, 1965; Germain & Kupfer, 2008). Un esempio di desincronizzazione interna è osservabile anche nel fenomeno del *jet-lag*, che si verifica a seguito di un rapido cambiamento di latitudine, richiedendo diversi giorni per ristabilire il normale ciclo sonno-veglia (Foster & Kreitzman, 2014). In conclusione, questi studi confermarono la natura intrinseca dei ritmi circadiani, regolati da meccanismi endogeni. Tali risultati evidenziarono l'esistenza di un orologio biologico interno in grado di mantenere i cicli sonno-veglia, sebbene con una durata alterata rispetto al consueto ciclo di 24 ore.

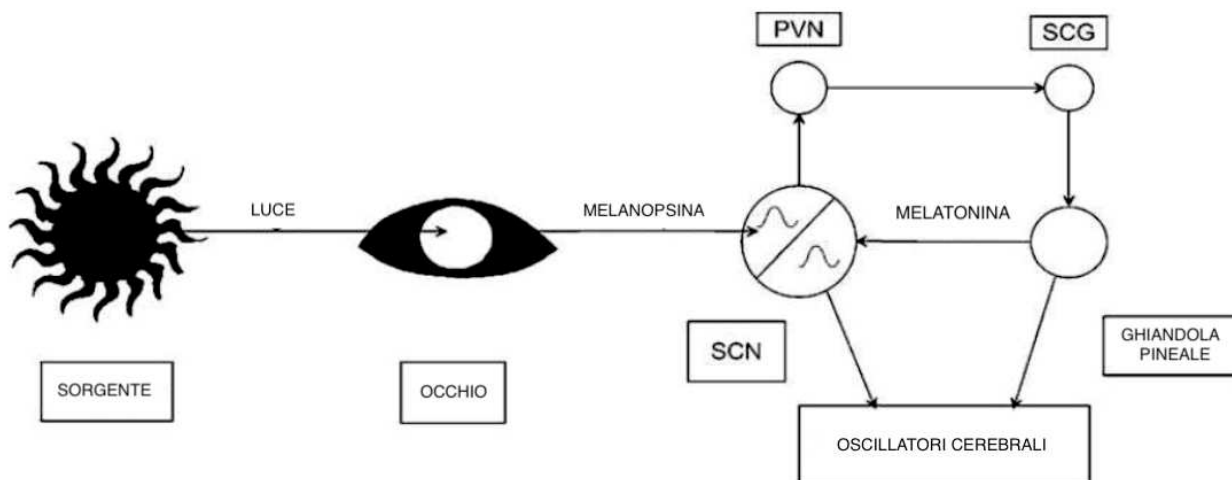
### **2.1.1 Neurobiologia dei ritmi circadiani**

La neurobiologia dei ritmi circadiani esplora i meccanismi biologici che regolano i cicli di 24 ore, essenziali per un ottimale funzionamento dell'organismo. Questi ritmi sono gestiti da strutture cerebrali specifiche e modulati da fattori interni ed esterni che influenzano processi fisiologici e comportamentali. L'interazione tra segnali esterni, come la luce, e regolazioni interne permette di sincronizzare le attività cellulari e sistemiche con il ciclo giorno-notte (Germain & Kupfer, 2008). Il principale *zeitgeber* è la luce, la quale viene captata da specifici recettori gangliari fotosensibili: cellule gangliari retiniche intrinsecamente fotosensibili, cellule gangliari retiniche fotosensibili e cellule gangliari retiniche contenenti melanopsina. I suddetti recettori sono localizzati nella retina e contengono un fotopigmento: la melanopsina. Tali recettori trasducono il segnale luminoso, attraverso sinapsi glutammatergiche, e inviano assoni, tramite il tratto retinoipotalamico, nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo (*suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus*, SCN), nel nucleo preottico ventrolaterale dell'ipotalamo (*ventrolateral preoptic nucleus of the hypothalamus*, VLPO) e nell'area subparaventricolare (*subparaventricular area*, SPZ) (Germain & Kupfer, 2008; Benarroch, 2011).

Il nucleo soprachiasmatico è il principale oscillatore circadiano del cervello ed è localizzato nella zona paraventricolare ventrale dell'ipotalamo (Sollars & Pickard, 2015). La sua

funzione consiste nel trasmettere la ritmicità alle strutture centrali e periferiche sia direttamente, attraverso segnali neurali e neuroendocrini, sia indirettamente, regolando l'alimentazione e la temperatura corporea (Rosenwasser & Turek, 2015). Sebbene l'attività del nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo sia influenzata dai cicli di luce e buio, i suoi neuroni mantengono un ritmo autonomo di circa 24 ore. Parallelamente, il nucleo soprachiasmatico regola l'attività della ghiandola pineale, modulando la secrezione di melatonina, un ormone chiave per la regolazione del ciclo sonno-veglia. La melatonina viene secreta durante la notte e inibita dalla luce, fungendo da segnale per sincronizzare l'organismo con i ritmi circadiani (Germain & Kupfer, 2008). Il sistema circadiano regola, inoltre, la secrezione dei glucocorticoidi, come il cortisolo, dalle ghiandole surrenali. Il cortisolo, anche noto come ormone dello stress, viene secreto dall'organismo in risposta a situazioni stressanti, fungendo da meccanismo di difesa (Mikulska et al., 2021). Tuttavia, se i livelli di cortisolo rimangono elevati per un periodo prolungato, possono manifestarsi effetti negativi sul benessere psicofisiologico. L'eccesso di cortisolo, spesso associato a esperienze stressanti come traumi o malattie pregresse, può causare disturbi emotivi (e.g., sbalzi d'umore e calo del tono dell'umore), cognitivi (e.g., compromissione della memoria) e comportamentali (Kandhalu, 2013; Mikulska et al., 2021). Se lo stress persiste nel tempo, può anche indurre alterazioni permanenti nei circuiti neurali, compromettendo ulteriormente le capacità cognitive (Mikulska et al., 2021). Normalmente, il picco di cortisolo si verifica al mattino e la sua concentrazione è fondamentale nelle risposte fisiologiche e comportamentali allo stress. In condizioni patologiche come il disturbo depressivo maggiore, si osserva una maggiore concentrazione di cortisolo, mediata da un meccanismo a *feedback* negativo lungo l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*, HPA axis) (Walker et al., 2020). Questo asse, cruciale per mantenere l'omeostasi corporea e regolare la risposta allo stress, diventa iperattivo, conducendo a un'ulteriore secrezione di cortisolo e aggravando il quadro clinico (Mikulska et al., 2021). I ritmi circadiani, regolati principalmente dal nucleo soprachiasmatico, influenzano profondamente diverse funzioni fisiologiche, come il metabolismo, la secrezione ormonale e il sonno, i quali si associano, a loro volta, ad aspetti di regolazione cognitiva ed emotiva. I segnali provenienti dal nucleo soprachiasmatico vengono trasmessi attraverso la zona sottoparaventricolare ventrale (*ventral subparaventricular zone*, vSPZ) e dorsale, sotto il nucleo paraventricolare (*paraventricular nucleus*, PVN) i quali, dopo aver inviato segnali al ganglio cervicale superiore (*superior cervical ganglion*, SCG), li inviano alla ghiandola pineale per regolare gli oscillatori cerebrali, come è possibile osservare nella Figura 2.1 (Sollars & Pickard, 2015). Lesioni a quest'area compromettono ritmi importanti tra cui il ciclo sonno-veglia, la temperatura corporea e l'attività motoria, mettendo in evidenza l'importanza di questa struttura nella sincronizzazione dei processi fisiologici e comportamentali (Pandi-Perumal

et al., 2009; Sollars & Pickard, 2015).

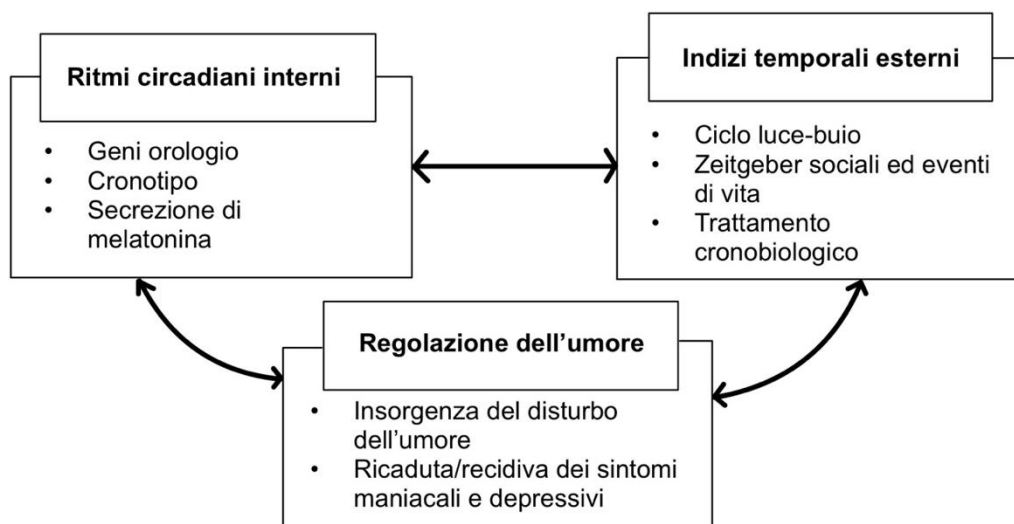


**Figura 2.1** Regolazione circadiana operata dal nucleo soprachiasmatico. La luce che penetra nell'occhio trasmette segnali al nucleo soprachiasmatico (SCN) il quale, a sua volta, comunica con il nucleo paraventricolare (PVN) e il ganglio cervicale superiore (SCG). In seguito, il segnale circadiano viene inviato alla ghiandola pineale, deputata alla produzione della melatonina, per coordinare gli oscillatori interni. La melatonina esercita un'azione di retroazione sul nucleo soprachiasmatico, influenzando gli oscillatori cerebrali situati al di fuori di questa regione (Adattato da Pandi-Perumal et al., 2009).

Il sonno, in particolare, è un processo fisiologico e comportamentale fondamentale, fortemente influenzato dai ritmi circadiani. Si tratta di un'attività regolata da meccanismi omeostatici, che si manifesta con una temporanea riduzione della mobilità e della reattività sensoriale (Siegel, 2008). Questo stato risulta essenziale per il mantenimento del benessere psicofisico, poiché coinvolge diversi processi, tra cui la regolazione ormonale, il rafforzamento del sistema immunitario e l'eliminazione delle neurotossine dal cervello. Pertanto, un sonno di qualità è indispensabile per il corretto funzionamento dell'organismo (Baranwal, Yu & Siegel, 2023). La struttura del sonno, detta anche architettura del sonno, si articola in cicli che durano circa 90 minuti, alternando fasi di sonno non-REM (*Non-Rapid Eye Movement*, NREM) e sonno REM (*Rapid Eye Movement*). Nel corso di una notte tipica, si osserva il susseguirsi di 4-5 cicli di sonno. Ogni ciclo NREM è composto da tre stadi: N1 (fase di transizione dalla veglia al sonno), N2 (sonno leggero) e N3 (sonno profondo), seguito dalla fase REM. Il sonno profondo, o stadio N3, riveste un ruolo cruciale per il consolidamento della memoria e il recupero fisico, mentre la fase REM, caratterizzata da rapidi movimenti oculari, è associata all'attività onirica e a ulteriori processi di consolidamento mnestico (Baranwal, Yu & Siegel, 2023). L'alternanza equilibrata tra queste fasi è fondamentale per garantire i benefici ristoratori del sonno, essenziali per il benessere psicofisico e il mantenimento della salute (Baranwal, Yu & Siegel, 2023).

Il disallineamento tra i ritmi circadiani interni e gli stimoli esterni, come la luce o gli orari

dei pasti, può provocare una serie di disturbi, tra cui alterazioni del sonno, affaticamento, variazioni ormonali e cambiamenti dell'umore (si veda Figura 2.2) (Walker et al., 2020). Questo disallineamento tra le oscillazioni centrali e periferiche è associato a gravi conseguenze per la salute, tra cui obesità, diabete, malattie cardiache, cancro nonché disturbi mentali (Rosenwasser & Turek, 2015). L'influenza circadiana si estende anche alle funzioni cognitive ed emotive: una privazione prolungata del sonno compromette l'attenzione, la memoria e la reattività emotiva, portando a instabilità emotiva, irritabilità e difficoltà nel riconoscere e gestire le emozioni (Goldstein & Walker, 2015). La regolazione emotiva, infatti, dipende in larga parte dai ritmi circadiani. Il sonno, soprattutto il sonno REM, svolge inoltre un ruolo cruciale nel consolidamento dei ricordi emotivi, e nella modulazione della paura condizionata (Goldstein & Walker, 2014). La perdita di sonno prolungata può causare uno squilibrio emotivo, caratterizzato da una reattività esagerata del sistema limbico a stimoli sia negativi sia positivi, e può compromettere la capacità di discriminare correttamente tra segnali minacciosi e non minacciosi (Goldstein & Walker, 2014). Questo stato di iperattività emotiva è frequentemente riscontrato nei disturbi mentali, come la depressione maggiore, dove si osservano anche alterazioni significative nei ritmi circadiani e nel ritmo sonno-veglia. Inoltre, l'interruzione dei ritmi circadiani dovuta a fattori esterni come l'esposizione alla luce artificiale durante la notte, è un elemento chiave che può contribuire allo sviluppo e all'aggravamento di disturbi dell'umore. Questo fenomeno è particolarmente evidente nei soggetti che lavorano con turni notturni, i quali presentano tassi più elevati di disturbi mentali e fisici, tra cui depressione, ansia, disturbi cardiovascolari e metabolici (Walker et al., 2020).



**Figura 2.2** Relazione tra ritmi circadiani, fattori esterni e umore. Si possono osservare le relazioni di interdipendenza tra i ritmi circadiani, segnali temporali esterni e regolazione dell'umore (Adattato da Takaesu, 2018).

## **2.2 Disfunzione del ritmo circadiano come meccanismo di vulnerabilità come per depressione**

La relazione tra i disturbi dell'umore e le alterazioni dei ritmi circadiani è ben documentata e studi epidemiologici suggeriscono che la disfunzione circadiana possa essere un fattore di rischio per lo sviluppo della depressione. I ritmi circadiani, che regolano funzioni vitali come il ciclo sonno-veglia, sono influenzati per lo più dalla luce, il principale segnale ambientale attraverso cui il corpo distingue il giorno dalla notte. L'esposizione irregolare o desincronizzata alla luce, specialmente quella artificiale durante le ore notturne, è stata associata a una disregolazione dei ritmi circadiani, con effetti negativi sul benessere psicologico e fisiologico. In questo contesto, l'utilizzo di dispositivi elettronici e il lavoro notturno rappresentano due condizioni che possono compromettere il funzionamento dell'orologio biologico, contribuendo così all'insorgenza o all'aggravamento del disturbo depressivo nei soggetti predisposti (Walker et al., 2020). Di conseguenza, le alterazioni circadiane, e in particolare l'insonnia, emergono come fattori che possono predisporre le persone allo sviluppo della depressione. Sebbene i meccanismi che spiegano questa associazione non siano ancora del tutto chiari, numerosi studi hanno evidenziato come l'insonnia e altri disturbi del sonno fungano da indicatori indipendenti di disturbi depressivi (Riemann et al., 2020; Vargas & Perlis, 2020). Non solo, ma l'insonnia spesso si manifesta settimane prima dell'insorgenza dei disturbi depressivi. Ad esempio, uno studio condotto nel 1996 ha monitorato 14 pazienti in remissione da depressione maggiore per esaminare se i disturbi del sonno potessero anticipare una ricaduta. Dei partecipanti, sette hanno successivamente avuto una ricaduta, mentre gli altri sette hanno mantenuto la remissione (Perlis et al., 1996). I risultati hanno rivelato che, nelle settimane precedenti alla ricaduta, i pazienti hanno mostrato un incremento progressivo dei disturbi del sonno. Ciò suggerisce che tali disturbi possono fungere da segnali precoci di un'imminente ricaduta, identificando i disturbi del sonno come sintomi prodromici fino a cinque settimane prima di una recidiva depressiva (Perlis et al., 1996). L'importanza dell'insonnia come fattore predisponente alla depressione è ulteriormente avvalorata dallo studio *Epidemiologic Catchment Area (ECA)*, che ha riscontrato una prevalenza di disturbi del sonno persistenti compresa tra il 12% e il 15% a sei mesi (Lustberg & Reynolds, 2000). Questo è stato accompagnato da un'elevata incidenza di disturbi psichiatrici tra coloro che soffrivano di insonnia o ipersonnia (Lustberg & Reynolds, 2000). Parallelamente, una metanalisi di 21 studi longitudinali condotta da Baglioni e collaboratori (2011) ha dimostrato che i soggetti non depressi ma affetti da insonnia hanno un rischio doppio di sviluppare depressione rispetto a quelli senza disturbi del sonno, con un'incidenza del 13% circa contro il 4%. Questi dati suggeriscono che il trattamento precoce dell'insonnia potrebbe ridurre significativamente il rischio di sviluppare depressione, configurandosi come una potenziale strategia preventiva nel

campo della salute mentale (Baglioni et al., 2011). La forte connessione tra insonnia e disregolazione emotiva indica infatti che la gestione dei disturbi del sonno può contribuire a contrastare l'insorgenza della depressione e a migliorare il benessere psicologico complessivo (Baglioni et al., 2011). Le crescenti evidenze dimostrano quindi che i disturbi circadiani e l'insonnia non solo accompagnano frequentemente la depressione, ma possono precederla e influenzarne la gravità e il decorso a lungo termine. Difatti, una revisione sistematica ha riscontrato tassi di depressione significativamente più bassi tra i pazienti trattati per l'insonnia rispetto a pazienti che non avevano ricevuto un trattamento per l'insonnia, sottolineando che la remissione completa dei sintomi d'insonnia è essenziale per ridurre significativamente il rischio di sviluppare la depressione (Boland et al., 2023).

Una delle conseguenze più evidenti della disfunzione circadiana è l'interruzione del sonno, la quale rappresenta uno dei criteri diagnostici della depressione. Circa l'80% dei pazienti che soffrono di depressione presenta insonnia, ed è considerata un fattore di rischio per la comparsa di episodi depressivi, nonché un segnale precoce di recidiva (Soria & Urretavizcaya, 2009). La privazione o la frammentazione del sonno, in altre parole la desincronizzazione circadiana, influiscono negativamente sull'umore, sulle funzioni cognitive e sui livelli di energia fisica, aumentando il rischio di sviluppare disturbi depressivi e aggravando il decorso della patologia stessa. Inoltre, la desincronizzazione circadiana può fungere da fattore predisponente, rendendo più probabile l'insorgenza di problematiche legate alla depressione (Hickie et al., 2013). Pertanto, l'interazione tra fase circadiana e durata della veglia può influenzare il funzionamento cognitivo e le fluttuazioni fisiologiche nel corso della giornata.

L'esposizione prolungata alla luce artificiale durante la notte, sempre più comune nella società contemporanea, altera i ritmi circadiani con ripercussioni dirette sui disturbi dell'umore. Si stima che il 15-20% delle persone impiegate in turni di lavoro notturni presenti una maggiore incidenza di patologie cardiovascolari, metaboliche e psichiatriche, inclusa la depressione (Walker et al., 2020). Oltre a compromettere l'umore, l'interruzione dei ritmi circadiani rappresenta un fattore di rischio per varie patologie (Rosenwasser & Turek, 2015). Le evidenze cliniche mostrano che tali disfunzioni circadiane possono contribuire alla depressione, specificatamente attraverso alterazioni nei ritmi di secrezione di cortisolo, melatonina, ormoni tiroidei e monoamine, nonché nella temperatura corporea (Soria & Urretavizcaya, 2009). Questi squilibri indicano che la disregolazione possa contribuire alla manifestazione dei sintomi depressivi. Sebbene non esista ancora un nesso causale stabilito in modo definitivo, le evidenze convergono sull'ipotesi che le alterazioni circadiane, in particolare i disturbi del sonno, giochino un ruolo critico nella fisiopatologia del disturbo depressivo (Pandi-Perumal et al., 2009).

### 2.2.1 Meccanismi genetici dei ritmi circadiani e alterazioni nella depressione

La percezione del tempo, definita come la capacità di valutare e interpretare la durata e la successione degli eventi, è regolata dai ritmi circadiani e sembra essere inscritta nel nostro patrimonio genetico. I geni regolano complessi meccanismi molecolari che sincronizzano le funzioni fisiologiche con il ciclo giorno-notte, assicurando che i processi biologici siano allineati con le variazioni ambientali quotidiane. Tali geni, tramite cicli di attivazione e repressione formano un orologio biologico interno che non solo regola i ritmi circadiani, ma esercita anche un profondo impatto sulla percezione temporale. La scoperta di questi meccanismi ha rivelato che la genetica ricopre una funzione chiave nel determinare la percezione del tempo e nel mantenimento dei ritmi fisiologici regolari (Soria & Urretavizcaya, 2009).

Uno dei primi geni associati al controllo dei ritmi circadiani è stato identificato nel 1971 da Ronald Konopka e Seymour Benzer nella *Drosophila melanogaster* (moscerino della frutta). Si tratta del gene *Period* (PER), il cui funzionamento è essenziale per la modulazione della durata del ciclo circadiano. Questo gene, codificante per la proteina PER, esiste in tre varianti: PER1, PER2 e PER3. Il gene *Period* partecipa a una serie di cicli a *feedback* negativo che regolano l'espressione genica in un periodo di circa 24 ore. Insieme a questo gene, sono stati identificati altri geni cruciali per i ritmi circadiani, come il gene *Cryptochrome* (presente in due varianti: CRY1 e CRY2) e il gene *Clock*, che rivestono un ruolo determinante nella regolazione dei segnali circadiani a livello cellulare. Le mutazioni o delezioni in questi geni possono infatti alterare la durata del periodo circadiano o compromettere la ritmicità circadiana stessa, con effetti negativi sull'equilibrio circadiano globale (Rosenwasser & Turek, 2015).

La funzione di questi geni però, non si limita al solo mantenimento dei ritmi circadiani. In particolare, il gene *Clock* è implicato nell'omeostasi sonno-veglia, suggerendo un legame diretto tra la regolazione circadiana e i ritmi del sonno (Rosenwasser & Turek, 2015). Questo evidenzia il ruolo dei geni dell'orologio nel mantenimento della salute mentale e fisica. A livello molecolare, l'orologio circadiano non coinvolge solo i geni *Period* e *Cryptochrome*, ma anche altri geni come *Bmal1* e *Clock*, che sono direttamente implicati nella regolazione della ritmicità circadiana e nell'omeostasi del sonno (Quera Salva et al., 2011). Questi geni agiscono in stretta sinergia per mantenere la ciclicità fisiologica delle funzioni biologiche, garantendo che i processi interni siano sincronizzati con l'ambiente esterno.

La scoperta dell'orologio molecolare che regola i ritmi circadiani ha offerto nuove prospettive nello studio della predisposizione genetica alla depressione, rivelando come disfunzioni in questi geni possano influenzare i cicli sonno-veglia e contribuire allo sviluppo di disturbi mentali, tra cui la depressione maggiore (Soria & Urretavizcaya, 2009). Nello specifico, alterazioni nei geni dell'orologio circadiano, come *Clock*, sono state associate a disturbi

dell'umore, evidenziando un possibile legame tra la disfunzione dei ritmi circadiani e l'insorgenza di tali patologie (Quera Salva et al., 2011). Uno studio condotto su 620 pazienti con disturbo depressivo maggiore e disturbo bipolare ha approfondito questa relazione, esaminando l'influenza del gene *Clock* sui disturbi del sonno. Nei pazienti con depressione, l'allele C del gene *Clock* è risultato associato a difficoltà ad addormentarsi (insonnia iniziale), mentre nei pazienti bipolari lo stesso allele sembrava correlato a episodi di insonnia prolungata durante la notte. Invece, nei soggetti sani, non si è rilevata alcuna associazione significativa, suggerendo che l'effetto del gene *Clock* sui disturbi del sonno possa dipendere dalla presenza di un disturbo dell'umore (Serretti et al., 2003). Dunque, la genetica dei ritmi circadiani non solo regola i nostri cicli biologici quotidiani, ma rappresenta anche un'area d'indagine determinante per comprendere meglio il legame tra i geni circadiani e la predisposizione ai disturbi dell'umore, in particolare la depressione. Le evidenze raccolte fino ad ora indicano che mutazioni nei geni come *Clock*, *Period* e *Cryptochrome* possono alterare la normale sincronizzazione circadiana, influenzando negativamente sia i processi cognitivi sia i comportamenti affettivi (Soria & Urretavizcaya, 2009).

### **2.3 L'alterazione dei ritmi circadiani nella depressione**

Nei soggetti che soffrono di depressione si osservano frequentemente alterazioni dei ritmi circadiani in vari ambiti psicologici e fisiologici. Tra le modifiche più significative rientrano le variazioni quotidiane dell'umore, dell'attività cerebrale, della temperatura corporea, della secrezione ormonale, del ciclo sonno-veglia e dell'attività motoria (Monteleone, Martiadis & Maj, 2011). In particolare, si riscontra un aumento della temperatura corporea notturna, la cui normalizzazione è spesso accompagnata da un miglioramento dell'umore (Monteleone, Martiadis & Maj, 2011). Per quanto riguarda l'umore, nella maggior parte dei pazienti è peggiore al mattino, mentre una minoranza presenta un andamento opposto, noto come "variazione diurna invertita". Questo dato è supportato dallo studio *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR-D), che ha rivelato che circa il 22% dei pazienti sperimenta un peggioramento della sintomatologia depressiva con una riduzione dell'umore durante il giorno (Monteleone, Martiadis & Maj, 2011). Tale variazione dell'umore sembra dipendere dall'interazione tra la fase circadiana, ovvero un momento specifico del ciclo biologico di 24 ore, e la durata della veglia precedente. Ciò suggerisce che i disturbi circadiani e del sonno legati alla depressione possano avere effetti negativi sull'umore. A tal proposito, uno studio recente ha indagato questa interazione, esplorando le differenze nel metabolismo del glucosio cerebrale nei pazienti depressi e nei soggetti sani durante la giornata. I risultati indicano che nei soggetti con depressione le aree cerebrali associate alla veglia, come il tronco encefalico e l'ipotalamo, rimangono attive durante

tutto il giorno, compresa la notte. Al contrario, nei soggetti sani, queste stesse aree sono meno attive durante il periodo serale. Inoltre, il miglioramento dell'umore serale nei pazienti depressi è associato a una rete neurale dorsale coinvolta nella regolazione degli affetti. D'altra parte, nei soggetti sani, si osserva un aumento dell'attività cerebrale serale nelle aree coinvolte nella regolazione emotiva, favorendo il miglioramento dell'umore. In sintesi, i soggetti depressi mostrano un'attivazione prolungata delle aree legate alla veglia, mentre i soggetti sani presentano un incremento dell'attività nelle aree associate al sonno e alla regolazione positiva dell'umore (Germain & Kupfer, 2008). Anche a livello ormonale si riscontrano anomalie nei pazienti che soffrono di depressione, tra cui una secrezione anticipata di cortisolo, l'ormone dello stress, e un avanzamento di fase nella produzione di melatonina, l'ormone che regola il sonno (Germain & Kupfer, 2008; Pandi-Perumal et al., 2009).

Oltre alle fluttuazioni dell'umore, della temperatura corporea e della secrezione ormonale, i disturbi circadiani più frequentemente riportati riguardano il ciclo sonno-veglia. Nei pazienti depressi, è comune osservare problemi del sonno, tra cui difficoltà ad addormentarsi, frequenti risvegli notturni e risvegli precoci mattutini (Baglioni et al., 2011; Riemann et al., 2020). Questi disturbi si accompagnano a cambiamenti nell'architettura del sonno, come una riduzione della latenza del sonno REM e un aumento della sua durata, compromettendo così la qualità del riposo e rendendo difficile ottenere un sonno ristoratore (Germain & Kupfer, 2008; Monteleone, Martiadis & Maj, 2011). Le stime epidemiologiche indicano che tra il 50% e il 90% circa dei soggetti con disturbo depressivo riportano una significativa compromissione della qualità e/o della durata del sonno (Monteleone, Martiadis & Maj, 2011). In questa prospettiva, è importante sottolineare che l'insonnia precede l'insorgenza e la recidiva della depressione in circa il 40% dei casi, come evidenziato da uno studio di Ohayon e Roth (2003). Inoltre, questa ricerca ha rivelato che il 19% delle persone con insonnia presenta un deterioramento delle funzioni diurne, con un'incidenza che aumenta con l'età (Ohayon & Roth, 2003). Di conseguenza, il rischio di sviluppare il disturbo depressivo maggiore è significativamente più elevato negli individui che soffrono di insonnia (Germain & Kupfer, 2008). È necessario tenere presente che, parallelamente a questi aspetti, le anomalie nell'architettura del sonno tendono a normalizzarsi con il miglioramento dell'umore; infatti, in molti casi, si osserva un ripristino completo della struttura del sonno dopo la remissione della depressione (Monteleone, Martiadis & Maj, 2011).

Dal punto di vista sintomatico, la riduzione del sonno o la desincronizzazione dei ritmi circadiani ha effetti diffusi su diversi livelli: emotivo, cognitivo e somatico. A livello emotivo, si manifestano maggiore irritabilità, fluttuazioni dell'umore, umore depresso, rabbia, impulsività e stress. Per esempio, i pazienti con insonnia tendono a percepire la vita in modo più negativo e affrontano gli eventi stressanti con strategie di *coping* meno efficaci rispetto a chi non ha difficoltà

legate al sonno. Questa visione disfunzionale può complicare ulteriormente la loro capacità di addormentarsi nei momenti di stress. Analogamente, le persone con depressione mostrano una maggiore vulnerabilità allo stress, spesso interpretando le esperienze negative in modo più negativo (Vargas & Perlis, 2020). A livello cognitivo, si riscontrano cali dell'attenzione, della concentrazione e della prontezza, oltre a un deterioramento nella memoria. Le funzioni cognitive generali risultano compromesse, con una ridotta capacità di svolgere più attività contemporaneamente, di prendere decisioni. Mentre, a livello somatico si possono osservare sintomi come sonnolenza, dolori e sensazioni di freddo, nonché un maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, disturbi metabolici, diabete e cancro (Wulff et al., 2010).

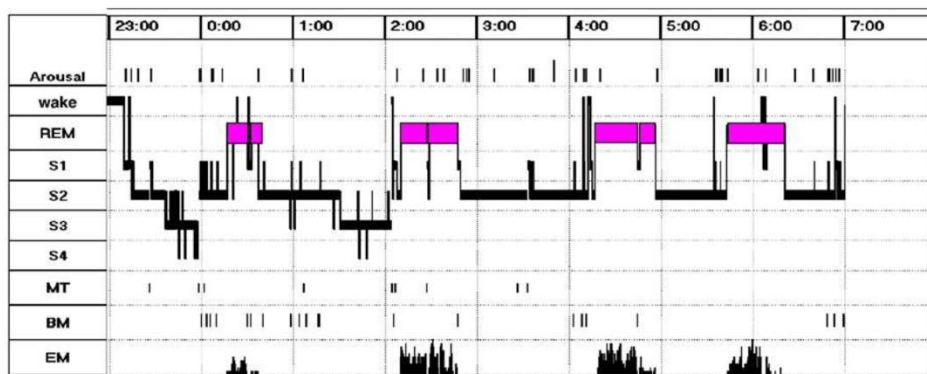
Alla luce di queste osservazioni, sono state formulate tre teorie circadiane per spiegare la patogenesi della depressione. La prima è l'ipotesi dell'anticipo di fase, secondo la quale i ritmi biologici dei soggetti depressi (e.g., secrezione ormonale, temperatura corporea, sonno REM) sarebbero anticipati, causando risvegli precoci, lo spostamento della secrezione di melatonina e un ingresso anticipato nella fase di sonno REM (Germain & Kupfer, 2008). La seconda è la teoria della coincidenza della fase interna, la quale suggerisce che la depressione si manifesti quando il risveglio avviene in una fase critica del ritmo circadiano, come le prime ore del mattino, quando l'umore è peggiore (Germain & Kupfer, 2008). Infine, l'ipotesi del ritmo sociale mette in evidenza il ruolo degli *zeitgeber* sociali, suggerendo che cambiamenti nello stile di vita o eventi stressanti, soprattutto in individui vulnerabili, possano destabilizzare i ritmi circadiani e intensificare i sintomi depressivi. Studi hanno osservato che l'interruzione di questi stimoli sociali, che contribuiscono a regolare i ritmi fisiologici, può compromettere il sonno e rendere i ritmi circadiani meno regolari, aumentando il rischio di sviluppare disturbi dell'umore e accentuando la sintomatologia depressiva (Germain & Kupfer, 2008). In conclusione, le alterazioni circadiane influenzano negativamente il decorso della depressione, incidendo non solo sul ciclo sonno-veglia, ma anche sulla regolazione ormonale e sull'umore. La letteratura, infatti, concorda nell'affermare che una maggiore regolarità nei ritmi sociali è associata a una migliore qualità del sonno e a una riduzione della gravità dei sintomi depressivi. Inoltre, gli individui che lamentano insonnia hanno un rischio maggiore di sviluppare un disturbo depressivo (Germain & Kupfer, 2008). Tuttavia, non sono ancora del tutto compresi i meccanismi per i quali l'insonnia sarebbe un fattore predisponente la depressione (Baglioni et al., 2011).

### **2.3.1 Disregolazione del ritmo sonno-veglia nella depressione**

La regolazione del ritmo sonno-veglia ha un ruolo cardine nella salute fisica e mentale. Negli individui con depressione, le alterazioni di questo meccanismo possono diventare una variabile impattante sia nella patogenesi sia nel mantenimento del disturbo (Soria &

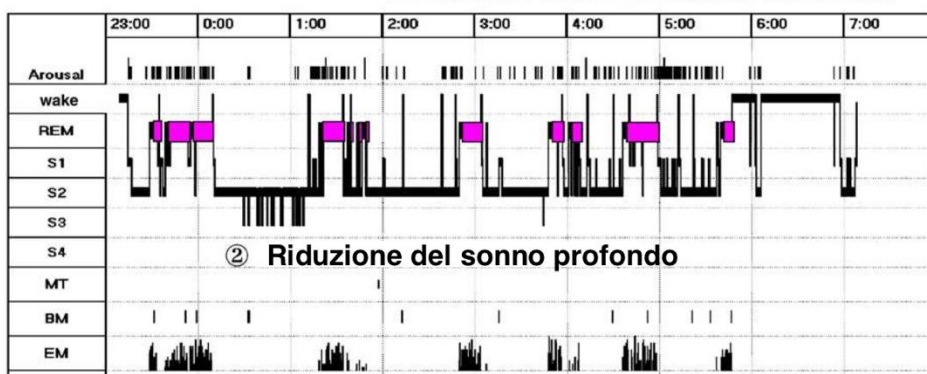
Urretavizcaya, 2009; Baranwal, Yu & Siegel, 2023). Queste disfunzioni si manifestano attraverso cambiamenti nell'architettura del sonno, in particolare nel sonno REM e nel sonno profondo. Tra le anomalie più comuni figura la riduzione della latenza del sonno REM, ovvero il tempo che intercorre tra l'inizio del sonno e il primo episodio REM. A questo si accompagna un aumento della durata complessiva del sonno REM e una maggiore densità dei movimenti oculari, come è possibile osservare nella Figura 2.3. In parallelo si osserva una riduzione della continuità del sonno, caratterizzata da molteplici risvegli e una latenza prolungata per addormentarsi. Anche il sonno profondo risulta significativamente ridotto, soprattutto nelle prime ore della notte (Riemann et al., 2020; Srinivasan et al., 2009). Le anomalie del sonno non si limitano agli episodi depressivi, ma possono manifestarsi anche in soggetti a rischio, suggerendo una connessione intrinseca tra la regolazione del sonno e dell'umore (Lustberg & Reynolds, 2000). La distribuzione temporale alterata dei cicli REM e NREM riflette disfunzioni nei meccanismi di regolazione del sonno (Srinivasan et al., 2009). Il sonno REM, in particolare, riveste un ruolo cruciale: non solo appare anticipato e prolungato, ma l'accentuata attività cerebrale in regioni come l'amigdala e l'ippocampo compromette la capacità di regolare le emozioni, aumentando la sensibilità agli stimoli negativi. Tali disfunzioni ostacolano la gestione delle emozioni negative e interferiscono con il consolidamento della memoria emotiva, perpetuando uno stato di disagio psicologico nei pazienti depressi (Goldstein & Walker, 2014). Inoltre, le alterazioni del sonno profondo e del sonno REM hanno un valore predittivo; in particolare, una riduzione della latenza REM e del sonno profondo prima del trattamento è correlata a un maggior rischio di ricaduta dopo la remissione, con la possibilità che questi parametri rimangano alterati anche dopo un trattamento antidepressivo efficace. Non a caso, molti antidepressivi inibiscono il sonno REM, e il grado di tale soppressione si è dimostrato correlato all'efficacia terapeutica, suggerendo che il sonno REM possa fungere da biomarcatore utile per valutare la risposta al trattamento (Riemann et al., 2020; Lustberg & Reynolds, 2000).

**a. Controllo sano**



**③ Disturbi della continuità del sonno**

**b. Paziente depresso**



**① Riduzione della latenza del sonno REM**

**Figura 2.3.** I due polisonnogrammi mostrano le caratteristiche del sonno in un soggetto sano (a) rispetto al sonno di un paziente con depressione (b). (1) Nella depressione, periodo che intercorre tra l'inizio del sonno e la prima comparsa del sonno REM (in rosa) è notevolmente ridotto. (2) Il paziente depresso trascorre meno tempo negli stadi 3 e 4 del sonno (stadi del sonno profondo). (3) Nella depressione, il numero di risvegli è aumentato e il paziente si sveglia presto al mattino. *Note.* BM = movimento corporeo; EM = movimento oculare; MT = tensione muscolare (*Adattato da Srinivasan et al., 2009*).

Un'ulteriore caratteristica rilevante della depressione è l'insonnia, che si manifesta in difficoltà nell'addormentamento, risvegli precoci o frequenti risvegli notturni. Questa condizione è comune nei pazienti come depressione e funge da fattore perpetuante del disturbo stesso. La mancanza di sonno adeguato compromette le attività diurne, causando stanchezza, irritabilità e deficit cognitivi, aumentando così la vulnerabilità a ulteriori peggioramenti dell'umore e allo sviluppo di sintomi depressivi (Baranwal, Yu & Siegel, 2023). La relazione bidirezionale tra sonno e depressione genera un circolo vizioso: i disturbi del sonno aggravano la depressione, rendendo più difficile ottenere un riposo rigenerante (Baranwal, Yu & Siegel, 2023). Un aspetto saliente di questa dinamica è la connessione tra depressione e alterazioni dei ritmi circadiani che regolano la secrezione ormonale. Nei pazienti depressi, è frequente osservare una riduzione dei livelli di melatonina, l'ormone fondamentale per la sincronizzazione dei ritmi biologici con

l'ambiente esterno. Questi soggetti, infatti, presentano spesso un avanzamento di fase nella secrezione di melatonina, ostacolando il mantenimento di un ciclo sonno-veglia regolare e contribuendo a una disregolazione globale dei ritmi circadiani (Pandi-Perumal et al., 2009; Hickie et al., 2013). Tali disfunzioni non solo favoriscono i disturbi del sonno, ma possono essere anche parte delle cause eziopatogenetiche della depressione (Soria & Urretavizcaya, 2009). È possibile che questo squilibrio derivi da una risposta anomala del corpo agli stimoli esterni, come la luce, aggravando la sintomatologia depressiva o, in alcuni casi, predisponendo alla depressione.

Per riassumere, il sonno svolge un ruolo centrale nella regolazione del benessere sia psicologico sia fisico. Le alterazioni del sonno non fanno solo parte della sintomatologia della depressione, ma ne perpetuano i sintomi aggravando il decorso. Pertanto, intervenire sui disturbi del sonno risulta fondamentale per migliorare la qualità di vita dei pazienti e facilitare il loro percorso di guarigione.

### **2.3.2 Disfunzione dell'asse HPA nella depressione**

Nella patofisiologia del disturbo depressivo, la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene (HPA) emerge come un fattore critico, poiché regola i ritmi circadiani e la secrezione del cortisolo. Nei soggetti sani, il rilascio di cortisolo segue un modello ben definito, caratterizzato da una massima secrezione al mattino, seguito da un graduale calo durante la giornata e da un successivo incremento serale, fino a raggiungere un nuovo picco al mattino (Monteleone, Martiadis & Maj, 2011). Tuttavia, nei soggetti che soffrono di depressione maggiore, si osservano anomalie rilevanti. In particolare, è stato riscontrato un aumento complessivo dei livelli di cortisolo, con l'effetto più pronunciato durante il *nadir* del ritmo circadiano, che corrisponde al momento di minima secrezione dell'ormone. L'aumento dell'ormone dello stress, comunemente riscontrato anche nell'insonnia cronica, potrebbe rappresentare un indicatore neurobiologico per entrambi i disturbi (Vargas & Perlis, 2020). Questo incremento suggerisce un anticipo di fase nella secrezione notturna del cortisolo, avvenendo prima del previsto rispetto al ciclo naturale (Monteleone, Martiadis & Maj, 2011).

La disfunzione dell'asse HPA nella depressione si manifesta attraverso un'ipersecrezione di cortisolo, correlata a un'iperattività dell'asse stesso, la quale compromette le funzioni cognitive e riduce il tono dell'umore (Mikulska et al., 2021). Un recente studio su 481 gemelli ha rilevato che chi ha un gemello con una pregressa storia clinica di depressione mostra variazioni nei livelli di cortisolo durante il giorno, con livelli generalmente più elevati. Queste differenze erano più marcate nei gemelli non monozigoti, suggerendo che l'alterazione dell'asse HPA potrebbe essere un indicatore di vulnerabilità alla depressione piuttosto che un suo effetto (Soria & Urretavizcaya, 2009; Wichers et al., 2008). In più, nei soggetti con depressione, la variabilità quotidiana della

secrezione di cortisolo è maggiore e meno strettamente correlata agli *zeitgeber* sociali. Questo fenomeno riflette una disfunzione nella sincronizzazione dei ritmi circadiani con i segnali ambientali, contribuendo alla complessità della disregolazione dell'asse HPA nella depressione. L'aumento della secrezione di cortisolo, insieme a una maggiore variabilità nei suoi livelli e a un'anticipazione del picco circadiano, evidenzia il ruolo cruciale delle alterazioni circadiane dell'asse HPA nella manifestazione e nello sviluppo dei disturbi dell'umore.

## Capitolo 3

### Trattamenti per la depressione basati sui ritmi circadiani

#### 3.1 Interventi per la depressione basati sui ritmi circadiani

Una valutazione clinica accurata è essenziale per identificare il trattamento più adeguato, al fine di ottimizzare la risposta terapeutica e promuovere il benessere generale del paziente (Asarnow & Manber, 2019). A questo proposito, l'approccio *Stepped Care*, ampiamente utilizzato nel trattamento della depressione, rappresenta un modello di assistenza sanitaria che prevede l'erogazione progressiva di interventi psicologici e farmacologici. Inizialmente, vengono somministrati interventi a bassa intensità, minimamente invasivi ma clinicamente efficaci, con la possibilità di intensificare le terapie se i risultati non sono soddisfacenti. Questo modello flessibile consente una personalizzazione del trattamento basata sui bisogni specifici del paziente, monitorando sistematicamente i progressi e ottimizzando le risorse disponibili per garantire l'efficacia terapeutica (Bower & Gilbody, 2005; Mareya et al., 2024).

Un elemento di rilievo è rappresentato dall'insonnia, spesso presente nei pazienti depressi, che costituisce un importante fattore di rischio per l'insorgenza e la recidiva della depressione (Edinger et al., 2023). Pertanto, per i pazienti con depressione in comorbidità con insonnia, un approccio integrato che combini trattamenti psicologici e farmacologici si rivela particolarmente efficace. Le attuali linee guida raccomandano un trattamento mirato per i disturbi depressivi associati a insonnia, evidenziando che i pazienti affetti da entrambe le condizioni possono trarre notevoli benefici dagli interventi basati sulla stabilizzazione dei ritmi circadiani, detti anche cronoterapeutici. Questi trattamenti mirano a risincronizzare i ritmi circadiani, facilitando una remissione temporanea dei sintomi (Gorwood, 2010). In questo contesto, la cronoterapia si configura come una strategia terapeutica promettente, utile per trattare la comorbidità di depressione e insonnia (Jakovljević, 2011).

##### 3.1.1 Ripristinare il ritmo circadiano nella depressione: approcci psicologici

Le terapie non farmacologiche rappresentano gli interventi di prima linea per il trattamento del disturbo depressivo maggiore nei pazienti con disregolazioni del ritmo circadiano, oltre a costituire un valido complemento ai trattamenti farmacologici. Nello specifico, interventi come la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia interpersonale e la cronoterapia (e.g., terapia della luce e deprivazione del sonno) hanno dimostrato di agire efficacemente sui ritmi circadiani, contribuendo così a ripristinare l'equilibrio tra sonno e veglia e migliorando la sintomatologia depressiva.

**Terapia cognitivo comportamentale.** La terapia cognitivo-comportamentale (*Cognitive Behavioral Therapy*, CBT) è ampiamente utilizzata nel trattamento del DDM, focalizzandosi sull'identificazione e la modificazione dei pensieri negativi e disfunzionali caratteristici del disturbo. Tale approccio si basa sulla ristrutturazione cognitiva la quale consente ai pazienti di sviluppare strategie efficaci per sostituire schemi di pensiero distorti con alternative più funzionali, al fine di ridurre i sintomi depressivi e migliorare il benessere psicologico complessivo (Otte et al., 2016). Nel trattamento della depressione in comorbidità con insonnia, la terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia (*Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia*, CBT-I) è considerata il trattamento di prima linea per l'insonnia cronica. Essa combina interventi cognitivi, comportamentali e psicoeducativi per interrompere il circolo vizioso che perpetua i disturbi del ritmo sonno-veglia. Gli interventi comportamentali e psicoeducativi includono la restrizione del sonno, il controllo degli stimoli, l'educazione all'igiene del sonno e le tecniche di rilassamento (Baglioni et al., 2020). La restrizione del sonno è una tecnica volta a rafforzare il bisogno naturale di dormire e a stabilizzare il ritmo sonno-veglia. Inizialmente, si riduce il tempo trascorso a letto per farlo coincidere con il riposo effettivo, e successivamente si aumenta progressivamente fino a raggiungere il proprio fabbisogno ideale. Un'alternativa a questa tecnica è la compressione del sonno, che intende migliorare il riposo riducendo gradualmente il tempo passato a letto. L'obiettivo è scoprire il fabbisogno di sonno ottimale, limitando le ore a letto fino a quando il sonno non diventa più profondo e continuo. Il controllo degli stimoli ha lo scopo di ristabilire un legame positivo tra il letto e il sonno. Il fine è quello di associare il letto esclusivamente al riposo, limitando attività che possano disturbare il sonno. Le indicazioni prevedono: andare a letto solo quando si è realmente assonnati, usare il letto solo per dormire e l'attività sessuale, e alzarsi se non si riesce a dormire, tornando a letto solo quando si ripresenta la sonnolenza. Ripetendo questi passaggi, si promuove una routine regolare, evitando distrazioni che impediscono un sonno continuo (e.g., sonnellini diurni), favorendo così un miglioramento della qualità del sonno a lungo termine. L'educazione all'igiene del sonno si concentra sull'informare i pazienti riguardo i fattori ambientali e comportamentali che influenzano il sonno, come evitare luci intense, mantenere la stanza tranquilla e una temperatura confortevole per dormire. La tecnica di rilassamento serve a ridurre la tensione fisica e mentale, utilizzando esercizi come il rilassamento muscolare e la meditazione per facilitare l'addormentamento (Baglioni et al., 2020). A supporto di questi interventi, l'uso di tecnologie innovative, come dispositivi *wearable* e applicazioni per *smartphone*, si sta gradualmente affermando come strumento di psicoeducazione basato su misurazioni oggettive, consentendo un monitoraggio continuo e non invasivo del sonno. Questi strumenti forniscono dati accurati sui parametri del sonno, ottimizzando la gestione clinica dei pazienti (Brietzke et al., 2019). Uno studio recente ha

esaminato se l'uso di dispositivi *wearable*, come intervento psicoeducativo, potesse alleviare i sintomi dell'insonnia e ridurre la discrepanza tra sonno percepito dai partecipanti e quello effettivamente misurato dai dispositivi. I partecipanti del gruppo di intervento hanno ricevuto un supporto personalizzato per interpretare i dati sul sonno raccolti dai dispositivi, con accesso ai propri parametri del sonno e ricevendo *feedback* personalizzati. Contrariamente, il gruppo di controllo ha partecipato a una singola sessione di educazione generale sul sonno e igiene del sonno, senza ricevere né *feedback* né accesso ai dati registrati dai dispositivi. I risultati hanno mostrato che, sebbene l'uso dello *smartwatch* nel gruppo di intervento abbia portato a una moderata riduzione dei sintomi dell'insonnia grazie alla comprensione dei *feedback* sui parametri del sonno, le differenze rispetto al gruppo di controllo non hanno raggiunto la significatività statistica. Tali risultati sottolineano la necessità di ulteriori ricerche per integrare i dati delle tecnologie indossabili con approcci terapeutici consolidati, come la CBT-I (Spina et al., 2023).

Le componenti cognitive, invece, si focalizzano sulla modifica delle credenze disfunzionali legate al sonno tramite tre tecniche principali: la ristrutturazione cognitiva, il controllo cognitivo e l'intenzione paradossale. La ristrutturazione cognitiva aiuta i pazienti a riconoscere e modificare le preoccupazioni e le false convinzioni riguardo l'insonnia, promuovendo l'adozione di strategie più adattive per il trattamento del disturbo. Il controllo cognitivo, detto anche "tempo di preoccupazione", incoraggia i pazienti a rilassarsi e a scrivere una lista delle proprie preoccupazioni e delle attività pianificate per il giorno successivo. Questa tecnica mira a prevenire pensieri intrusivi e ansiosi durante il processo di addormentamento, garantendo che tutte le preoccupazioni siano già state affrontate prima di coricarsi. L'intenzione paradossale, infine, è finalizzata a ridurre l'ansia anticipatoria legata all'addormentamento. I pazienti vengono incoraggiati a rimanere sdraiati a letto con gli occhi chiusi, cercando di mantenersi svegli il più a lungo possibile. Eliminando la pressione di cercare attivamente di addormentarsi, i pazienti spesso si addormentano più velocemente (Baglioni et al., 2020).

Uno studio randomizzato su 150 adulti con insonnia e depressione maggiore ha evidenziato che i miglioramenti dell'insonnia con CBT-I possono essere predittivi della remissione della depressione, suggerendo che trattare l'insonnia può facilitare un miglioramento più completo della sintomatologia depressiva (Gebara et al., 2018). Affrontare contemporaneamente la depressione e l'insonnia ha portato a una riduzione più rapida del disagio percepito dai pazienti, diminuendo il rischio che i sintomi di uno dei due disturbi ostacolino la remissione dell'altro. Tuttavia, nonostante il trattamento dell'insonnia sembri contribuire alla remissione dei sintomi depressivi, i meccanismi d'azione specifici che collegano la riduzione dell'insonnia alla depressione richiedono ulteriori studi. Infatti, questi benefici potrebbero non dipendere esclusivamente dalla depressione stessa. È dunque cruciale comprendere meglio come

il trattamento dell'insonnia influenzi sintomi depressivi come l'umore e l'anedonia (Gebara et al., 2018). In conclusione, la CBT-I si conferma come un'opzione terapeutica sicura ed efficace per l'insonnia nei pazienti con disturbo depressivo maggiore, sebbene siano necessari ulteriori studi per valutare la sua efficacia a lungo termine (Carney et al., 2017).

**Terapia interpersonale e del ritmo sociale.** La terapia interpersonale e del ritmo sociale (*Interpersonal and Social Rhythm Therapy*; IPSRT) è un approccio sviluppato per i disturbi dell'umore, in particolare il disturbo bipolare, integrando elementi della terapia interpersonale (*Interpersonal Therapy*, IPT) e la regolazione dei ritmi circadiani. Recentemente la terapia interpersonale e del ritmo sociale ha dimostrato risultati positivi anche nel trattamento del DDM associato a disfunzioni circadiane (Crowe et al., 2020). Il fondamento teorico di questa terapia risiede nel concetto di *zeitgeber* sociale: eventi che alterano i ritmi sociali, come cambiamenti nel ciclo sonno-veglia, nella routine dei pasti o nelle relazioni interpersonali, possono desincronizzare i ritmi circadiani fisiologici, predisponendo così allo sviluppo di episodi depressivi (Monteleone, Martiadis & Maj, 2011). Pertanto, la terapia interpersonale e del ritmo sociale mira a ripristinare una regolarità sia nei ritmi circadiani sia nei ritmi interpersonali, con l'obiettivo di migliorare l'umore e prevenire ricadute.

La terapia interpersonale e del ritmo sociale integra le tecniche della terapia interpersonale con un'attenzione particolare alle relazioni e ai problemi interpersonali attuali, come le transizioni di ruolo, i conflitti nelle relazioni e il lutto, includendo interventi mirati alla stabilizzazione dei ritmi sociali disorganizzati (de Mello et al., 2004). Viene poi enfatizzata l'importanza di una routine regolare, comprendente orari stabili per il sonno, i pasti e le attività sociali, per risincronizzare i ritmi circadiani con gli *zeitgebers* sociali (Jakovljević, 2011; Crowe et al., 2020). La stabilizzazione di tali ritmi migliora non solo i sintomi depressivi, ma anche aspetti fisiologici quali la secrezione di cortisolo e la regolazione della temperatura corporea (Boyce & Barriball, 2010). Nel contesto pratico, la terapia interpersonale e del ritmo sociale si articola in tre fasi principali: iniziale, intermedia e di mantenimento o continuazione. Durante la fase iniziale, il terapeuta raccoglie una dettagliata anamnesi e introduce la *Social Rhythm Metric* (SRM), uno strumento progettato per monitorare i ritmi quotidiani del paziente e identificare uno squilibrio del ritmo circadiani e sociali. Nella fase intermedia, si interviene sulle problematiche interpersonali nonché le difficoltà presentate dall'individuo nelle interazioni sociali, con l'obiettivo di promuovere una maggiore regolarità nei ritmi sociali e affrontare le difficoltà relazionali e sociali del paziente. Infine, nella fase di continuazione o mantenimento, si riducono progressivamente le sedute, permettendo al paziente di gestire autonomamente i progressi raggiunti anche in presenza di eventi stressanti o cambiamenti di vita significativi (Bonfils & Novik, 2021).

La terapia interpersonale e del ritmo sociale si orienta sul supporto ai pazienti nella riduzione degli *stressor*, definiti come fattori o eventi stressanti per un individuo. In questo contesto, gli *stressor* circadiani fanno riferimento a quei fattori che disturbano i ritmi biologici, mentre gli *stressor* interpersonali riguardano conflitti o cambiamenti nelle relazioni sociali. Ridurre tali *stressor*, infatti, è cruciale per prevenire le ricadute depressive e promuovere un miglioramento sia a livello sintomatico sia a livello funzionale (Crowe et al., 2020). In questa prospettiva, uno studio del 2020 su pazienti con disturbo depressivo maggiore, ha esaminato la sicurezza e l'efficacia della terapia interpersonale e del ritmo sociale. L'obiettivo principale era verificare la presenza di eventuali effetti collaterali e monitorare l'andamento dei sintomi depressivi e del funzionamento sociale per un periodo di 12 mesi. I risultati hanno evidenziato che nessun paziente ha riportato effetti avversi, e che dopo un anno si sono registrati miglioramenti rilevanti sia nella riduzione dei sintomi depressivi sia nel miglioramento del funzionamento sociale (si veda Tabella 3.1). Questi dati suggeriscono che la terapia possa essere un trattamento efficace per migliorare l'umore e il funzionamento generale del paziente (Crowe et al., 2020). Tuttavia, va considerato che mantenere una regolarità costante nei ritmi circadiani può risultare complesso, specialmente in contesti di elevato stress o imprevedibilità. Inoltre, le evidenze scientifiche a sostegno dell'efficacia di questa terapia nella depressione maggiore sono ancora limitate, poiché basate su campioni ridotti, richiedendo ulteriori studi su scala più ampia (Bonfils & Novik, 2021; Crowe et al., 2020). Nonostante queste limitazioni, la terapia interpersonale e del ritmo sociale continua a rappresentare un'opzione terapeutica promettente per i pazienti con disturbi depressivi che presentano una marcata disregolazione circadiana. Essa offre, infatti, strumenti pratici per la gestione sia dei ritmi biologici sia delle dinamiche interpersonali, elementi fondamentali per il benessere psicofisico (Bottai et al., 2010; Crowe et al., 2020).

Caratteristiche	Disturbo depressivo maggiore				
	Valore iniziale		Fine trattamento		Dimensione dell'effetto di Cohen d
	M	SD	M	SD	
Punteggio LIFE <sup>a</sup>	2.2	1.0	1.1	1.2.	.9
Punteggio QIDS-SR <sup>b</sup>	13.1	6.7	6.8	5.3	1.4
Punteggio SAS <sup>c</sup>	2.6	.6	2.2	.5	.7

**Tabella 3.1** Sintomi depressivi e punteggi del funzionamento sociale tra i pazienti con disturbo depressivo maggiore all'inizio e alla fine della terapia interpersonale e del ritmo sociale. Dove: <sup>a</sup>LIFE (*Longitudinal Interval Follow-Up Evaluation*), i possibili punteggi di gravità della

depressione vanno da 0 a 5; <sup>b</sup>QIDS-SR (*Quick Inventory of Depressive Symptoms*), i possibili punteggi vanno da 0 a 27, con punteggi più alti che indicano una grande gravità della depressione; <sup>c</sup>SAS (*Social Adjustment Scale*), i possibili punteggi variano da 1 a 5, con punteggi più alti che indicano livelli più elevati di compromissione, dati mancanti per un paziente con disturbo depressivo maggiore. (Adattato da Crowe et al., 2020).

**Terapia della luce.** La terapia della luce (*Light Therapy, LT*) è un trattamento efficace per il disturbo depressivo, in particolare quando associato a disfunzioni dei ritmi circadiani. Inizialmente sviluppata per il trattamento del disturbo affettivo stagionale, si è dimostrata efficace anche per la depressione non stagionale ed è oggi inclusa in diverse linee guida internazionali. Il meccanismo d'azione della terapia della luce si basa sulla risincronizzazione dei ritmi circadiani e sul miglioramento della regolazione della serotonina. Somministrata solitamente al mattino, la luce sopprime la produzione di melatonina, anticipando la fase circadiana e migliorando la vigilanza e l'umore. L'esposizione alla luce aumenta anche i livelli di serotonina nel cervello, riducendone la ricaptazione e alleviando i sintomi depressivi (Geoffroy & Palagini, 2021).

La terapia standard prevede l'utilizzo di una luce a 10.000 lux per 30 minuti al giorno, ma dosi inferiori possono essere altrettanto efficaci se somministrate per periodi più lunghi, come descritto nella Tabella 3.2. Gli effetti terapeutici si manifestano generalmente entro una settimana, con miglioramenti significativi osservati dopo circa quattro settimane. La terapia della luce può essere utilizzata da sola o in combinazione con altri antidepressivi, come gli SSRI, potenziandone l'efficacia. Anche se ben tollerata, la terapia della luce può causare effetti collaterali di lieve entità e di natura transitoria, come cefalea, affaticamento visivo e nausea. Nonostante la sua comprovata efficacia, sono necessari ulteriori studi per chiarire i benefici a lungo termine e ottimizzare i protocolli di trattamento, soprattutto nel contesto del disturbo depressivo con alterazioni circadiane (Geoffroy & Palagini, 2021).

	<b>Disturbo depressivo maggiore</b>
<b>Dose</b>	<p><b>Il livello di irradiazione dipende dalla durata dell'esposizione</b>            10 000 Lux per 30 min/giorno o            5000 Lux per 1h/giorno oppure            2500 Lux per 2 ore al giorno</p> <p>In caso di risposta parziale con buona tolleranza, considerare un aumento della durata dell'esposizione e/o del livello di irraggiamento.</p> <p><b>Distanza e angolo dalla sorgente luminosa</b>            Lampada all'altezza degli occhi.            Distanza di 40-80 cm (a seconda delle raccomandazioni del dispositivo).            Esposizione diretta.</p>

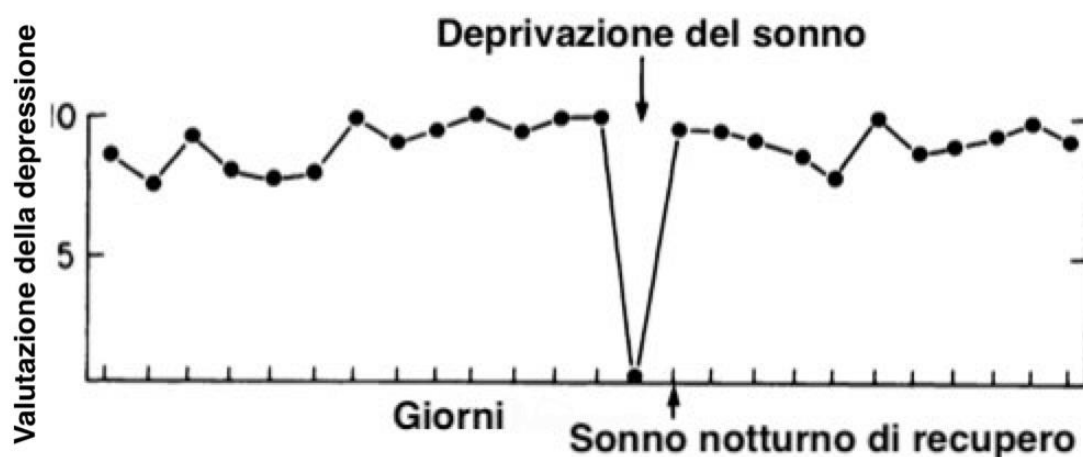
<b>Spettro dei colori della luce</b>	Lo spettro di colori della luce completa (bianca) ha un livello di evidenza più elevato. Anche la luce blu arricchita ha dimostrato efficacia nella depressione stagionale.
<b>Tempistiche</b>	Mattina presto (e.g., 8.00 del mattino, si può considerare il cronotipo). Orari regolari giornalieri.
<b>Insorgenza della risposta</b>	~1-4 settimane (Gli effetti possono comparire in 3-4 giorni, soprattutto nella depressione stagionale)
<b>Durata del trattamento</b>	Fino alla riduzione dei sintomi depressivi. Va mantenuta per 1 anno (per evitare il rischio di ricadute rapide) o In caso di pattern stagionale: fino al periodo di remissione spontanea abituale in primavera o in estate.
<b>Prevenzione</b>	Possibilità di trattare con la terapia della luce qualche settimana prima dell'abituale periodo di ricaduta depressiva stagionale.
<b>Effetti avversi</b>	Effetti collaterali lievi: cefalea, abbagliamento, disturbi del sonno, stanchezza oculare, nausea, agitazione.
<b>Controindicazioni</b>	Disturbi oftalmici (e.g., cataratta, degenerazione maculare, glaucoma, retinite pigmentosa) e disturbi che colpiscono la retina (e.g., retinopatia, diabete, herpes, ecc.). Farmaci fotosensibilizzanti (l'uso di farmaci che aumentano la sensibilità alla luce può comportare un maggior rischio di danni oculari) In caso di anomalie oculari preesistenti o di utilizzo di farmaci fotosensibilizzanti: terapia della luce solo con esami oftalmologici periodici.

**Tabella 3.2.** Protocollo standard per la terapia della luce negli episodi depressivi stagionali e non stagionali per il disturbo depressivo maggiore (*Adattato da Geoffroy & Palagini, 2021*).

**Deprivazione del sonno.** La terapia della deprivazione del sonno (*Sleep Deprivation, SD*) è una tecnica utilizzata per alleviare temporaneamente i sintomi della depressione, efficace nei casi di disturbo depressivo maggiore con disfunzioni del ritmo circadiano. Questa terapia prevede che il paziente rimanga sveglio per una o più notti consecutive, con l'obiettivo di ricalibrare il ciclo sonno-veglia e migliorare la sintomatologia depressiva (Ioannou et al., 2021). Gli effetti antidepressivi di questa terapia si manifestano spesso rapidamente, come evidenziato da uno studio condotto da Wu e Bunney (1990), che ha riportato un miglioramento significativo dei sintomi in circa il 60% dei pazienti con depressione entro 24 ore. Tuttavia, circa l'80% di coloro che non ricevevano una terapia farmacologica ha riportato una ricaduta dopo la prima notte

di sonno, confermando la natura transitoria dei benefici (si veda la Figura 3.3) (Wu & Bunney, 1990). Il meccanismo d'azione della deprivazione del sonno coinvolge la modulazione dei recettori noradrenergici, dopaminergici e serotoninergici, oltre a un aumento del rilascio di cortisolo tramite l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Un ulteriore fattore cruciale è la soppressione del sonno REM, considerata determinante per gli effetti antidepressivi e conseguentemente per il miglioramento del quadro clinico. A dimostrazione di ciò, studi che hanno interrotto selettivamente il sonno REM per diverse settimane hanno mostrato risultati simili a quelli ottenuti con antidepressivi triciclici (Geoffroy & Palagini, 2021).

Per ottimizzare e prolungare la durata degli effetti della terapia della deprivazione del sonno, sono stati sviluppati diversi protocolli. Tra questi, si distinguono diverse modalità di deprivazione del sonno: totale, in cui il paziente rimane sveglio per un'intera notte; parziale, che limita il riposo a specifiche ore della notte; e selettiva, che comporta la privazione di specifiche fasi del sonno (e.g., sonno profondo e sonno REM). A supporto alla deprivazione del sonno, vengono integrate ulteriori strategie terapeutiche per amplificare i benefici, come la gestione specifica del sonno di recupero mediante l'avanzamento di fase del sonno (anticipando l'orario di riposo), e l'integrazione di trattamenti di mantenimento, come la terapia della luce e la farmacoterapia concomitante (Ioannou et al., 2021; Riemann et al., 2020). Queste combinazioni hanno dimostrato di migliorare rapidamente e significativamente la sintomatologia depressiva, come evidenziato da una recente metanalisi, la quale ha riportato una riduzione sostanziale della sintomatologia già dopo una settimana di trattamento, specialmente in combinazione con antidepressivi come sertralina e fluoxetina (Geoffroy & Palagini, 2021). Nonostante l'efficacia iniziale, effetti collaterali come la sonnolenza diurna sono frequenti, richiedendo cautela nell'adozione di questa terapia. Ulteriori ricerche sono necessarie per valutarne l'efficacia a lungo termine e consolidarne l'impiego nella pratica clinica (Geoffroy & Palagini, 2021).



**Figura 3.3.** Cambiamento dell'umore a seguito di una notte di deprivazione totale del sonno in un paziente depresso (Adattato da Wu & Bunney, 1990).

### 3.1.2 Ripristinare il ritmo circadiano nella depressione: approcci farmacologici

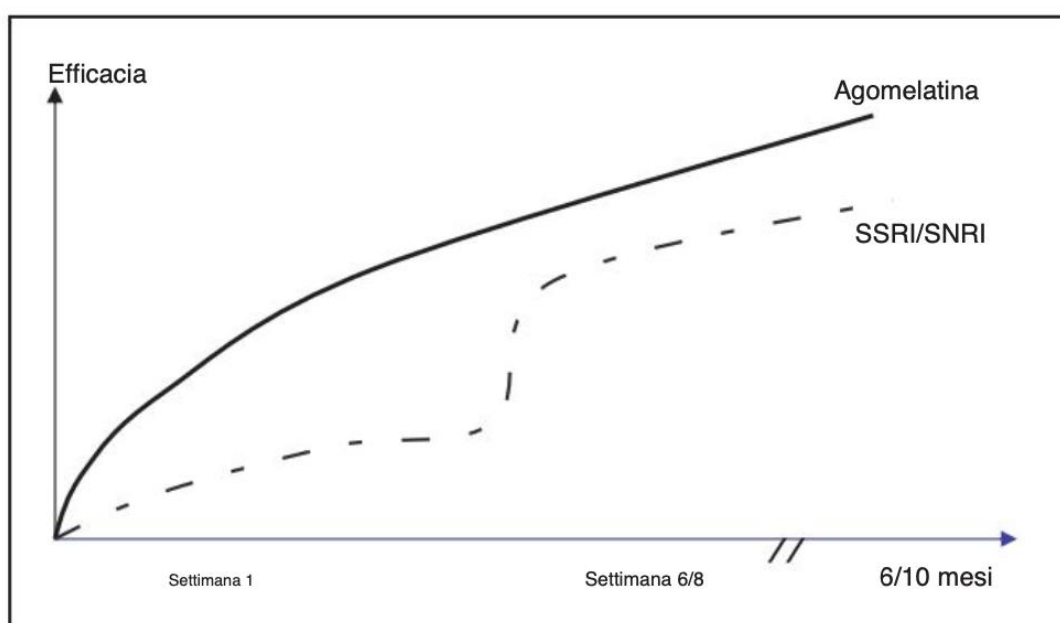
Le terapie farmacologiche costituiscono uno degli approcci terapeutici più diffusi nel trattamento del disturbo depressivo maggiore. In accordo con l'ipotesi monoaminergica, la sintomatologia depressiva può essere ridotta modulando l'attività dei neurotrasmettitori cerebrali, obiettivo che può essere conseguito mediante l'uso di farmaci antidepressivi. Tra questi, le principali classi farmacologiche comprendono gli SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (*Serotonin-Noripinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI) e gli antidepressivi triciclici (*Tricyclic Antidepressants*, TCA). Gli SSRI agiscono bloccando la ricaptazione della serotonina a livello sinaptico, comportando un aumento della sua disponibilità nello spazio sinaptico. Tale incremento contribuisce al miglioramento dell'umore e alla riduzione dei sintomi depressivi (Pandi-Perumal et al., 2009). Allo stesso tempo, gli SNRI presentano un meccanismo d'azione simile, ma influenzano anche la noradrenalina. Il principale vantaggio degli SSRI e degli SNRI risiede nella loro relativa sicurezza rispetto agli antidepressivi triciclici. Questi ultimi agiscono inibendo la ricaptazione sia della serotonina sia della noradrenalina, ma presentano diversi effetti collaterali. Tuttavia, è importante notare che anche gli SSRI e gli SNRI possono manifestare effetti avversi, quali insonnia, nausea, mal di testa, vertigini e disfunzioni sessuali (Wichniak et al., 2017; Otte et al., 2016). Gli antidepressivi triciclici, pur essendo oggi meno frequentemente prescritti a causa del profilo di effetti collaterali sfavorevoli, mantengono la loro efficacia nel trattamento della depressione resistente. Sebbene questi farmaci siano efficaci nel trattamento del disturbo depressivo maggiore, possono risultare meno appropriati per la gestione della depressione in comorbilità con insonnia e/o disturbi legati al ritmo sonno-veglia, per la quale sono stati

sviluppati antidepressivi più efficaci come agomelatina, mirtazapina e trazodone. Infine, per massimizzare e prolungare i benefici terapeutici, è spesso utile combinare le terapie farmacologiche con interventi psicologici; questo approccio integrato si è dimostrato particolarmente efficace nel promuovere una remissione stabile della sintomatologia (Pandi-Perumal et al., 2009).

**Agomelatina.** L'agomelatina è un antidepressivo melatoninergico di nuova generazione con un meccanismo d'azione unico, caratterizzato da una duplice attività: agisce come agonista sui recettori melatoninergici MT1 e MT2 e contemporaneamente come antagonista sui recettori serotoninergici 5-HT<sub>2C</sub>. Questa modalità d'azione lo differenzia dagli antidepressivi convenzionali in quanto non coinvolgono direttamente i recettori melatoninergici (Pandi-Perumal et al., 2009). L'agomelatina, parte integrante della cronoterapia farmacologica, è stata sviluppata per il trattamento dei disturbi dell'umore, in particolare il disturbo depressivo maggiore, con l'obiettivo di risincronizzare i ritmi circadiani (Jakovljević, 2011). Grazie alla sua azione, il farmaco influisce non solo sull'umore ma anche sull'architettura del sonno e sul ciclo sonno-veglia, risultando utile per la gestione dei sintomi depressivi (Bunnet & Potkin, 2008; Pandi-Perumal et al., 2009). Uno dei principali meccanismi d'azione dell'agomelatina è legato alla sua capacità di agire sui recettori melatoninergici localizzati nel nucleo soprachiasmatico, regolando così i ritmi circadiani e altre funzioni fisiologiche come la temperatura corporea (Pandi-Perumal et al., 2009; Silva et al., 2021). La risincronizzazione dei ritmi circadiani apporta un rapido miglioramento al quadro clinico, con benefici osservabili già dalla prima settimana di terapia (Gorwood, 2010). Inoltre, il suo antagonismo sui recettori serotoninergici 5-HT<sub>2C</sub>, localizzati in regioni cerebrali chiave nella regolazione dell'umore e nella cognizione (e.g., corteccia frontale, amigdala, ippocampo e strutture cortico-limbiche), stimola il rilascio di neurotrasmettitori come noradrenalina e dopamina nelle vie frontocorticali, contribuendo all'efficacia del farmaco nel miglioramento dei sintomi depressivi, della qualità del sonno e della vigilanza (Pandi-Perumal et al., 2009; Jakovljević, 2011).

Un aspetto distintivo dell'agomelatina rispetto ad altri antidepressivi risiede nella sua capacità di migliorare l'architettura del sonno senza alterare significativamente il sonno REM. Piuttosto, migliora l'efficienza del sonno, riducendo il numero di risvegli notturni e aumentando la percentuale di sonno profondo, essenziale per un rispostato ristoratore (Pandi-Perumal et al., 2009; Quera Salva et al., 2011). Questo rende l'agomelatina particolarmente indicata per i pazienti con disturbo depressivo e disturbi del sonno, con miglioramenti considerevoli già nelle prime due settimane di terapia e una riduzione dei sintomi depressivi e ansiosi superiore a quella ottenuta con farmaci come la sertralina (un SSRI), come è possibile osservare nella Figura 3.4 (Gorwood, 2010; Quera Salva et al., 2011). L'agomelatina, difatti, accelera la riduzione dei sintomi

depressivi e riduce il tasso di recidive. Uno studio ha dimostrato che, dopo sei mesi di trattamento, i pazienti trattati con agomelatina presentavano un tasso di recidive due volte inferiore rispetto al placebo (Quera Salva et al., 2011). Inoltre, l'agomelatina si distingue per la sua ottima tollerabilità, con effetti collaterali minimi, come l'assenza di disturbi gastrointestinali, aumento di peso e disfunzione sessuale, comuni con altri antidepressivi. Questo profilo di tollerabilità consente un miglioramento della qualità della vita dei pazienti durante la terapia (Quera Salva et al., 2011; Salgado-Delgado et al., 2011). In aggiunta, l'interruzione improvvisa del trattamento non ha provocato sintomi da sospensione, un problema frequente con antidepressivi come gli SSRI (Gorwood, 2010).



**Figura 3.4** Figura che rappresenta il miglioramento dei sintomi depressivi ottenuto nei pazienti con depressione trattati con agomelatina rispetto al trattamento con SSRI o SNRI (Adattato da Gorwood, 2010).

**Mirtazapina.** La mirtazapina è un farmaco classificato come antidepressivo noradrenergico e serotoninergico specifico (*Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant*, NaSSA). È principalmente indicata per il trattamento del disturbo depressivo maggiore e si è dimostrata efficace anche in pazienti con comorbidità per i disturbi del sonno (Anttila & Leinonen, 2001). Grazie alle sue proprietà sedative, la mirtazapina è generalmente somministrata una volta al giorno, preferibilmente la sera, al fine di migliorare la qualità del sonno nei pazienti (Wichniak et al., 2017). Dal punto di vista del meccanismo d'azione, la mirtazapina agisce bloccando i recettori  $\alpha_2$ -adrenergici, aumentando la disponibilità di noradrenalina nelle sinapsi e potenziando così l'attività noradrenergica. Inoltre, inibisce i recettori 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>,

promuovendo la neurotrasmissione serotoninergica attraverso recettori 5-HT<sub>1A</sub>, importanti nella regolazione dell'umore. Questo duplice meccanismo d'azione, che coinvolge sia la serotonina sia la noradrenalina, consente un'azione antidepressiva più rapida rispetto ad altri antidepressivi (Anttila & Leinonen, 2001).

Gli effetti terapeutici della mirtazapina includono un miglioramento significativo nella sintomatologia depressiva e una normalizzazione dei disturbi del sonno, rendendola particolarmente indicata per i soggetti con depressione e insonnia in comorbidità (Anttila & Leinonen, 2001). Tuttavia, come tutti gli antidepressivi, la mirtazapina presenta alcuni effetti collaterali. Tra i più comuni si segnalano secchezza alle fauci, sedazione, aumento dell'appetito e incremento del peso corporeo. Il suo profilo di sicurezza, inteso come il bilancio tra tollerabilità ed eventuali effetti collaterali, risulta generalmente favorevole, in particolare per la ridotta incidenza di effetti collaterali a carico del funzionamento sessuale. Questo aspetto lo differenzia dagli SSRI. Diversi studi hanno dimostrato che, sebbene la mirtazapina possa comportare un rischio di aumento di peso, essa presenta una minore probabilità di indurre effetti anticolinergici e cardiovascolari rispetto agli antidepressivi triciclici, risultando dunque un'opzione più sicura, in particolare per i pazienti anziani (Anttila & Leinonen, 2001). Un ulteriore effetto avverso frequentemente riportato è la sonnolenza eccessiva, che si verifica fino al 54% dei pazienti trattati con questo farmaco (Wichniak et al., 2017). In sintesi, la mirtazapina si contraddistingue per la sua rapida efficacia antidepressiva e la capacità di trattare simultaneamente depressione e insonnia; generalmente risulta ben tollerata, sebbene richieda un attento monitoraggio per prevenire effetti avversi (Anttila & Leinonen, 2001).

**Trazodone.** Il trazodone è un antidepressivo che appartiene alla classe degli antagonisti dei recettori della serotonina e inibitori della ricaptazione della serotonina (*Serotonin Antagonists and Reuptake Inhibitors*, SARI). Viene utilizzato principalmente per il trattamento del disturbo depressivo maggiore, ma ha dimostrato efficacia anche nel trattamento di altre condizioni mediche, tra cui l'insonnia. Il suo meccanismo d'azione comprende l'antagonismo dei recettori della serotonina 5-HT<sub>2</sub>, il blocco dei recettori  $\alpha$ 1-adrenergici e l'inibizione della ricaptazione della serotonina, meccanismi che contribuiscono ai suoi effetti antidepressivi e ansiolitici (Jaffer et al., 2017; Khouzam, 2017). I benefici che possono derivare dall'assunzione di trazodone includono la riduzione dei sintomi depressivi e un miglioramento considerevole del sonno, con una riduzione della latenza del sonno, un aumento della durata complessiva e una migliore qualità del riposo (Jaffer et al., 2017).

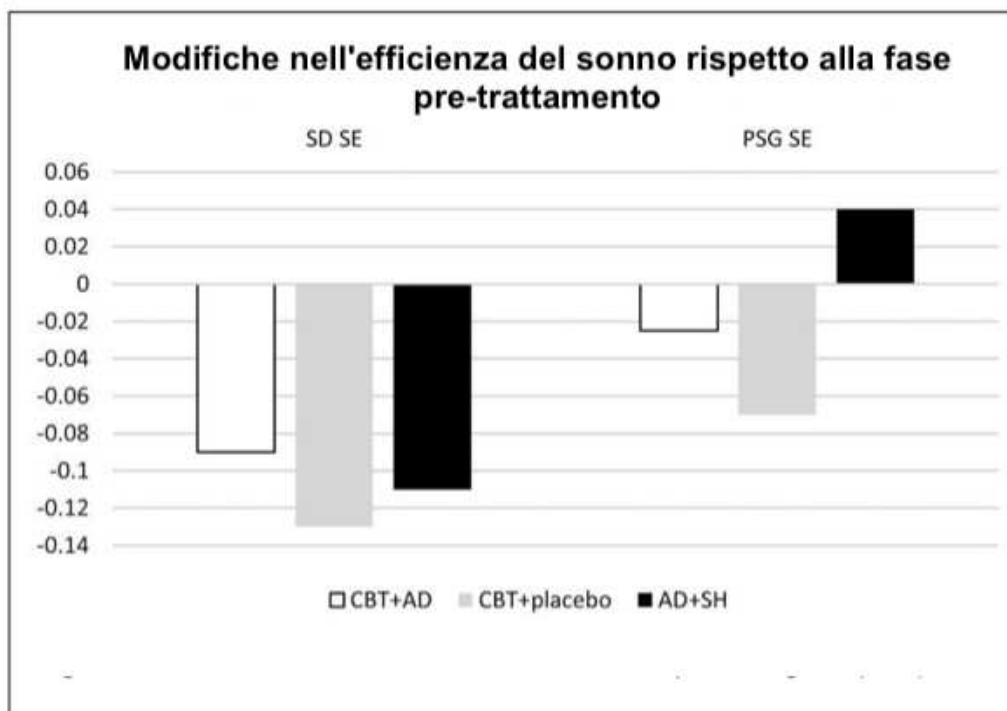
Il trazodone è disponibile in due formulazioni: a rilascio immediato e a rilascio prolungato. La formulazione a rilascio immediato viene somministrata gradualmente, con dosi che generalmente aumentano nel tempo. La versione a rilascio prolungato, invece, permette una

singola somministrazione giornaliera, migliorando l'aderenza al trattamento e riducendo i picchi di concentrazione ematica, rendendo così più tollerabili dosi elevate. Tra i principali effetti collaterali del trazodone figurano sonnolenza, vertigini, secchezza delle fauci, e in alcuni rari casi, ipotensione ortostatica. Questi effetti però tendono a ridursi con l'uso prolungato o con l'aggiustamento del dosaggio. Inoltre, il trazodone presenta un basso rischio di dipendenza e, a differenza di altri antidepressivi come gli SSRI, contribuisce a ridurre effetti collaterali sessuali, ansia e insonnia, migliorando la tollerabilità e la qualità di vita dei pazienti (Khouzam, 2017). Per concludere, il trazodone si distingue per la sua efficacia nel trattare sia la depressione sia l'insonnia, grazie alla sua capacità di agire su entrambi i disturbi contemporaneamente. Rappresenta un'opzione terapeutica versatile, utilizzabile sia come trattamento unico sia in combinazione con altri antidepressivi. Ciò nonostante, la revisione della letteratura ha evidenziato problemi metodologici legati alla varietà di strumenti impiegati per misurare l'insonnia, rendendo difficili i confronti tra gli studi. Pertanto, sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati e con misure oggettive per confermare e migliorare la comprensione dell'efficacia del trazodone nel trattamento dell'insonnia.

### **3.1.3 Ripristinare il ritmo circadiano nella depressione: un approccio integrato**

Combinare trattamenti psicologici e farmacologici è una strategia efficace per affrontare la depressione associata all'insonnia (Vargas & Perlis, 2020). La compresenza di insonnia e depressione aggrava il disagio complessivo, poiché ciascun disturbo amplifica i sintomi dell'altro. Pertanto, trattare l'insonnia diventa essenziale nell'intervento terapeutico, in quanto un sonno disturbato è associato a un elevato rischio di recidiva, indipendentemente dal tipo ricevuto, sia esso psicologico o farmacologico (Vargas & Perlis, 2020). Alla luce di ciò, l'integrazione della terapia cognitivo comportamentale per l'insonnia (CBT-I) con farmaci antidepressivi, ha mostrato una chiara efficacia nel migliorare entrambe le condizioni. Sebbene i farmaci antidepressivi possano ridurre rapidamente i sintomi depressivi, spesso non sono sufficienti per risolvere i disturbi del sonno residui (Asarnow & Manber, 2019). Studi recenti confermano che il trattamento combinato con CBT-I e gli SSRI non solo migliora l'insonnia, ma favorisce anche una regolazione dei sintomi psicologici, aumentando la probabilità di remissione rispetto alla sola terapia farmacologica e contribuendo a un sollievo più duraturo e stabile (Carney et al., 2017; Vargas & Perlis, 2020). Un recente studio clinico randomizzato e controllato ha esaminato l'efficacia di diverse combinazioni terapeutiche su 107 partecipanti con depressione maggiore e insonnia (Carney et al., 2017). I partecipanti sono stati assegnati a uno dei seguenti trattamenti: CBT-I con antidepressivo (escitalopram), CBT-I con placebo e antidepressivo accompagnato da psicoeducazione sull'igiene del sonno ma non CBT-I. I risultati hanno confermato un

miglioramento dei sintomi depressivi in tutti i gruppi, ma solo i trattamenti con CBT-I hanno mostrato un miglioramento oggettivo del sonno misurato con polisonnografia (PSG). In contrasto, il gruppo che ha ricevuto l'antidepressivo associato solo all'igiene del sonno ha mostrato un peggioramento oggettivo del sonno, nonostante una percezione soggettiva positiva, come è possibile osservare nella Figura 3.5 (Carney et al., 2017). Questi risultati evidenziano quanto sia cruciale trattare l'insonnia nelle persone con depressione e valutare l'esito del trattamento con un approccio multidimensionale (i.e., oggettivo e soggettivo). In relazione a quanto precedentemente esposto, l'efficacia dell'approccio combinato rimane ancora oggetto di discussione: uno studio pilota ha suggerito che la combinazione di escitalopram (un SSRI) e CBT-I favorisca la remissione della depressione rispetto al solo trattamento farmacologico. Tuttavia, il più ampio studio *Treatment of Insomnia in Depression* (TRIAD) non ha replicato questi risultati in modo conclusivo (Asarnow & Manber, 2019). Una successiva analisi secondaria dello stesso studio ha comunque indicato che i miglioramenti dell'insonnia, osservati nelle prime sei settimane, possano mediare una possibile remissione dei sintomi depressivi (Asarnow & Manber, 2019). Nonostante le evidenze positive, permangono sfide nella gestione della comorbidità tra insonnia e depressione. Pur in presenza di alcune discrepanze tra i risultati, la combinazione di CBT-I e antidepressivi sembra favorire un miglioramento del riposo notturno e una riduzione della sintomatologia depressiva, suggerendo che una gestione ottimale del sonno possa avere effetti positivi anche sull'umore (Carney et al., 2017; Vargas & Perlis, 2020).



**Figura 3.5.** Variazione dell'efficienza del sonno tramite polisonnografia (PSG). Dove: SD SE (*Sleep Diary Sleep Efficiency*) indica la qualità del sonno percepita dal partecipante tramite il diario del sonno; PSG SE (*Polysomnography Sleep Efficiency*) indica la qualità del sonno misurata tramite polisonnografia; CBT + AD indica la terapia che prevede CBT-I e antidepressivi; CBT + placebo indica la terapia che prevede CBT-I e farmaco placebo; AD + SH indica la terapia che prevede antidepressivi e psicoeducazione sull'igiene del sonno) (*Adattato da Carney et al., 2017*).

### 3.2 Discussione

La depressione è uno dei disturbi mentali più diffusi a livello globale, comportando un impatto considerevole sulla qualità della vita e sul funzionamento quotidiano degli individui che ne sono affetti. Il disturbo depressivo maggiore si presenta frequentemente in comorbidità con i disturbi del sonno, i quali, oltre a essere dei fattori perpetuanti, complicano ulteriormente il quadro clinico, contribuendo a generare una spirale negativa che aggrava entrambi i disturbi. Trattare l'insonnia, infatti, si è dimostrato un approccio efficace per prevenire l'insorgenza della depressione, suggerendo che un intervento mirato al miglioramento della qualità del sonno possa svolgere un ruolo protettivo. In questo contesto la gestione efficace dei disturbi del sonno diventa cruciale, poiché il loro trattamento, oltre ad alleviare i sintomi legati all'insonnia, può anche contribuire in modo sostanziale alla riduzione della sintomatologia depressiva e al miglioramento complessivo della qualità della vita dei pazienti. La letteratura scientifica ha ripetutamente documentato l'interazione tra depressione e disturbi del sonno, evidenziando come alterazioni del

ciclo sonno-veglia possano intensificare i sintomi depressivi e fungere da potenziali fattori di rischio per la recidiva del disturbo (e.g., Perlis et al., 1996; Monteleone, Martiadis & Maj, 2011; Ohayon & Roth, 2003). Pertanto, risulta essenziale affrontare entrambi i disturbi in modo simultaneo ed integrato.

Per quanto concerne i trattamenti psicologici, questi rivestono un'importanza crescente nella gestione della depressione e dei disturbi del sonno. La CBT-I, ad esempio, è riconosciuta come il trattamento di prima linea per i disturbi del sonno nei pazienti depressi, poiché integra strategie cognitive e comportamentali per interrompere il circolo vizioso dell'insonnia e migliorare la qualità del sonno. Quando combinata con antidepressivi, la CBT-I produce miglioramenti persistenti sia nell'umore sia nei disturbi del sonno, contribuendo così a un trattamento più completo del disturbo depressivo. Ulteriori approcci non farmacologici, come la terapia interpersonale e del ritmo sociale, la terapia della luce e la deprivazione del sonno hanno mostrato risultati promettenti nel migliorare i sintomi dei due disturbi, grazie alla loro capacità di regolare i ritmi circadiani.

In parallelo alla terapia psicologica, i trattamenti farmacologici a base di antidepressivi tradizionali come SSRI e SNRI rappresentano ancora il trattamento di prima linea per la depressione. Tuttavia, la loro efficacia nell'alleviare i disturbi del sonno è limitata, poiché, sebbene siano utili nel migliorare l'umore, molti pazienti continuano a manifestare problematiche legate al sonno. I recenti progressi nella ricerca farmacologica hanno favorito l'emergere di nuovi antidepressivi, come l'agomelatina, la mirtazapina e il trazodone, i quali hanno dimostrato una maggiore efficacia nel trattare contemporaneamente la depressione e l'insonnia. L'agomelatina, ad esempio, aiuta a risincronizzare i ritmi circadiani, alleviando i sintomi sia della depressione sia dell'insonnia; la mirtazapina, grazie alle sue proprietà sedative, contribuisce a migliorare la qualità del sonno; infine, il trazodone, si è dimostrato essere ben tollerato ed efficace nel trattamento dell'insonnia. In questo contesto, i trattamenti combinati rappresentano una strategia efficace per affrontare simultaneamente depressione e insonnia, consentendo un miglioramento sia dei sintomi depressivi sia delle difficoltà legate al sonno.

Nonostante i progressi compiuti nel trattamento della depressione in comorbidità con i disturbi del sonno, persistono notevoli lacune nella letteratura scientifica. Molti studi esistenti, ad esempio sull'efficacia delle terapie, presentano campioni di dimensioni limitate, che ne riducono la rappresentatività e limitano la generalizzabilità dei risultati. A tal proposito, un ulteriore aspetto critico da considerare è la scarsa diversità dei campioni utilizzati: la maggior parte della ricerca si concentra sulla popolazione generale, trascurando dati significativi su sottopopolazioni specifiche (e.g., bambini, adolescenti, donne in gravidanza e anziani). Inoltre, molti di questi studi non sono progettati per analizzare la comorbidità tra disturbo depressivo maggiore e insonnia, il

che porta a campioni che non riflettono adeguatamente le reali popolazioni nella pratica clinica (Brietzke et al., 2019). Oltretutto è importante notare che rimangono ancora da chiarire i meccanismi causali che intercorrono tra depressione e insonnia, evidenziando la necessità di ulteriori indagini per comprendere a pieno questa interrelazione. In aggiunta a questo, mancano ricerche sistematiche a lungo termine, necessarie per valutare la stabilità e la durata degli effetti terapeutici nel tempo (Asarnow & Manber, 2019). Queste lacune nella letteratura rendono difficile prevedere se i benefici ottenuti possano mantenersi o se il rischio di recidiva resti elevato. Diventa quindi essenziale sviluppare studi mirati sull'analisi della comorbidità tra i due disturbi, stratificando adeguatamente i campioni. Un ulteriore problema metodologico riguarda la mancanza di standardizzazione degli strumenti di valutazione, che limita la possibilità di confrontare i risultati tra diversi studi. Per migliorare la qualità delle ricerche future, è necessario sviluppare e adottare criteri uniformi per la valutazione clinica, come l'inclusione di questionari specifici e affidabili e di misure oggettive (e.g., polisonnografia, actigrafia), permettendo un confronto più accurato tra le varie opzioni terapeutiche (Brietzke et al., 2019). Le future linee di ricerca dovrebbero quindi concentrarsi sull'ottimizzazione dei protocolli terapeutici che affrontano simultaneamente la depressione e i disturbi del sonno, nonché sull'identificazione dei processi sottostanti questa relazione, al fine di migliorare l'efficacia degli interventi (Jaffer et al., 2017).

L'integrazione di tecnologie innovative, come i dispositivi *wearable*, nei trattamenti terapeutici, soprattutto come parte di interventi psicoeducativi, può rappresentare una strategia particolarmente efficace. Allo stesso modo, l'utilizzo di tali dispositivi negli studi clinici può migliorare la validità ecologica, garantendo che i risultati siano più rappresentativi delle abitudini quotidiane dei pazienti. Questi dispositivi permettono un monitoraggio continuo e a lungo termine, riducendo la distorsione dei dati e consentendo interventi terapeutici personalizzati, aumentando così l'efficacia e l'aderenza al trattamento. Tuttavia, nonostante le promettenti opportunità offerte da questi dispositivi, è necessaria una convalida empirica ulteriore per confermarne l'affidabilità, prestando particolare attenzione all'uso responsabile di questi *smartwatch* nel contesto clinico (De Zambotti et al., 2019).

In conclusione, il disturbo depressivo maggiore è una condizione debilitante che, in comorbidità con l'insonnia, aggrava ulteriormente il quadro clinico. La mancanza di sonno determina stanchezza, irritabilità e deficit cognitivi, amplificando la sintomatologia depressiva. Di conseguenza appare cruciale intervenire con approcci terapeutici mirati che combinano trattamenti psicologici e farmacologici, per favorire la risincronizzazione dei ritmi sonno-veglia e migliorare i sintomi depressivi. Tuttavia, sebbene la ricerca nel trattamento di queste due patologie in comorbidità abbia compiuto notevoli progressi negli ultimi anni, è chiaro che siano

necessari ulteriori studi per accreditare le conoscenze attuali e sviluppare trattamenti personalizzati per affrontare simultaneamente i due disturbi.

## Bibliografia

- Abramson, L. Y., Metalsky, G. I., & Alloy, L. B. (1989). Hopelessness depression: a theory-based subtype of depression. *Psychological review*, 96(2), 358.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5<sup>th</sup> ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
- Anttila, S. A., & Leinonen, E. V. (2001). A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS drug reviews*, 7(3), 249-264.
- Asarnow, L. D., & Manber, R. (2019). Cognitive behavioral therapy for insomnia in depression. *Sleep medicine clinics*, 14(2), 177-184.
- Aschoff, J. (1965). Circadian rhythms in man: a self-sustained oscillator with an inherent frequency underlies human 24-hour periodicity. *Science*, 148(3676), 1427-1432.
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., ... & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of affective disorders*, 135(1-3), 10-19.
- Baglioni, C., Espie, C. A., & Riemann, D. (Eds.). (2022). *Cognitive-behavioural therapy for insomnia (CBT-I) across the life span: guidelines and clinical protocols for health professionals*. John Wiley & Sons.
- Baranwal, N., Phoebe, K. Y., & Siegel, N. S. (2023). Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Progress in cardiovascular diseases*, 77, 59-69.
- Bennabi, D., Vandael, P., Papaxanthis, C., Pozzo, T., & Haffen, E. (2013). Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiological, and therapeutic implications. *BioMed research international*, 2013(1), 158746.
- Benarroch, E. E. (2011). The melanopsin system: Phototransduction, projections, functions, and clinical implications. *Neurology*, 76(16), 1422-1427.
- Boland, E. M., Goldschmied, J. R., & Gehrman, P. R. (2023). Does insomnia treatment prevent depression?. *Sleep*, 46(6), zsad104.
- Bonfils, K. A., & Novick, D. M. (2021). Application of Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT) for Depression Associated With Schizophrenia Spectrum Disorders. *American Journal of Psychotherapy*, 74(3), 127-134.
- Bottai, T., Biloa-Tang, M., Christophe, S., Dupuy, C., Jacquesy, L., Kochman, F., ... & Azorin, J. M. (2010). Thérapie interpersonnelle et aménagement des rythmes sociaux (TIPARS): du concept anglo-saxon à l'expérience française. *L'Encéphale*, 36, S206-S217.

- Bower, P., & Gilbody, S. (2005). Stepped care in psychological therapies: access, effectiveness and efficiency: narrative literature review. *The British Journal of Psychiatry*, 186(1), 11-17.
- Boyce, P., & Barriball, E. (2010). Circadian rhythms and depression. *Australian family physician*, 39(5), 307-310.
- Brietzke, E., Vazquez, G. H., Kang, M. J., & Soares, C. N. (2019). Pharmacological treatment for insomnia in patients with major depressive disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(11), 1341-1349.
- 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.
- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International journal of clinical and health psychology*, 21(1), 100196.
- Bunney, J. N., & Potkin, S. G. (2008). Circadian abnormalities, molecular clock genes and chronobiological treatments in depression. *British medical bulletin*, 86(1), 23-32.
- Buyukdura, J. S., McClintock, S. M., & Croarkin, P. E. (2011). Psychomotor retardation in depression: biological underpinnings, measurement, and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(2), 395-409.
- Carmignani, M., De Vanna, M., & Aguglia, E. (2002). La depressione oggi. *Rivista di psichiatria*, 37(6), 275-283.
- Carney, C. E., Edinger, J. D., Kuchibhatla, M., Lachowski, A. M., Bogouslavsky, O., Krystal, A. D., & Shapiro, C. M. (2017). Cognitive behavioral insomnia therapy for those with insomnia and depression: a randomized controlled clinical trial. *Sleep*, 40(4), zsx019.
- Clark, D. A., & Beck, A. T. (2010). Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: Convergence with neurobiological findings. *Trends in cognitive sciences*, 14(9), 418-424.
- Crowe, M., Inder, M., Douglas, K., Carlyle, D., Wells, H., Jordan, J., ... & Porter, R. (2020). Interpersonal and social rhythm therapy for patients with major depressive disorder. *American journal of psychotherapy*, 73(1), 29-34.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual review of psychology*, 53(1), 545-574.

- de Mello, M. F., de Jesus Mari, J., Bacaltchuk, J., Verdelli, H., & Neugebauer, R. (2005). A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 255, 75-82.
- De Zambotti, M., Cellini, N., Goldstone, A., Colrain, I. M., & Baker, F. C. (2019). Wearable sleep technology in clinical and research settings. *Medicine and science in sports and exercise*, 51(7), 1538.
- Di Sciascio, G., Furio, M. A., & Palumbo, C. (2015). Cognitive deficits in depressive illness: how many and which instruments to identify them?. *Rivista di Psichiatria*, 50(3), 110-117.
- Edinger, J. D., Smith, E. D., Buysse, D. J., Thase, M., Krystal, A. D., Wiskniewski, S., & Manber, R. (2023). Objective sleep duration and response to combined pharmacotherapy and cognitive behavioral insomnia therapy among patients with comorbid depression and insomnia: a report from the TRIAD study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 19(6), 1111-1120.
- Ehlers, C. L., Frank, E., & Kupfer, D. J. (1988). Social zeitgebers and biological rhythms: a unified approach to understanding the etiology of depression. *Archives of general psychiatry*, 45(10), 948-952.
- Foster, R. G., & Kreitzman, L. (2014). The rhythms of life: what your body clock means to you!. *Experimental physiology*, 99(4), 599-606.
- Gebara, M. A., Siripong, N., DiNapoli, E. A., Maree, R. D., Germain, A., Reynolds, C. F., ... & Karp, J. F. (2018). Effect of insomnia treatments on depression: A systematic review and meta-analysis. *Depression and anxiety*, 35(8), 717-731.
- Geoffroy, P. A., & Palagini, L. (2021). Biological rhythms and chronotherapeutics in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110158.
- Germain, A., & Kupfer, D. J. (2008). Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 23(7), 571-585.
- Gerritsen, L., Rijkema, M., Van Oostrom, I., Buitelaar, J., Franke, B., Fernández, G., & Tendolkar, I. (2012). Amygdala to hippocampal volume ratio is associated with negative memory bias in healthy subjects. *Psychological medicine*, 42(2), 335-343.
- Gigli, D., De Vincenzi, G., & De Cesare, G. (2012). *I disturbi depressivi*. Greenbooks editore.
- Giuseppe, P., & Giovanni, C. (2002). Biological rhythm in livestock. *Journal of Veterinary Science*, 3(3), 145-157.

- Goldstein, A. N., & Walker, M. P. (2014). The role of sleep in emotional brain function. *Annual review of clinical psychology*, *10*(1), 679-708.
- Gorwood, P. (2010). Restoring circadian rhythms: a new way to successfully manage depression. *Journal of Psychopharmacology*, *24*(2\_suppl), 15-19.
- Gupta, R., & Kar, B. R. (2012). Attention and memory biases as stable abnormalities among currently depressed and currently remitted individuals with unipolar depression. *Frontiers in Psychiatry*, *3*, 99.
- 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.
- Hickie, I. B., Naismith, S. L., Robillard, R., Scott, E. M., & Hermens, D. F. (2013). Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC medicine*, *11*, 1-27.
- Ioannou, M., Wartenberg, C., Greenbrook, J. T., Larson, T., Magnusson, K., Schmitz, L., ... & Steingrimsson, S. (2021). Sleep deprivation as treatment for depression: Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *143*(1), 22-35.
- Jaffer, K. Y., Chang, T., Vanle, B., Dang, J., Steiner, A. J., Loera, N., ... & Ishak, W. W. (2017). Trazodone for insomnia: a systematic review. *Innovations in clinical neuroscience*, *14*(7-8), 24.
- Jakovljević, M. (2011). Agomelatine as chronopsychopharmaceutics restoring circadian rhythms and enhancing resilience to stress: a wishfull thinking or an innovative strategy for superior management of depression?. *Psychiatria Danubina*, *23*(1.), 2-9.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: Relation to cognitive inhibition. *Cognition and Emotion*, *24*(2), 281-298.
- Kandhalu, P. (2013). Effects of cortisol on physical and psychological aspects of the body and effective ways by which one can reduce stress. *Berkeley Scientific Journal*, *18*(1).
- Khouzam, H. R. (2017). A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgraduate medicine*, *129*(1), 140-148.
- Kivelä, L., Papadopoulos, M. R., & Antypa, N. (2018). Chronotype and psychiatric disorders. *Current sleep medicine reports*, *4*, 94-103.
- LeMoult, J., & Gotlib, I. H. (2019). Depression: A cognitive perspective. *Clinical psychology review*, *69*, 51-66.

- 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.
- Luchini, F., Cosentino, L., Pensabene, L., Mauri, M., & Lattanzi, L. (2014). Treatment-resistant depression: state of the art. Part I. Nosography and clinic. *Rivista di psichiatria*, 49(5), 207-216.
- Lustberg, L., & Reynolds III, C. F. (2000). Depression and insomnia: questions of cause and effect. *Sleep medicine reviews*, 4(3), 253-262.
- Mareya, S., Watts, M. C., Zhao, L., & Olosoji, M. (2024). Exploring the Stepped Care Model in Delivering Primary Mental Health Services—A Scoping Review. *International Journal of Mental Health Nursing*.
- McGirr, A., Renaud, J., Seguin, M., Alda, M., Benkelfat, C., Lesage, A., & Turecki, G. (2007). An examination of DSM-IV depressive symptoms and risk for suicide completion in major depressive disorder: a psychological autopsy study. *Journal of affective disorders*, 97(1-3), 203-209.
- Mikulska, J., Juszczak, G., Gawrońska-Grzywacz, M., & Herbet, M. (2021). HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: new therapeutic strategies based on its participation. *Brain sciences*, 11(10), 1298.
- Monteleone, P., Martiadis, V., & Maj, M. (2011). Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(7), 1569-1574.
- Naranjo, C. A., Tremblay, L. K., & Busto, U. E. (2001). The role of the brain reward system in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25(4), 781-823.
- 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.
- Ohayon, M. M., & Roth, T. (2003). Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of psychiatric research*, 37(1), 9-15.
- Organizzazione Mondiale della Sanità. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva, Switzerland, WHO Document Production Services
- Organizzazione Mondiale della Sanità. (2022). COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. WHO. <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>

- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., ... & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-20.
- Palazidou, E. (2012). The neurobiology of depression. *British medical bulletin*, 101(1), 127-145.
- Pandi-Perumal, S. R., Moscovich, A., Srinivasan, V., Spence, D. W., Cardinali, D. P., & Brown, G. M. (2009). Bidirectional communication between sleep and circadian rhythms and its implications for depression: lessons from agomelatine. *Progress in neurobiology*, 88(4), 264-271.
- Perlis, M. L., Giles, D. E., Buysse, D. J., Tu, X., & Kupfer, D. J. (1997). Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *Journal of affective disorders*, 42(2-3), 209-212.
- Perlis, R. H., Fava, M., Trivedi, M. H., Alpert, J., Luther, J. F., Wisniewski, S. R., & John Rush, A. (2009). Irritability is associated with anxiety and greater severity, but not bipolar spectrum features, in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 282-289.
- Pizzagalli, D. A., & Roberts, A. C. (2022). Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 225-246.
- Quera Salva, M., Hartley, S., Barbot, F., C. Alvarez, J., Lofaso, F., & Guilleminault, C. (2011). Circadian rhythms, melatonin and depression. *Current pharmaceutical design*, 17(15), 1459-1470.
- Reid, K. J. (2019). Assessment of circadian rhythms. *Neurologic clinics*, 37(3), 505-526.
- Riemann, D., Krone, L. B., Wulff, K., & Nissen, C. (2020). Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 74-89.
- Rosenwasser, A. M., & Turek, F. W. (2015). Neurobiology of circadian rhythm regulation. *Sleep medicine clinics*, 10(4), 403-412.
- Salgado-Delgado, R., Tapia Osorio, A., Saderi, N., & Escobar, C. (2011). Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. *Depression research and treatment*, 2011(1), 839743.
- Seligman, M. E. (1975). Helplessness: On depression, development, and death.
- Serretti, A., Benedetti, F., Mandelli, L., Lorenzi, C., Pirovano, A., Colombo, C., & Smeraldi, E. (2003). Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 121(1), 35-38.

- Siegel, J. M. (2008). Do all animals sleep?. *Trends in neurosciences*, 31(4), 208-213.
- Silva, S., Bicker, J., Falcão, A., & Fortuna, A. *Antidepressants and circadian rhythm: Exploring their bidirectional interaction for the treatment of depression. Pharmaceutics*. 2021; 13: 1975.
- Sollars, P. J., & Pickard, G. E. (2015). The neurobiology of circadian rhythms. *Psychiatric Clinics*, 38(4), 645-665.
- Soria, V., & Urretavizcaya, M. (2009). Ritmos circadianos y depresión. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 37, 222-232.
- Spina, M. A., Andriillon, T., Quin, N., Wiley, J. F., Rajaratnam, S. M., & Bei, B. (2023). Does providing feedback and guidance on sleep perceptions using sleep wearables improve insomnia? Findings from “Novel Insomnia Treatment Experiment”: a randomized controlled trial. *Sleep*, 46(9), zsad167.
- Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., Spence, D. W., Hardeland, R., Poeggeler, B., & Cardinali, D. P. (2009). Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry research*, 165(3), 201-214.
- Takaesu, Y. (2018). Circadian rhythm in bipolar disorder: a review of the literature. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 72(9), 673-682.
- 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.
- Vargas, I., & Perlis, M. L. (2020). Insomnia and depression: clinical associations and possible mechanistic links. *Current opinion in psychology*, 34, 95-99.
- Walker, W. H., Walton, J. C., DeVries, A. C., & Nelson, R. J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational psychiatry*, 10(1), 1-13.
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... & Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 382(9904), 1575-1586.
- Wichers, M. C., Myin-Germeys, I., Jacobs, N., Kenis, G., Derom, C., Vlietinck, R., ... & Van Os, J. (2008). Susceptibility to depression expressed as alterations in cortisol day curve: a cross-twin, cross-trait study. *Psychosomatic Medicine*, 70(3), 314-318.
- Wichniak, A., Wierzbicka, A., Wałęcka, M., & Jernajczyk, W. (2017). Effects of antidepressants on sleep. *Current psychiatry reports*, 19, 1-7.
- Wu, J. C., & Bunney, W. E. (1990). The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *The American journal of psychiatry*, 147(1), 14-21.

- Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Foster, R. G. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(8), 589-599.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *86*(2), 103.