



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia

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

Tesi di laurea Triennale

**CORRELATI NEURALI DELL'USO DI KETAMINA
ED ESKETAMINA NELLA DEPRESSIONE.
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA**

**Neural correlates of ketamine and esketamine use in
depression. Systematic review of the literature**

Relatore:

Prof. Gentili Claudio

Laureando: Martinotti Giulio

Matricola: 2075349

Anno Accademico: 2024-2025

RINGRAZIAMENTI

Prima di procedere con la trattazione, vorrei dedicare qualche riga a tutti coloro che mi sono stati vicini in questo percorso di crescita personale e professionale.

Un sentito grazie a tutte le persone che mi hanno permesso di arrivare fin qui e di portare a termine questo lavoro di tesi.

Non posso non menzionare i miei genitori che da sempre mi sostengono nella realizzazione dei miei progetti. Non finirò mai di ringraziarvi per avermi permesso di arrivare fin qui.

Un ringraziamento speciale va a mia nonna Giulia per l'aiuto che fin da piccolo mi ha dato nello studio e l'interesse che ha dimostrato negli anni per il mio percorso di studi.

Grazie ai miei amici e i miei coinquilini per essere stati sempre presenti anche durante questa ultima fase del mio percorso di studi e per i bei momenti passati assieme.

Ringrazio di cuore anche il mio Tutor Fausto e tutto lo staff del Calabrone per l'ospitalità e per le skills acquisite sul campo.

ABSTRACT

Negli ultimi anni il trattamento mediante la ketamina e il suo enantiometro, l'esketamina, è stato al centro di numerose ricerche cliniche per valutarne l'efficacia nel trattamento di pazienti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) e pazienti TRD, ovvero resistenti al trattamento classico per la depressione. Questa ricerca sistematica propone una revisione dei risultati nel campo funzionale, ovvero risultanti da risonanza magnetica funzionale (fMRI) e tomografia a emissione di positroni (PET), ottenuti da studi e ricerche cliniche per far luce sugli effetti antidepressivi del trattamento mediante ketamina. L'ipotesi principale della ricerca sostiene che le tecniche di neuroimmagine permettono di evidenziare modificazioni specifiche a livello cerebrale associate all'azione di ketamina ed esketamina, contribuendo a una comprensione più dettagliata dei loro meccanismi d'azione. La ricerca mira a esplorare i cambiamenti neurofisiologici del sistema nervoso osservabili e a identificare eventuali pattern distintivi tra ketamina ed esketamina. I risultati evidenziano che la ketamina e l'esketamina rappresentano terapie promettenti per i pazienti con depressione resistente al trattamento, grazie alla modifica della connettività funzionale, la promozione della plasticità neurale e la regolazione dell'elaborazione emozionale.

INDICE

PRIMA PARTE	6
PREMESSE TEORICHE	6
1. TECNICHE DI NEUROIMMAGINE	6
1.1 RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE	6
1.2 ARTERIAL SPIN LABELING	8
1.3 TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI	9
2. NEUROBIOLOGIA DEL DISTURBO DELL'UMORE	9
2.1 CORRELATI BIOLOGICI DELLA DEPRESSIONE	10
2.2 ALTERAZIONI DELLE RETI NEURALI E DELLE AREE CEREBRALI	14
2.3 SISTEMA DI RICOMPENSA E CIRCUITI FRONTO-STRIATALI . 16	
2.4 GLUTAMMATO E RECETTORI	17
3. KETAMINA ED ESKETAMINA	18
SECONDA PARTE	21
METODOLOGIA DELLA RICERCA SISTEMATICA	21
4. OBIETTIVO DI RICERCA	21
5. STRATEGIA DI RICERCA	21
TERZA PARTE	24
6. RISULTATI	24
6.1 INTRODUZIONE AI RISULTATI	24
6.2 RIDUZIONI DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE	25
6.3 INCREMENTI DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE	26
6.4 DINAMICHE DI CONNETTIVITÀ DURANTE COMPITI COGNITIVI	27

6.5 CONNETTIVITÀ E SISTEMA LIMBICO	27
6.6 CONNETTIVITÀ STRIATALE, CORTICO-CEREBELLARE E METABOLISMO	29
6.7 AREE MAGGIORMENTE MODULATE DALLA KETAMINA	31
QUARTA PARTE	32
7. SINTESI DEI RISULTATI E IMPLICAZIONI CLINICHE	32
7.1 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE E MECCANISMI ANTIDEPRESSIVI	32
7.2 REGOLAZIONE EMOTIVA E CONNETTIVITÀ LIMBICA	33
7.3 PLASTICITÀ SINAPTICA E DINAMICA DELLE RETI.....	33
7.4 MECCANISMI MOLECOLARI E NEUROTRASMETTITORI.....	34
8. CONCLUSIONE	35
GLOSSARIO:	35
BIBLIOGRAFIA:	39

PRIMA PARTE

PREMESSE TEORICHE

1. TECNICHE DI NEUROIMMAGINE

1.1 RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

Negli ultimi decenni, la risonanza magnetica funzionale (fMRI) si è consolidata come una delle tecniche di neuroimmagine più diffuse e affidabili per lo studio in vivo del cervello umano.

A differenza della risonanza magnetica tradizionale, che si concentra sulla struttura anatomica, la fMRI permette di monitorare l'attività cerebrale in modo non invasivo, fornendo immagini dinamiche delle aree attive mentre il cervello svolge compiti cognitivi, motori o sensoriali. Questa tecnica si basa sull'effetto BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), che rileva i cambiamenti nei livelli di ossigeno nel sangue come segnale indiretto dell'attivazione neuronale. L'attivazione di un'area cerebrale comporta un aumento del consumo di ossigeno, che induce un incremento del flusso sanguigno locale. Questa variazione modifica il rapporto tra emoglobina ossigenata e deossigenata, influenzando le proprietà magnetiche del sangue. La fMRI sfrutta tali differenze per captare i segnali variabili e tradurli in mappe spaziali dell'attività cerebrale.

La fMRI, grazie alla sua elevata risoluzione spaziale e al carattere non invasivo, rappresenta uno strumento chiave nella ricerca neuroscientifica e nella pratica clinica. Essa ha permesso di approfondire la comprensione dei processi cerebrali coinvolti in funzioni complesse quali linguaggio, memoria, attenzione ed emozioni. Inoltre, la sua applicazione si estende alla diagnosi e al monitoraggio di disturbi neurologici e alla pianificazione di interventi neurochirurgici.

La modalità di acquisizione della risonanza magnetica funzionale può variare a seconda dell'obiettivo di ricerca e del compito associato. Ad esempio, La *fMRI allo stato di riposo* (rs-fMRI) è una modalità di acquisizione che permette di osservare l'attività cerebrale spontanea senza richiedere compiti specifici ai soggetti. L'analisi della connettività funzionale a riposo (rs-FC), che misura le correlazioni temporali tra regioni cerebrali distinte, offre importanti indicazioni sulla struttura e il funzionamento delle reti cerebrali su larga scala, nonché sulle loro eventuali alterazioni patologiche. Le scansioni a riposo sono generalmente più semplici da registrare rispetto alla fMRI basata sul compito e permettono di includere popolazioni che non sono in grado di completare con successo i compiti attivi.

Questo paragrafo presenta una breve panoramica delle principali task fMRI impiegate nella ricerca clinica, che costituiscono la base dei risultati analizzati in questa revisione sistematica. La fMRI utilizza diversi paradigmi sperimentali per studiare il cervello umano, offrendo strumenti versatili per analizzare specifici processi cognitivi ed emotivi:

1. *NoGo-Go Task*: Questo paradigma valuta il controllo inibitorio e la risposta selettiva, richiedendo ai partecipanti di rispondere rapidamente a stimoli "Go" e di inibire le risposte a stimoli "NoGo". L'analisi delle risposte cerebrali nella fase "NoGo" rivela l'attivazione di aree come la corteccia prefrontale, fondamentali per la soppressione di risposte automatiche o impulsive.
2. *Word Face Stroop (WFS-fMRI)*: Studia l'interazione tra controllo cognitivo ed elaborazione emotiva. Ai partecipanti vengono presentate combinazioni di volti ed emozioni incongruenti, generando conflitti cognitivi che attivano la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC) e l'amigdala. Questo paradigma è particolarmente utile per esplorare il controllo cognitivo in presenza di stimoli emotivamente rilevanti.
3. *Paradigma Game-Like Reward*: Ideato per analizzare il sistema di ricompensa in contesti motivazionali coinvolgenti e realistici, questo compito simula un ambiente ludico e interattivo in cui le ricompense (simboliche o monetarie) sono assegnate in modo variabile e contingente,

ovvero in relazione ad un evento o comportamento specifico. Le analisi fMRI distinguono le fasi di anticipazione, ottenimento e omissione della ricompensa, mostrando l'attivazione di regioni dopaminergiche come lo striato ventrale, l'area tegmentale ventrale (VTA) e la corteccia orbitofrontale (OFC). Questo paradigma è utile per studiare la motivazione e l'apprendimento in contesti clinici.

4. Il *paradigma del ritardo dell'incentivo monetario* indaga il processo decisionale tra ricompense immediate e differite, esplorando il ruolo dell'autocontrollo e della pianificazione temporale. Indaga come il cervello attribuisca valore alle ricompense future, coinvolgendo processi decisionali legati all'impulsività. Studi precedenti hanno evidenziato una ridotta attivazione del sistema di ricompensa, come lo striato, nei pazienti con depressione durante l'anticipazione e il conseguimento delle ricompense (Becker, 2022).

Questi paradigmi e metodologie consentono una comprensione dettagliata dei meccanismi neurali coinvolti in funzioni cognitive, emozionali e motivazionali, con importanti applicazioni nella ricerca clinica e neuroscientifica.

1.2 ARTERIAL SPIN LABELING

L'Arterial Spin Labeling (ASL) è una tecnica di neuroimmagine funzionale basata sulla risonanza magnetica che consente di quantificare in modo non invasivo il flusso sanguigno cerebrale (CBF), sfruttando l'acqua contenuta nel sangue come un tracciante endogeno. Sebbene la risoluzione spaziale dell'ASL risulti inferiore rispetto a quella della fMRI BOLD, questa tecnica offre misure più direttamente correlate alla perfusione cerebrale. Un ulteriore vantaggio dell'ASL è la riproducibilità dei valori di perfusione nel tempo, fornendo dati preziosi sul metabolismo e sulla funzionalità cerebrale in condizioni normali e patologiche.

1.3 TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI

La tomografia a emissione di positroni (PET) è una tecnica di neuroimmagine che permette di esplorare il funzionamento del cervello a livello molecolare e metabolico. Attraverso l'impiego di traccianti radioattivi specifici, la PET rileva le particelle di positroni emesse durante il decadimento radioattivo, permettendo di ottenere immagini funzionali ad alta precisione. Questa tecnica è particolarmente efficace per monitorare parametri biologici come l'assorbimento di glucosio, la perfusione cerebrale e la dinamica dei neurotrasmettitori, offrendo così una visione dettagliata sia delle condizioni fisiologiche sia delle alterazioni patologiche del cervello. La PET rappresenta uno strumento essenziale nella ricerca neuroscientifica e nella diagnosi di numerose malattie neurologiche, andando oltre la mera valutazione anatomica per rivelare l'attività biochimica del tessuto cerebrale.

2. NEUROBIOLOGIA DEL DISTURBO DELL'UMORE

La depressione, o Disturbo Depressivo Maggiore (MDD), è un disturbo dell'umore caratterizzato da sintomi affettivi, cognitivi e comportamentali. Tra le caratteristiche cliniche principali spicca il bias di negatività, ovvero una tendenza a focalizzarsi su informazioni negative, trascurando quelle positive. Questo fenomeno emerge chiaramente nei compiti di Stroop emozionale, in cui le persone depresse identificano più rapidamente stimoli negativi, ma trovano difficile distogliere l'attenzione dai distrattori negativi. Inoltre, l'assenza di un bias di positività potrebbe spiegare la mancanza di un effetto consistente di interferenza emotiva (Thai et al., 2020).

Un altro aspetto centrale della depressione è la ruminazione, cioè la ripetitiva focalizzazione su pensieri e sentimenti negativi in risposta a stati d'animo avversi. Questo meccanismo alimenta un circolo vizioso di pensieri negativi e disagio emotivo. La distrazione, definita come il tentativo di evitare tali pensieri, rappresenta un tratto stabile nei pazienti depressi e una strategia di coping

inefficace. La depressione maggiore è un disturbo complesso che colpisce profondamente il funzionamento quotidiano e la qualità della vita. I sintomi principali includono anedonia, riduzione della motivazione, ritiro sociale, ruminazione negativa e ideazione suicidaria. Questi sintomi sono strettamente correlati ad alterazioni strutturali e funzionali nei circuiti cerebrali che regolano emozioni, motivazione e comportamento.

2.1 CORRELATI BIOLOGICI DELLA DEPRESSIONE

Dal punto di vista neurobiologico, numerosi studi di neuroimmagine hanno indagato le alterazioni strutturali e funzionali associate al MDD, rivelando disfunzioni significative in diverse regioni cerebrali. Studi fMRI hanno rivelato un'aumentata attivazione nelle regioni prefrontali e limbiche durante la regolazione delle emozioni nei soggetti con disturbo depressivo maggiore (MDD). Le regioni frontali e striatali svolgono un ruolo cruciale nel controllo cognitivo superiore, in particolare nell'esplorazione e nel comportamento orientato all'obiettivo. L'amigdala, cruciale nelle risposte emotive, nella memoria emotiva e nella regolazione emotiva, mostra una connettività aumentata con il cingolato dorsale e l'insula nei soggetti depressi, oltre a un'attivazione più elevata durante compiti facciali, che si normalizza con il trattamento antidepressivo (Vasavada et al., 2021). L'iperattività dell'amigdala, osservata durante il richiamo di ricordi negativi, persiste anche nella remissione ed è associata alla ruminazione.

L'amigdala si suddivide in tre sotto-regioni funzionali:

1. Latero-basale (LBA): riceve informazioni corticali e sottocorticali.
2. Centro-mediale (CMA): integra informazioni interne e le trasmette ad altre regioni cerebrali, come il tronco encefalico e lo striato.
3. Superficiale (SA): elabora informazioni sociali.

Studi sulla connettività funzionale a riposo (rs-FC) indicano alterazioni specifiche nei soggetti MDD. Ad esempio, la rs-FC tra la CMA e il cingolato anteriore rostrale e tra la CMA e l'insula è correlata ai sintomi depressivi. Inoltre, la connettività tra la LBA sinistra e il precuneo, un nodo chiave della Rete di Default posteriore, risulta più forte nei depressi (Liu et al., 2024). Funzionalmente, l'amigdala sinistra è implicata nell'elaborazione emotiva esplicita, mentre quella destra in quella

implicita. Un aumento della rs-FC nelle reti remote è stato associato sia allo stato depressivo sia alla gravità dei sintomi (Nakamura et al., 2021). Nei pazienti con MDD, la rs-FC dell'amigdala è spesso alterata, specialmente nella rete affettiva (AN), aumentando il rischio di suicidio. Inoltre, anomalie nella connettività tra l'amigdala e altre regioni cerebrali, come il giro para-ippocampale, l'insula e il precuneo, sono associate a ideazione suicidaria e disfunzioni emozionali. Pazienti con MDD e ideazione suicidaria mostrano anomalie di rs-FC tra l'amigdala e altre regioni cerebrali, inclusi l'area para-ippocampale, il lobulo precentrale/precuneo, l'insula, il giro temporale medio e l'area orbito-frontale superiore (Liu et al., 2023). Metanalisi indicano che nei pazienti con MDD l'amigdala presenta una rs-FC anormale prevalentemente nella AN, associata a un aumentato rischio di suicidio (Liu et al., 2023).

La Corteccia Prefrontale (PFC) esercita un controllo top-down sull'amigdala, regolando l'espressione emotiva. Durante la depressione, l'equilibrio della connettività cerebrale risulta alterato: si osserva un aumento della connettività locale nella PFC e nella sotto-corteccia, associato a una ridotta connettività a lunga distanza con altre regioni cerebrali. Questo squilibrio potrebbe spiegare i deficit nel controllo cognitivo e nell'elaborazione emotiva osservati nei pazienti depressi. In particolare, la Connettività Cerebrale Globale regionale (GBCr) risulta ridotta nelle reti dell'attenzione ventrale e fronto-parietale, ma non in quella limbica della PFC (Abdallah, Averill, Collins, et al., 2017).

Ad oggi, l'attenzione principale della ricerca di neuroimmagine nel MDD è stata rivolta al cervelletto e alle interazioni tra gli hub corticali primari all'interno del proencefalo. Il cervelletto, si è rivelato un hub chiave nel controllo emotivo e cognitivo. Le anse cerebro-cerebellari supportano l'inibizione della risposta e il miglioramento delle prestazioni inibitorie è stato associato a cambiamenti funzionali in questo circuito (Loureiro et al., 2021). In particolare, le regioni Crus I e Crus II, situate nel cervelletto, sono implicate nell'elaborazione delle emozioni e nella funzione esecutiva, con un ruolo cruciale nel coordinamento tra cervelletto e altre aree cerebrali (Taraku et al., 2024). Le anomalie di connettività sono particolarmente evidenti nei pazienti con depressione resistente al trattamento (TRD). Ad esempio, si osserva una maggiore connettività a riposo (rs-FC) tra il

cervelletto e lo striato nei remittenti, che tende a diminuire dopo il trattamento (Sahib et al., 2022).

L'ippocampo è una regione chiave nel circuito neurale del disturbo depressivo maggiore (MDD), coinvolto nella regolazione della motivazione, delle emozioni, delle risposte emotive e della suscettibilità allo stress. La parte rostrale dell'ippocampo gioca un ruolo critico nel ricordare esperienze spiacevoli, modulando sentimenti di tristezza e paura. In particolare, la connettività funzionale (FC) dell'ippocampo rostrale sinistro è strettamente associata al MDD.

Il giro angolare corregge l'elaborazione di informazioni negative, e una FC negativa tra l'ippocampo rostrale sinistro e il giro angolare è correlata alla gravità della depressione. Risultati simili sono stati osservati anche nella rete affettiva dorsale (Zhang et al., 2023).

La corteccia parietale inferiore e la corteccia prefrontale dorso-laterale (dlPFC) sono associate a sintomi depressivi come apatia, anedonia e deficit cognitivi, mentre il compartimento limbico, che include l'ippocampo, media aspetti vegetativi e somatici del MDD. I sintomi depressivi derivano da una riduzione dell'attività nelle regioni corticali e un incremento in quelle limbiche (Vasavada et al., 2021). I pazienti con MDD mostrano un bias percettivo verso espressioni facciali negative, richiedendo una maggiore intensità per riconoscere emozioni felici. Questo deficit nell'elaborazione della valenza emotiva è legato a una ridotta FC tra strutture corticali e limbiche (Sterpenich et al., 2019). L'MDD è associato a uno squilibrio tra sistemi ventrali iperattivi e sistemi cortico-limbici dorsali ipoattivi (Vasavada et al., 2021). È stata riscontrata un'attività baseline maggiore nella corteccia frontale inferiore, dlPFC e regioni parietali inferiori e superiori, così come un aumento di attività NoGo>Go nel putamen destro e nel cervelletto sinistro (Sahib, Loureiro, Vasavada, Kubicki, Wade, et al., 2020).

La dlPFC potrebbe svolgere un ruolo chiave nella regolazione emozionale volontaria. I pazienti MDD mostrano un'attività anormalmente bassa nella dlPFC durante il controllo volontario delle esperienze emotive. La modulazione dei circuiti PFC è cruciale per gli effetti antidepressivi e anti-suicidari del trattamento con ketamina (M.-H. Chen et al., 2019).

La corteccia cingolata anteriore (ACC) presenta specifiche alterazioni nel MDD. L'iperattivazione delle reti affettive, modulata dalle aree prefrontali, contribuisce alle distorsioni nella percezione e nella memoria nei pazienti depressi. L'ACC può essere suddivisa in una regione affettiva (pregenuale e subgenuale, pgACC e sgACC) e una cognitiva (dorsale, dACC). La mancata disattivazione della pgACC e dell'amigdala durante compiti affettivi e cognitivi è legata a una cattiva elaborazione emotiva autoreferenziale. Nei pazienti depressi, la FC tra pgACC e amigdala è aumentata durante l'elaborazione di stimoli negativi, così come tra l'amigdala destra e l'ippocampo durante la codifica di tali stimoli (Scheidegger et al., 2016).

L'ACC ventro-rostrale mostra una maggiore attività, mentre la dACC è meno attiva durante la visione di stimoli emotivi. Nei pazienti con MDD, la risposta agli stimoli negativi nelle regioni affettive è amplificata, mentre quella agli stimoli positivi è ridotta. L'ipo-reattività a informazioni positive è osservata nello striato e nella PFC (Murrough et al., 2015). La connettività tra sgACC e dACC riflette un'interazione aumentata con la rete della salienza (SN), che gioca un ruolo cruciale nell'identificazione degli stimoli significativi legati alla ricompensa (Alexander et al., 2023).

La dACC, collocata vicino al nesso neurale, integra i domini emozionali e cognitivi della regolazione del comportamento emozionale, connettendo la PFC con il sistema limbico. Nella depressione è stato osservato un aumento della connettività tra l'amigdala e la sgACC (Burrows et al., 2023). La sgACC è iperattiva nella depressione e regola risposte affettive stress-dipendenti, stati negativi e nell'anticipazione della ricompensa.

La sgACC è iperattiva nella depressione e regola risposte affettive stress-dipendenti e stati negativi. Divisa in area 25 (posteriore) e area 32 (anteriore), la prima è legata all'anedonia anticipatoria, mentre la seconda all'ansia (Morris et al., 2020). L'aumentata attività della sgACC, insieme a una ridotta attività nella PFC laterale destra, è correlata all'umore negativo cronico.

Un aumento del metabolismo del glucosio nella PFC è associato all'alleviamento dei sintomi depressivi, mentre un aumento nella dACC è correlato a una riduzione dell'anedonia (M.-H. Chen et al., 2019).

Studi recenti suggeriscono che specifici pattern di attivazione nel sgACC e dACC possono interrompere il coinvolgimento funzionale delle regioni PFC, un fenomeno parzialmente reversibile nei pazienti con depressione (Lener et al., 2017).

La FC tra sgACC e diverse aree cerebrali varia prima e dopo la somministrazione di ketamina, evidenziando il ruolo di questa regione nel trattamento del MDD (Wong et al., 2016). L'ACC e la PFC sono nodi di tre cruciali reti: la rete di salienza (SN), la rete del controllo esecutivo (ECN) e la rete di default (DMN).

2.2 ALTERAZIONI DELLE RETI NEURALI E DELLE AREE CEREBRALI

I sintomi del Disturbo Depressivo Maggiore sono sostenuti da un'interazione disfunzionale tra reti neurali specifiche e regioni cerebrali coinvolte nella regolazione delle emozioni, nel controllo cognitivo e nell'elaborazione dello stress. L'aumento della sua connettività con reti come DMN, ECN e AN è associato alla depressione. La riduzione di questa iper-connettività è fondamentale per alleviare i sintomi depressivi e rappresenta un potenziale bersaglio terapeutico (M.-H. Chen et al., 2019).

Le reti neurali principali coinvolte nel MDD includono:

Rete di Default Mode (DMN): La DMN, coinvolta in processi come ruminazione e controllo cognitivo, è iperattiva nei pazienti con depressione, favorendo una concentrazione sul sé e ruminazioni maladattive. Questa iperattività è correlata alla durata della depressione, e una riduzione della connettività tra le sue regioni anteriori e posteriori potrebbe migliorare i sintomi (Scheidegger et al., 2012).

La disfunzione del Default Mode Network (DMN) durante lo Stroop emozionale si manifesta con un'iperattività del precuneo destro rispetto ai controlli, correlata a tempi di risposta più lunghi alle parole negative. È probabile che queste parole stimolino pensieri ruminativi nei pazienti depressi, causando un'attività anomala del DMN durante il compito, rappresentando un'ulteriore evidenza del bias di negatività tipico della depressione. La disfunzione cortico- limbica contribuisce alla rapida individuazione e all'elaborazione approfondita degli stimoli negativi nei pazienti depressi, così come alla difficoltà di inibire questa elaborazione

automatica. Una riduzione dell'attività cortico- limbica e del DMN può diminuire l'attenzione verso caratteristiche negative dell'ambiente, mitigando percezioni negative persistenti su sé stessi, il mondo e il futuro. Suicidalità e autolesionismo sono spesso associati all'iperattività limbica.

Nel compito Emotional Stroop, i pazienti depressi mostrano maggiore attivazione delle regioni limbiche, indipendentemente dalla congruenza, e minore attivazione della corteccia prefrontale laterale in risposta al conflitto emotivo, rispetto ai controlli. La rete cortico-striatale svolge un ruolo cruciale nell'interazione tra stati d'animo positivi e risposte neurali e comportamentali durante il compito. L'iperattività di queste reti è implicata nella valutazione sociale. Una minore attivazione può favorire un rapido spostamento delle risorse verso altre regioni cerebrali, migliorando la flessibilità cognitiva, in contrasto con il modello depressivo di intrappolamento nella negatività (Thai et al., 2020).

Rete della Salienza (SN):

La rete di salienza, composta da insula, corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC) e corteccia fronto-polare, mostra iperattività nei pazienti con depressione maggiore (Vasavada et al., 2021).

L'insula è fondamentale per l'integrazione degli stimoli emotivi esterni e per l'interpretazione delle informazioni emotive, facilitando lo scambio tra l'ECN e il DMN (Evans et al., 2018). La sua attivazione potrebbe essere legata alla memoria di lavoro e alle richieste di attenzione visiva selettiva (Sahib, Loureiro, Vasavada, Kubicki, Wade, et al., 2020). Insula e giro frontale inferiore sono coinvolti nell'attenzione agli stati interocettivi e nell'elaborazione delle emozioni. La consapevolezza interocettiva e l'attivazione della corteccia interocettiva risultano alterate nella depressione, correlando negativamente con la gravità dei sintomi (Sarasso et al., 2024). Un sistema di allarme alterato, con elevati livelli di norepinefrina (NE) in regioni della Rete di Salienza innervate dal Locus Ceruleus (LC), come il talamo mediale, è stato osservato nei pazienti con MDD (Liebe et al., 2018). Il talamo, fondamentale per la trasmissione sensoriale corticale, modula dinamicamente l'attività corticale coinvolta in attenzione, controllo esecutivo, elaborazione emotiva e decisioni percettive (Tu et al., 2025).

Rete di Controllo Esecutivo (CEN):

La CEN, che coinvolge dlPFC e cortece parietali laterali, è cruciale per il controllo esecutivo e l'elaborazione obiettivo-diretta come attenzione, decision-making, memoria di lavoro e controllo esecutivo. Nei pazienti depressi, questa rete presenta una connettività ridotta, limitando la capacità di regolare emozioni e di rispondere agli stimoli positivi (Sahib et al., 2020).

Inoltre, nei pazienti depressi, le reti di attenzione visiva e ventrale mostrano una rs-FC più elevata rispetto ai controlli sani.

2.3 SISTEMA DI RICOMPENSA E CIRCUITI FRONTO-STRIATALI

L'integrità della connettività fronto-striatale gioca un ruolo chiave nella fisiopatologia della MDD resistente al trattamento (TRD). I pazienti con MDD mostrano una FC attenuata tra lo striato ventrale e sia la PFC ventro-mediale che il sgACC, con ipofunzione delle regioni striatali ventrali e orbito-frontali durante l'elaborazione di ricompense inaspettate. Studi rs-fMRI evidenziano deficit nelle strutture dorsolaterali, ACC, frontale mediale e ganglio basale (M.-H. Chen et al., 2020). Il nesso dorsale nella PFC dorso-mediale bilaterale presenta una connettività a riposo aumentata verso la rete di Controllo Cognitivo, DMN e rete Affettiva nei pazienti MDD. Essi evidenziano un'attività aumentata in regioni DMN come la pgACC, PCC e dmPFC sia a riposo sia durante l'elaborazione cognitiva o emotiva, con una mancata disattivazione di queste aree (Stippl et al., 2021). Nella corteccia temporale sinistra sono state riscontrate differenze significative tra elaborazione emotiva esplicita e implicita nei soggetti sani rispetto ai pazienti MDD. Nei pazienti depressi si osserva una minore differenziazione della risposta BOLD tra queste modalità (Reed et al., 2019). Infine, il giro para-ippocampale, il giro temporale superiore e l'amigdala si connettono ampiamente con le regioni della mPFC (ACC e vmPFC), formando una rete "viscero-motoria" che regola aspetti viscerali ed emotivi del comportamento (Carlson et al., 2013). Inoltre, risposte ridotte alle emozioni positive sono rilevate nel caudato destro, struttura bilaterale associata alla regolazione emozionale (Murrough et al., 2015).

Lo Striato Ventrale (VST), elemento centrale del sistema di ricompensa, media il comportamento motivato dalla dopamina. Nei pazienti con MDD, si osservano compromissioni nell'apprendimento della ricompensa e una riduzione dell'attività striatale durante ricompense inaspettate, associate a disregolazione dopaminergica (Tiger et al., 2020). Il circuito fronto-striatale riveste un ruolo cruciale nella compromissione motivazionale della MDD. L'infiammazione può contribuire a questi sintomi riducendo l'attività dopaminergica nei circuiti di ricompensa, alterando così la connettività funzionale fronto-striatale (Mkrtchian et al., 2021).

Gli errori predittivi relativi alla ricompensa modulano l'attivazione nello striato, incluso il nucleus accumbens. L'abenula, invece, si attiva durante gli errori predittivi di punizione, influenzando altre aree come il giro frontale mediale e l'insula. Struttura critica nella modulazione delle contingenze di ricompensa e punizione, l'abenula funge da interfaccia tra il prosencefalo limbico e i nuclei del tronco encefalico. Essa proietta alla VTA dopaminergica e al nucleo del rafe serotoninergico, regolando così il comportamento di ricompensa tramite un sistema di "anti-ricompensa". La sua attività differisce tra stimoli di perdita, punizione o esiti neutri, e si associa a un'attivazione bilaterale del talamo e dell'insula anteriore (Weidacker et al., 2021). L'abenula è particolarmente implicata nei disturbi depressivi e rappresenta un nodo chiave nel meccanismo antidepressivo della ketamina (C. Chen et al., 2024).

A baseline, i pazienti sani mostrano un flusso sanguigno cerebrale (CBF) globale più elevato rispetto ai pazienti TRD (Sahib, Loureiro, Vasavada, Kubicki, Joshi, et al., 2020).

2.4 GLUTAMMATO E RECETTORI

Una relazione diretta tra anomalie di rs-FC e uno sbilanciamento glutamnergico è stata osservata nei pazienti depressi in diverse reti funzionali (Scheidegger et al., 2012). La PET ha rilevato alterazioni nelle concentrazioni e nell'attività di Glu e GABA, suggerendo che la disfunzione nei meccanismi di segnalazione dei neurotrasmettitori eccitatori e/o inibitori potrebbe svolgere un ruolo cruciale nella depressione. Nei pazienti con MDD, una riduzione della densità di mGluR5 è stata

identificata attraverso un radio-ligando specifico, indicando un possibile coinvolgimento della segnalazione anormale di mGluR5 nella fisiopatologia della depressione (Lener et al., 2017).

I recettori NMDA glutammaergici, localizzati densamente nelle strutture ippocampali e para-ippocampali, proiettano riccamente lungo le vie perforanti ventrali verso l'amigdala e la corteccia entorinale (Scheidegger et al., 2016). Il blocco dei recettori NMDA sugli interneuroni GABAergici a scarica tonica causa una disinibizione glutammatergica, portando a un aumento del glutammato nella PFC. Questo incremento stimola i recettori AMPA e, combinato con l'inibizione dei recettori NMDA extra-sinaptici indotta dalla ketamina, attiva vie di segnalazione postsinaptiche legate alla neuroplasticità, come quelle coinvolgenti mTOR e BDNF. Si ritiene che tali meccanismi siano alla base dell'effetto antidepressivo della ketamina (Esterlis et al., 2018).

3. KETAMINA ED ESKETAMINA

La ketamina, originariamente sviluppata come anestetico negli anni '60, ha acquisito crescente rilevanza negli ultimi decenni come trattamento innovativo per i disturbi depressivi, in particolare nei casi di depressione resistente alle terapie tradizionali. A differenza degli antidepressivi convenzionali, che agiscono principalmente sui sistemi della serotonina, noradrenalina o dopamina e richiedono settimane per manifestare effetti clinici, la ketamina offre un'azione rapida, spesso con miglioramenti evidenti entro poche ore dalla somministrazione.

Il meccanismo principale della ketamina è legato al suo ruolo di antagonista del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) nel cervello, una componente chiave del sistema glutammatergico, che regola la comunicazione tra i neuroni. Bloccando questi recettori, la ketamina stimola un aumento della plasticità neuronale, promuovendo la formazione di nuove connessioni sinaptiche in aree cerebrali associate alla regolazione delle emozioni, come la corteccia prefrontale e l'ippocampo.

Questo "rimodellamento" del cervello è cruciale per interrompere i circuiti patologici associati alla depressione. Inoltre, la ketamina sembra influenzare la

produzione di molecole come il BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), essenziale per la crescita e la resilienza dei neuroni. Grazie a queste proprietà, la ketamina viene somministrata in contesti clinici controllati, spesso sotto forma di infusioni endovenose o spray nasale (Jeon et al., 2022).

Tuttavia, il suo utilizzo richiede cautela: può provocare effetti collaterali transitori, come dissociazione o aumento temporaneo della pressione sanguigna, e non è priva di rischi se usata impropriamente. Nonostante ciò, per molti pazienti che non trovano sollievo con altre terapie, rappresenta una possibilità rivoluzionaria per migliorare la qualità della vita.

La ketamina è una miscela di due enantiomeri, R-ketamina e S-ketamina, ciascuno con caratteristiche uniche e agisce principalmente modulando il sistema del glutammato attraverso l'inibizione dei recettori NMDA. Questa modulazione promuove la plasticità sinaptica, un meccanismo chiave per il suo effetto antidepressivo. Tra le ipotesi sul suo meccanismo d'azione, spicca il ruolo della modulazione del glutammato nell'aumentare i livelli di BDNF, una proteina cruciale per la plasticità sinaptica. Inoltre, variazioni nella connettività funzionale dell'amigdala e delle reti dopaminergiche contribuiscono agli effetti antidepressivi. Questi processi sembrano perdurare per diversi giorni dopo il trattamento, suggerendo una riconfigurazione a lungo termine delle reti cerebrali. Diversi studi evidenziano che la ketamina modula la neurotrasmissione dopaminergica, migliorando l'umore e le prestazioni in compiti associati alla sensibilità alle ricompense. Questo effetto è legato alla disinibizione indotta dalla ketamina sull'abenua, con attivazione di centri dopaminergici come il VTA e il SN (C. Chen et al., 2024). Diversi studi evidenziano che la ketamina migliora il sonno REM e aumenta i livelli di BDNF, una proteina sinaptica correlata all'attività a onde lente (SWA), favorendo la plasticità sinaptica mediata dal BDNF e alleviando i sintomi depressivi (Zhuo et al., 2019). Ulteriori studi indicano che la ketamina induce cambiamenti nella connettività funzionale cerebrale, in particolare nelle reti legate all'elaborazione cognitiva ed emotiva, come il Default Mode Network (DMN) e la Rete di Attenzione Dorsale (dAN) (Reed et al., 2019). La ketamina migliora la connettività a lunga distanza e modula specificamente regioni come la corteccia prefrontale mediale (mPFC) e il precuneo, favorendo la riorganizzazione funzionale

delle reti cerebrali. Questi cambiamenti sono associati alla sinaptogenesi e alla riduzione dell'iper-connettività nelle reti durante episodi depressivi (Abdallah et al., 2017; Liu et al., 2024). Infine, l'inibizione del trasportatore della norepinefrina (NET) da parte della ketamina influenza funzioni autonome, arousal e attenzione, suggerendo un possibile ruolo della norepinefrina nella regolazione degli stati di vigilanza indotti dal trattamento (Liebe et al., 2018). La ketamina rappresenta un promettente trattamento per la depressione resistente, agendo sia sulla neuroplasticità che sulla connettività cerebrale.

SECONDA PARTE

METODOLOGIA DELLA RICERCA SISTEMATICA

4. OBIETTIVO DI RICERCA

La presente ricerca sistematica ha l'obiettivo di sintetizzare e organizzare la letteratura esistente sull'utilizzo delle tecniche di neuroimmagine per indagare le basi biologiche dell'effetto della ketamina e dell'esketamina, con particolare attenzione ai meccanismi neurobiologici coinvolti nel loro utilizzo clinico.

L'ipotesi principale della ricerca sostiene che le tecniche di neuroimmagine permettono di evidenziare modificazioni funzionali specifiche a livello cerebrale associate all'azione di ketamina ed esketamina, contribuendo a una comprensione più dettagliata dei loro meccanismi d'azione. La ricerca mira a esplorare i cambiamenti neurofisiologici nelle attività o nelle proprietà funzionali del sistema nervoso osservabili e a identificare eventuali pattern distintivi tra ketamina ed esketamina. Questo studio intende fornire una base scientifica per futuri sviluppi nella comprensione e nell'utilizzo della ketamina e dell'esketamina in ambito clinico.

5. STRATEGIA DI RICERCA

Il presente capitolo descrive i metodi utilizzati per condurre una revisione sistematica della letteratura, con particolare riferimento all'uso dei database PubMed ed EBSCO, seguendo le linee guida del protocollo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). L'obiettivo della ricerca è stato identificare, selezionare e analizzare in modo rigoroso e trasparente

gli studi pertinenti relativi al tema psicologico dei correlati neurali dell'uso di ketamina ed esketamina nel trattamento della depressione.

Le principali fonti di informazione utilizzate in questa ricerca sistematica si basano su due dei maggiori database di riferimento per la ricerca biomedica e scientifica, quali PubMed ed Ebsco. Ebsco differisce dal database statunitense in quanto si tratta di una piattaforma multidisciplinare che integra diversi database tematici, in questa ricerca sono stati selezionati unicamente i risultati provenienti da database biomedici, psicologici e scientifici.

PubMed è stato scelto per la sua ampia copertura di articoli in ambito biomedico e psicologico. Questo database fornisce accesso a MEDLINE e ad altre risorse pertinenti, garantendo contenuti scientifici di alta qualità.

EBSCOhost è stato utilizzato per ampliare la ricerca a contenuti multidisciplinari, includendo database specifici come **PsycINFO** e **Academic Search Ultimate**, che offrono risorse rilevanti per la psicologia e le scienze sociali.

La gestione delle fonti bibliografiche è stata supportata dall'utilizzo di Zotero, software che ha permesso la raccolta, l'organizzazione e l'integrazione degli articoli scientifici.

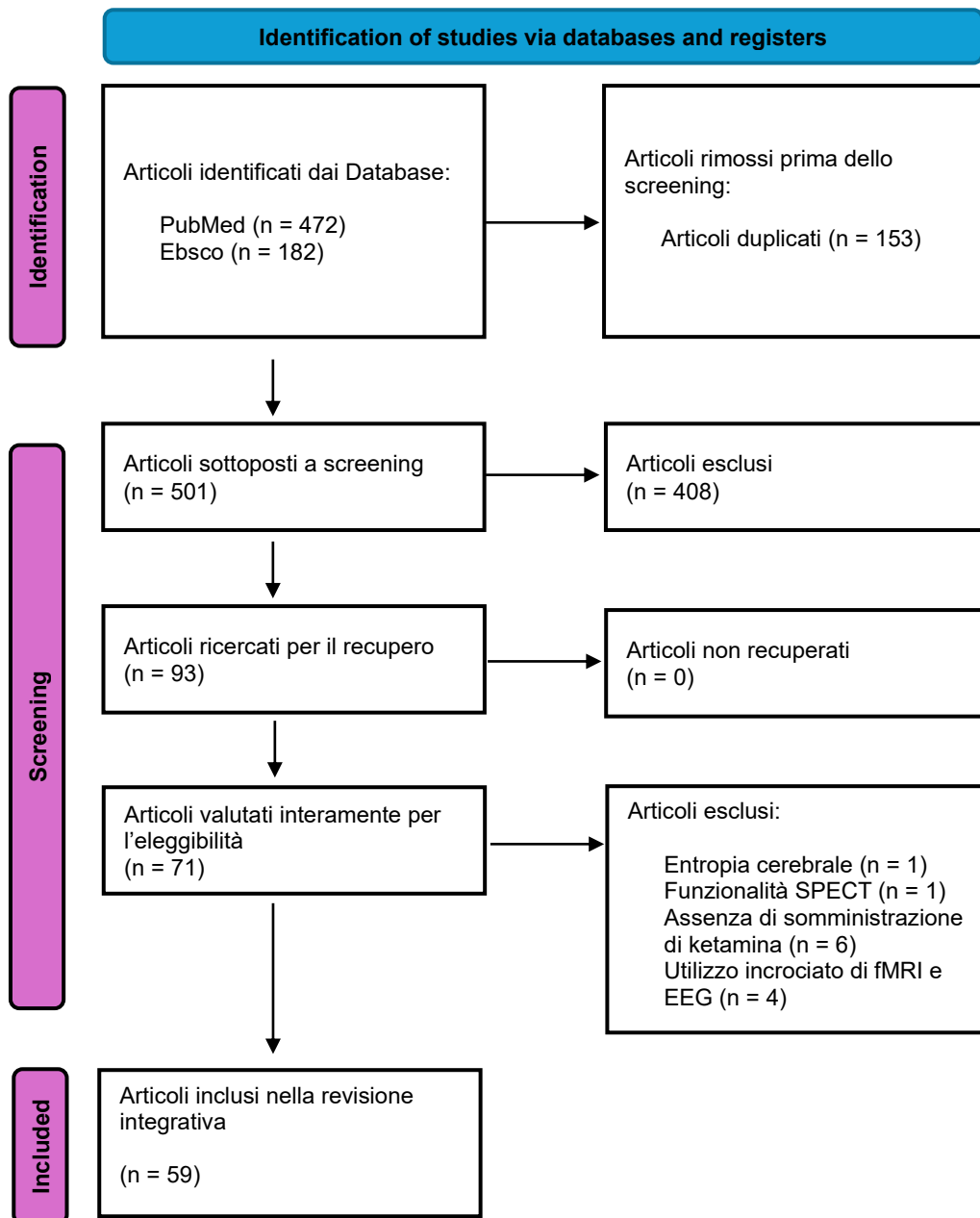
Sono stati definiti termini di ricerca specifici in base agli obiettivi della revisione sistematica. I termini sono stati combinati utilizzando operatori booleani (AND, OR, NOT) per ottimizzare la rilevanza dei risultati.

Dopo aver rimosso i duplicati, è stato effettuato uno screening preliminare basato sui titoli e sugli abstract degli articoli. Gli studi sono stati inclusi o esclusi in base a criteri predefiniti, come:

- **Criteri di inclusione:** studi peer-reviewed, scritti in lingua inglese, con popolazioni pertinenti, studi condotti mediante tecniche di neuroimmagine funzionali (fMRI e PET).
- **Criteri di esclusione:** ricerche sistematiche e metanalisi, conferenze e meeting, capitoli di libri e riviste scientifiche, tesi e studi non accessibili in formato completo. Riguardo agli argomenti sono stati scartati articoli legati a modelli animali (rat, mouse, primate), studi condotti attraverso altre tecniche di neuroimmagine (Spettroscopia MRS, EEG, TMS, risonanza magnetica strutturale, ECT, MEG) e studi focalizzati su cambiamenti

strutturali del cervello (materia grigia, materia bianca). Sono inoltre stati esclusi studi con una popolazione affetta da depressione in comorbidità, ovvero depressione accompagnata da un altro disturbo psichiatrico.

Gli articoli selezionati sono stati analizzati nel dettaglio per determinare la loro rilevanza rispetto al tema della revisione.



TERZA PARTE

6. RISULTATI

6.1 INTRODUZIONE AI RISULTATI

La ricerca: “*(depression or depressive disorder or depressive symptoms or major depressive disorder) AND (ketamine or esketamine or ketamine therapy) AND (fmri or functional magnetic resonance imaging or brain imaging or neuroimaging or mri or magnetic resonance imaging)*”, effettuata il giorno 12/03/2025 ha portato ad un totale di 654 articoli, rispettivamente 472 per PubMed e 182 su Ebsco. I 59 articoli che hanno soddisfatto tutti i criteri di eleggibilità sono stati inclusi nella revisione sistematica.

Gli studi inclusi sono stati analizzati attraverso una sintesi qualitativa, attraverso la quale sono stati identificati temi ricorrenti e differenze significative nei risultati.

La revisione sistematica ha identificato schemi distinti di alterazioni nella connettività funzionale. Sebbene alcuni studi evidenzino riduzioni generalizzate della connettività, altri riportano incrementi compensatori in regioni specifiche. Questi risultati suggeriscono che la disfunzione della FC è multifattoriale e può essere modulata da diversi fattori, tra cui la presenza di sintomi psicopatologici, lo stato di riposo o l'esecuzione di compiti cognitivi.

Tra gli articoli analizzati, 38 studi hanno utilizzato la resting-state fMRI (rs-fMRI), mentre 4 hanno impiegato la PET e 2 l'ASL. La connettività globale del cervello (GBC) è stata indagata in 3 articoli, mentre la connettività funzionale (FC) statica e dinamica è stata ciascuna esplorata in 1 articolo. Per quanto riguarda paradigmi specifici, 1 studio ha utilizzato il game-like reward, 1 il paradigma dell'incentivo monetario, 3 hanno esaminato l'elaborazione delle risposte emotive, 1 l'elaborazione attenzionale con valenza emotiva, e 3 l'elaborazione dei volti emotivi. Un altro studio ha integrato il paradigma word-face stroop.

Dal punto di vista metodologico, 3 studi non includevano un gruppo placebo, e 1 non utilizzava volontari sani come gruppo di controllo. Inoltre, 1 studio ha coinvolto pazienti che avevano ricevuto un trattamento "add-on", ovvero pazienti che erano già sottoposti a un trattamento personale precedentemente alla somministrazione di ketamina. Quattro articoli si concentravano esclusivamente su pazienti sani, e un altro su adolescenti. Infine, 1 studio ha incluso partecipanti remissivi dalla depressione, liberi da sintomi e trattamento, per isolare i cambiamenti cerebrali indotti dalla ketamina senza interferenze legate ai sintomi o ai trattamenti.

Questo capitolo presenta un'analisi dei risultati della revisione sistematica, organizzati per tipologia di alterazione della connettività funzionale.

6.2 RIDUZIONI DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE

La connettività funzionale (FC) tra la corteccia cingolata anteriore (ACC) e la corteccia prefrontale (PFC) rappresenta un elemento cruciale per comprendere i meccanismi neurofisiologici alla base della regolazione emotiva e delle condizioni psicopatologiche.

Numerosi studi evidenziano riduzioni della FC tra l'ACC e la PFC, spesso associate a disfunzioni nei meccanismi di regolazione emotiva:

- (*Jaworska & Phillips, 2019; Kraus et al., 2020*) hanno osservato una ipo-connettività generale tra l'ACC e la corteccia prefrontale mediale (mPFC), suggerendo alterazioni nella regolazione emotiva.
- (*M.-H. Chen et al., 2019*) ha documentato riduzioni della FC tra la dACC e la corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), evidenziando anche un calo della connettività con il lobo parietale superiore sinistro.
- (*Scheidegger et al., 2012, 2016*) hanno riportato riduzioni della rs-FC nella mPFC, tra mPFC e PCC, pgACC e dmPFC, e riduzioni nella connessione tra sgACC e dmPFC destro.
- (*Alexander et al., 2023; Weigand et al., 2022*) hanno confermato una rs-FC ridotta tra sgACC e ippocampo, con alterazioni nel sistema limbico.

- (*Abdallah et al., 2021*) ha evidenziato una riduzione della connettività nelle corteccie primarie e nell'ippocampo.

Le riduzioni della FC sono state osservate anche in altre regioni:

- (*Liebe et al., 2018*) ha rilevato una riduzione della rs-FC tra il locus coeruleus e il talamo, suggerendo disfunzioni nelle reti attenzionali.
- (*Taraku et al., 2024*) ha riportato una riduzione della connettività tra abenula sinistra e precuneo destro, così come tra corteccia visiva destra e Nucleus accumbens destro, correlata a punteggi elevati di depressione (HDRS).
- Uno studio isolato di (*Morris et al., 2020*) ha indagato le alterazioni dell'iperattività nella sgACC, identificando una riduzione dell'iperattività della sgACC, suggerendo un potenziale legame con disfunzioni nel controllo dell'emozione.

6.3 INCREMENTI DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE

Altri studi hanno descritto aumenti della connettività funzionale, spesso interpretati come meccanismi compensatori:

- (*Gärtner et al., 2019*) ha osservato un aumento della FC tra sgACC e corteccia prefrontale laterale destra (IPFC dx).
- (*Alexander et al., 2023; Weigand et al., 2022*) hanno riportato un incremento della rs-FC tra sgACC e pgACC, oltre che tra sgACC e striato ventrale.
- (*Siegel et al., 2021*) ha documentato un aumento della FC nelle regioni frontali, accompagnato da una riduzione dell'iper-connettività verso il DMN e il sistema limbico.
- (*Evans et al., 2018*) ha riportato un aumento della connettività dell'insula bilaterale e del giro frontale medio nei pazienti, in contrasto con i controlli sani, che mostravano una maggiore FC nel talamo e nel cuneo.
- (*Liu et al., 2023*) ha osservato un incremento della rs-FC tra l'amigdala sinistra e il giro frontale mediale superiore destro (mSFG dx), con iper-connettività a riposo tra l'amigdala, la sgACC e altre regioni correlate alla regolazione emotiva.

6.4 DINAMICHE DI CONNETTIVITÀ DURANTE COMPITI COGNITIVI

La revisione ha rilevato variazioni **dinamiche** della connettività funzionale legate a specifici compiti cognitivi o stati mentali:

- (*Stippl et al., 2021*) ha evidenziato un aumento dell'attivazione nella dlPFC sinistra e una ridotta disattivazione del DMN durante compiti di memoria.
- (*Scheidegger et al., 2012*) ha osservato una disfunzione della comunicazione tra sgACC, dmPFC destro e PCC durante compiti cognitivi.
- (*Thai et al., 2020*) ha osservato una riduzione dell'attivazione del DMN, delle reti cortico- limbiche e cortico-striatali durante un compito WFS, con specifiche diminuzioni nell'accumbens destro, nell'amigdala e nella corteccia sotto-callosale, ma un pattern opposto per l'ippocampo destro.
- (*Loureiro et al., 2021*) ha documentato una modulazione della connettività tra il cervelletto e reti funzionali come la FPN, SMN e SN durante compiti Go/NoGo.

6.5 CONNETTIVITÀ E SISTEMA LIMBICO

I risultati indicano un pattern complesso di cambiamenti nella connettività funzionale del sistema limbico, che coinvolgono le reti esecutive, limbiche e cognitive. Il sistema limbico mostra cambiamenti significativi nella FC, spesso associati a regolazione emotiva e memoria:

- (*Alexander et al., 2023; Weigand et al., 2022*) hanno documentato una rs-FC ridotta tra sgACC e ippocampo, confermando alterazioni nel sistema limbico
- (*Bryant et al., 2019*) ha documentato aumenti nella mPFC, nell'ippocampo, nella PCC, ACC, caudato, putamen e talamo.
- (*Su et al., 2025; Zhang et al., 2023*) hanno documentato una modulazione della FC tra l'ippocampo e il Default Mode Network (DMN) e la Rete di

Attenzione dorsale (dAN), suggerendo un'influenza sull'integrazione cognitiva.

- (*Vasavada et al., 2021*) ha osservato un incremento della FC tra l'ippocampo destro e la rete di Controllo Esecutiva (CEN) sinistra, indicativo di potenziali meccanismi compensatori.
- (*Loureiro et al., 2020*) ha descritto una riduzione della risposta BOLD nell'amigdala destra, accompagnata da un aumento nella dlPFC, riflettendo un rimodellamento della regolazione emotiva.
- (*Galloway, 2021*) ha documentato una riduzione della connettività tra l'amigdala e la rete di salienza (SN), che può riflettere una diminuzione della sensibilità agli stimoli emotivi salienti.
- (*Scheidegger et al., 2016*) ha riportato una diminuzione della reattività dell'amigdala e dell'ippocampo, evidenziando una generale attenuazione del sistema limbico.

Le **variazioni nella risposta BOLD** riflettono ulteriori rimodellamenti delle reti limbiche:

- (*Reed et al., 2019*) ha documentato una riduzione della risposta BOLD in regioni frontali, temporali e cingolate, accompagnata da un aumento dell'attività in aree come il giro cuneo e linguale.
- (*Murrough et al., 2015*) ha osservato un incremento delle risposte neurali nel caudato destro, suggerendo un'interazione potenziata con reti cognitive.

Le **reti talamo-corticali e fronto-parietali** mostrano cambiamenti significativi di connettività in relazione alle reti limbiche:

- (*X. Chen et al., 2023; Tu et al., 2025*) hanno documentato un ridotto coinvolgimento delle reti limbiche accompagnato da una maggiore modulazione delle reti talamo-corticali e fronto-parietali. Questo risultato suggerisce un miglior bilanciamento tra reti emotive e cognitive.
- (*Recourt et al., 2025*) ha riportato un aumento della connettività a breve termine tra vmPFC e NAc e una riduzione tra omPFC e talamo, accompagnate da variazioni temporali nella regolazione limbico-prefrontale. Mentre un aumento della connettività a lungo termine tra omPFC e la PCC e una riduzione tra l'omPFC e la vmPFC.

6.6 CONNETTIVITÀ STRIATALE, CORTICO-CEREBELLARE E METABOLISMO

Questo capitolo sintetizza i risultati di una ricerca sistematica, organizzandoli in base alla connettività striatale, le dinamiche cortico-cerebellari, la centralità di grado (DC), la perfusione cerebrale e il metabolismo glucosio-regionale. L'insieme di questi risultati evidenzia una complessa interazione tra connettività funzionale, neuroplasticità e metabolismo cerebrale. Alterazioni specifiche delle reti funzionali, variazioni del metabolismo del glucosio e cambiamenti nella perfusione cerebrale si associano a miglioramenti clinici, inclusa la riduzione dell'anedonia e dell'ideazione suicidaria (Ballard et al., 2014; Carlson et al., 2013). Alterazioni nella connettività del sistema striatale, cortico-cerebellare e nei metabolismi cerebrali sono state osservate:

- (*Mkrtchian et al., 2021*) ha riportato un aumento della connettività tra il caudato dorsale e il giro frontale inferiore destro (vlPFC dx).
- (*M.-H. Chen et al., 2020*) ha identificato un aumento della connettività tra il sistema striatale ventrale e la vmPFC, associato a sensibilità ai premi, indicando una modulazione delle risposte di ricompensa.
- (*Abdallah, Averill, Salas, et al., 2017; Abdallah et al., 2018*) hanno evidenziato variazioni nella GBC tra PFC e cervelletto, associando riduzioni nella vPFC a sintomi negativi.

Le variazioni nella perfusione cerebrale e nel metabolismo glucosio-regionale si correlano con sintomi psicopatologici e risposte al trattamento:

- (*Bryant et al., 2019; Gonzalez et al., 2020*) hanno descritto variazioni nella perfusione cerebrale (CBF) in diverse regioni, con correlazioni positive con miglioramenti clinici.
- (*Gonzalez et al., 2020*) ha rilevato un aumento del CBF nel talamo e una riduzione nella corteccia occipitale laterale. Nei pazienti non responsivi, il CBF aumentava nella mPFC, mentre diminuiva nei pazienti responsivi

Terza Parte - Risultati

- *(Can et al., 2023)* ha documentato un incremento del metabolismo nelle aree visive e associative e una riduzione nella regione limbica (amigdala, abenula).
- *(Sahib, Loureiro, Vasavada, Kubicki, Joshi, et al., 2020)* hanno rilevato una riduzione della perfusione nell'ippocampo e nell'insula.

I cambiamenti neuro-plastici e le variazioni metaboliche sono risultati centrali in diverse condizioni:

- *(Sahib et al., 2022; Sahib, Loureiro, Vasavada, Kubicki, Wade, et al., 2020)* hanno osservato una riduzione dell'attività BOLD nella SMA e una normalizzazione della connettività tra il DMN e altre reti.
- *(Esterlis et al., 2018; Sarasso et al., 2024)* hanno evidenziato una riduzione della disponibilità dei recettori mGluR5 nell'ippocampo.
- *(Zacharias et al., 2020)* ha confermato risultati simili.
- *(Tiger et al., 2020)* ha riportato un incremento del binding BPND nello striato ventrale a riposo.

La centralità di grado, indicativa dell'importanza funzionale delle regioni cerebrali, è risultata alterata:

- *(Zhang et al., 2022)* ha riportato riduzioni della centralità di grado nel MFG e variazioni della connettività nella corteccia motoria supplementare (SMA) e nella corteccia cingolata media (MCC).

Diversi studi hanno evidenziato specifiche connessioni tra la FC e i sintomi depressivi:

- *(Nakamura et al., 2021; Rivas-Grajales et al., 2021)* hanno documentato una correlazione negativa tra la connettività a riposo tra l'Hb e le regioni dopaminergiche (substantia nigra, SN, e area tegmentale ventrale, VTA) e i punteggi depressivi. Al contrario, una maggiore FC tra Hb e dlPFC era positivamente correlata a una riduzione dei sintomi depressivi.
- *(Wong et al., 2016)* ha dimostrato come la ketamina ha ridotto la connettività funzionale dello sgACC con le regioni cerebrali implicate nelle emozioni, nella memoria e nel mind wandering, contribuendo probabilmente a una diminuzione delle ruminazioni depressive.

6.7 AREE MAGGIORMENTE MODULATE DALLA KETAMINA

Le aree cerebrali maggiormente modulate dalla ketamina, raggruppate in base al numero di occorrenze negli articoli analizzati includono la corteccia cingolata anteriore e posteriore (ACC/PCC), con 36 occorrenze, e la corteccia prefrontale (PFC), con 31 occorrenze. Seguono il giro frontale (21 occorrenze), il sistema striatale (ventrale e dorsale) con 21 citazioni, e l'amigdala e l'ippocampo, entrambe citate 17 volte. L'insula è menzionata in 17 articoli, mentre il talamo appare in 12. Ulteriori aree di interesse comprendono il polo temporale (11 occorrenze), il lobo parietale (10 occorrenze), e le strutture occipitali, tra cui la corteccia visiva (10), il cuneo e precuneo nella regione occipitale (10), e il cervelletto (10, specificamente i lobuli cerebellari). Altre regioni occipitali includono il giro linguale (4 occorrenze).

Il giro postcentrale e precentrale (6 occorrenze in totale) e il giro para-ippocampale (6 occorrenze) sono citati con minor frequenza. Tra le strutture con meno occorrenze troviamo la substantia nigra (4), l'abenula (4), il giro angolare (4), e la corteccia motoria supplementare (SMA), con 4 citazioni. Il tronco encefalico, e in particolare il locus ceruleus, è citato solo in 2 articoli.

QUARTA PARTE

DISCUSSIONE

7. SINTESI DEI RISULTATI E IMPLICAZIONI CLINICHE

7.1 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE E MECCANISMI ANTIDEPRESSIVI

Un ruolo centrale è attribuito alla capacità della ketamina di normalizzare la FC in regioni chiave. In particolare:

- La riduzione della FC nella corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC), un nodo critico della rete salienza (SN), sembra essere un elemento chiave nel meccanismo d'azione della ketamina. La normalizzazione della connettività nelle regioni bilaterali della corteccia cingolata anteriore (ACC) e nei sistemi fronto-parietali è stata associata a una riduzione dell'ideazione suicidaria, suggerendo un effetto specifico sulla regolazione emotiva e sulla risposta comportamentale (M.-H. Chen et al., 2019).
- La ketamina influenza l'entropia nel nucleo accumbens (NAc), facilitando la flessibilità neurale e migliorando la risposta al trattamento negli adolescenti con TRD. Le misure di flessibilità neurale centrale e periferica emergono come promettenti correlati della risposta clinica (Roy et al., 2021).
- L'effetto circoscritto della ketamina sulla connettività del DMN al DN supporta l'ipotesi che un trattamento antidepressivo efficace comporti alterazioni sistematiche delle connessioni tra le reti funzionali di ordine superiore attraverso nodi come il DN. Le alterazioni nella connettività

funzionale della Default Mode Network (DMN) suggeriscono un ripristino di pattern di connettività associati alla remissione depressiva. In particolare, la diminuzione ritardata della FC nella DMN potrebbe riflettere l'efficacia molecolare della ketamina (Scheidegger et al., 2012).

7.2 REGOLAZIONE EMOTIVA E CONNETTIVITÀ LIMBICA

La ketamina esercita un impatto significativo sull'attività cerebrale legata all'elaborazione emotiva, intervenendo nei sistemi limbici e prefrontali:

- Gli effetti della ketamina sul sistema limbico, inclusa la modulazione della comunicazione tra l'amigdala e la corteccia prefrontale (PFC) attraverso il sistema glutammatergico, contribuiscono a una regolazione emozionale più stabile. L'iperattività limbica osservata nei pazienti depressi è attenuata, consentendo un miglior controllo emozionale (Liu et al., 2023).
- Il trattamento con ketamina è associato a un aumento della connettività funzionale nel caudato destro durante l'elaborazione di emozioni positive. Questo incremento sembra essere correlato a un miglioramento dell'umore e dei sintomi depressivi (Murrough et al., 2015).
- Le infusioni ripetute di ketamina producono una plasticità neuro-funzionale graduale che si estende dalle aree visive alle regioni limbiche e insulari, promuovendo un equilibrio funzionale tra reti sensoriali e autoreferenziali (Taraku et al., 2024).

7.3 PLASTICITÀ SINAPTICA E DINAMICA DELLE RETI

Uno degli aspetti distintivi dell'effetto della ketamina è la sua capacità di influenzare la plasticità sinaptica e riorganizzare le reti cerebrali:

- Le analisi mostrano una modulazione della connettività funzionale statica e dinamica in reti chiave come l'Abenula e il NAc. Questi cambiamenti sono alla base di un miglioramento delle funzioni esecutive e del controllo

inibitorio, cruciali per la remissione dai sintomi depressivi (Taraku et al., 2024).

- La regolazione top-down delle strutture limbiche e l'incremento della connettività fronto-striatale contribuiscono alla transizione da comportamenti depressivi a stati più esplorativi e focalizzati sull'esterno (Vasavada et al., 2021).

7.4 MECCANISMI MOLECOLARI E NEUROTRASMETTITORI

Gli effetti molecolari della ketamina comprendono:

- L'inibizione del trasportatore della noradrenalina (NET) e l'aumento delle concentrazioni di noradrenalina (NE) nelle sinapsi, che promuovono un miglioramento della connettività funzionale del Locus Coeruleus nella rete di allerta (Liebe et al., 2018).
- Il potenziamento della neurotrasmissione glutammatergica nella PFC, che supporta una rapida risposta antidepressiva. Inoltre, la sotto-regolazione di mGluR5 e l'aumento del glutammato sembrano avere un ruolo cruciale nella riduzione dei sintomi depressivi (Lener et al., 2017).
- L'aumento del rilascio di dopamina striatale indotto dalla ketamina contribuisce alla riorganizzazione dinamica delle reti funzionali, consolidando la sua efficacia terapeutica (Sterpenich et al., 2019).

8. CONCLUSIONE

I risultati evidenziano che la ketamina e l'esketamina rappresentano terapie promettenti per i pazienti con depressione resistente al trattamento, grazie alla loro capacità di:

1. Modificare la **connettività funzionale** in reti cerebrali disfunzionali.
2. Promuovere una **plasticità** neurale.

Tuttavia, restano aperte questioni relative alla durata degli effetti antidepressivi, alle dosi ottimali e ai potenziali rischi a lungo termine. Ulteriori studi longitudinali e multidisciplinari saranno essenziali per chiarire il pieno potenziale terapeutico di queste sostanze e per tradurre queste scoperte in strategie cliniche sicure ed efficaci.

GLOSSARIO:

A

- **ACC:** Corteccia cingolata anteriore. Regione cerebrale coinvolta nell'elaborazione emotiva, cognitiva e nel controllo del dolore.
- **AMPA:** *Acido α -ammino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolpropionico*. Recettore ionotropico per il glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale. Gioca un ruolo cruciale nella trasmissione sinaptica rapida e nella plasticità sinaptica.
- **AN:** Rete affettiva. Una rete neurale associata al processamento delle emozioni.
- **ASL:** *Arterial Spin Labeling*. Tecnica di imaging per misurare il flusso sanguigno cerebrale (CBF) in modo non invasivo.

B

- **BDNF:** *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (Fattore neurotrofico derivato dal cervello). Proteina che supporta la sopravvivenza dei neuroni e promuove la crescita e la differenziazione delle connessioni sinaptiche. È essenziale per la plasticità cerebrale.
- **BOLD:** *Blood-Oxygen Level Dependent*. Contrasto utilizzato in fMRI per rilevare le variazioni dell'ossigenazione del sangue e quindi l'attività cerebrale.

C

Quarta Parte - Discussione

- **CBF:** Flusso sanguigno cerebrale. Rappresenta la quantità di sangue che attraversa una determinata regione del cervello in un dato tempo.
- **CEN:** Rete del controllo esecutivo. Circuito neurale coinvolto nei processi decisionali e nel controllo cognitivo.
- **CMA:** Amigdala centro-mediale. Sottoregione dell'amigdala associata all'elaborazione delle risposte emozionali.

D

- **dACC:** Corteccia cingolata anteriore dorsale. Coinvolta nell'elaborazione cognitiva e nel controllo esecutivo.
- **dAN:** Rete di attenzione dorsale. Sistema neurale implicato nell'attenzione visuo-spaziale e nell'orientamento del focus.
- **DC:** Centralità di grado. Misura di importanza di un nodo all'interno di una rete.
- **DDM:** *Disturbo Depressivo Maggiore*. Condizione caratterizzata da persistente umore depresso e perdita di interesse o piacere.
- **dIPFC:** Corteccia prefrontale dorso-laterale. Implicata nelle funzioni esecutive come il ragionamento e la pianificazione.
- **dmPFC:** Corteccia prefrontale dorso-mediale. Coinvolta nei processi di autoregolazione e cognizione sociale.
- **DMN:** *Default Mode Network*. Rete cerebrale attiva durante lo stato di riposo e implicata nei processi di introspezione.

E

- **ECT:** Terapia Elettroconvulsivante. Trattamento psichiatrico per disturbi gravi come la depressione resistente al trattamento.
- **EEG:** Elettroencefalogramma. Tecnica per registrare l'attività elettrica del cervello.

G

- **GABA:** *Acido Gamma-Aminobutirrico*. Il principale neurotrasmettitore inibitorio del cervello, fondamentale per il controllo dell'eccitabilità neuronale e la regolazione del tono inibitorio nel sistema nervoso centrale.
- **GBCr:** Connettività cerebrale globale regionale. Misura dell'integrazione funzionale di una regione con il resto del cervello.

H

- **Hb:** Abenula. Struttura cerebrale coinvolta nei processi di regolazione emotiva e del sistema dopaminergico.

L

- **LBA:** Amigdala latero-basale. Sottoregione dell'amigdala implicata nell'apprendimento e nella memoria emozionale.
- **LC:** *Locus Ceruleus*. Regione del tronco encefalico coinvolta nella regolazione dello stato di vigilanza e risposta allo stress.

Quarta Parte - Discussione

M

- **MCC:** Corteccia cingolata mediale. Implicata nell'integrazione di informazioni emotive e cognitive.
- **MEG:** Magnetoencefalografia. Tecnica per misurare i campi magnetici prodotti dall'attività elettrica cerebrale.
- **MFG:** Giro frontale mediale. Area implicata nel controllo cognitivo e nel problem solving.
- **mPFC:** Corteccia prefrontale mediale. Implicata nei processi di cognizione sociale e autoregolazione.
- **MRS:** Risonanza magnetica spettroscopica. Metodo per analizzare le concentrazioni chimiche nel tessuto cerebrale.
- **mSFG:** Giro frontale superiore mediale. Regione associata a funzioni cognitive superiori e decisioni sociali.
- **mTOR:** *Mammalian Target of Rapamycin*. Complesso proteico coinvolto nella regolazione della crescita cellulare, nella sintesi proteica e nella plasticità sinaptica, essenziale per i processi di apprendimento e memoria.

N

- **NAc:** Nucleus Accumbens. Struttura chiave nel sistema di ricompensa e motivazione.
- **NE:** Norepinefrina. Neurotrasmettitore coinvolto nella regolazione dell'umore, attenzione e risposta allo stress.
- **NET:** Trasportatore della norepinefrina. Proteina responsabile della ricaptazione della norepinefrina nella sinapsi.
- **NMDA:** *N-Metil-D-Aspartato*. Recettore ionotropico per il glutammato, coinvolto nella trasmissione sinaptica eccitatoria e nella plasticità sinaptica a lungo termine, come nel potenziamento a lungo termine (LTP), fondamentale per l'apprendimento e la memoria.

O

- **OFC:** Corteccia orbito-frontale. Associata alla presa di decisioni e al controllo del comportamento sociale.
- **omPFC:** Corteccia prefrontale orbito-mediale. Coinvolta nell'integrazione di informazioni emotive e cognitive.

P

- **pgACC:** Corteccia cingolata anteriore pre-genuale. Regione associata alla regolazione emotiva.
- **PCC:** Corteccia cingolata posteriore. Coinvolta nei processi di memoria e attenzione durante il riposo.
- **PFC:** Corteccia prefrontale. Area cerebrale associata a funzioni cognitive complesse come il pensiero astratto e la pianificazione.
- **PET:** Tomografia a emissione di positroni. Tecnica di imaging per studiare i processi metabolici del cervello.

Quarta Parte - Discussione

S

- **SA:** Amigdala superficiale. Coinvolta nel processamento delle emozioni legate all'olfatto.
- **sgACC:** Corteccia cingolata anteriore sub-genuale. Associata al controllo emotivo e al trattamento della depressione.
- **SMA:** Area motoria supplementare. Implicata nella pianificazione e coordinazione dei movimenti volontari.
- **SN:** Rete di salienza. Circuito neurale che regola l'attenzione verso stimoli rilevanti.

T

- **TMS:** Stimolazione magnetica transcranica. Tecnica non invasiva per modulare l'attività cerebrale.
- **TRD:** Depressione resistente al trattamento. Condizione in cui la depressione non risponde adeguatamente alle terapie standard.

V

- **vIPFC:** Corteccia prefrontale ventro-laterale. Coinvolta nella regolazione emotiva e nei processi decisionali.
- **vmPFC:** Corteccia prefrontale ventro-mediale. Associata al processo decisionale e alla regolazione emotiva.
- **VST:** Striato ventrale. Parte del sistema di ricompensa del cervello.
- **VTA:** Area tegmentale ventrale. Regione coinvolta nel rilascio di dopamina e nei meccanismi di motivazione.

W

- **WFS:** *Word-Face Stroop*. Test psicologico utilizzato per misurare il controllo cognitivo e l'interferenza cognitiva.

rs-FC

- **Connettività Funzionale resting-state.** Misura delle connessioni funzionali nel cervello durante lo stato di riposo.

BIBLIOGRAFIA:

Abdallah, C. G., Ahn, K.-H., Averill, L. A., Nemati, S., Averill, C. L., Fouda, S.,

Ranganathan, M., Morgan, P. T., D'Souza, D. C., Mathalon, D. H.,

Krystal, J. H., & Driesen, N. R. (2021). A robust and reproducible connectome fingerprint of ketamine is highly associated with the connectomic signature of antidepressants.

Neuropsychopharmacology, 46(2), 478–485. APA PsycInfo.

<https://doi.org/10.1038/s41386-020-00864-9>

Abdallah, C. G., Averill, C. L., Salas, R., Averill, L. A., Baldwin, P. R., Krystal, J.

H., Mathew, S. J., & Mathalon, D. H. (2017). Prefrontal Connectivity and Glutamate Transmission: Relevance to Depression

Pathophysiology and Ketamine Treatment. *Biological Psychiatry*.

Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 2(7), 566–574.

<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.04.006>

Abdallah, C. G., Averill, L. A., Collins, K. A., Geha, P., Schwartz, J., Averill, C.,

DeWilde, K. E., Wong, E., Anticevic, A., Tang, C. Y., Iosifescu, D. V.,

Charney, D. S., & Murrough, J. W. (2017). Ketamine Treatment and Global Brain Connectivity in Major Depression.

Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 42(6), 1210–1219.

<https://doi.org/10.1038/npp.2016.186>

Quinta Parte - Bibliografía

- Abdallah, C. G., Dutta, A., Averill, C. L., McKie, S., Akiki, T. J., Averill, L. A., & Deakin, J. F. W. (2018). Ketamine, but Not the NMDAR Antagonist Lanicemine, Increases Prefrontal Global Connectivity in Depressed Patients. *Chronic Stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 2. <https://doi.org/10.1177/2470547018796102>
- Alexander, L., Hawkins, P. C. T., Evans, J. W., Mehta, M. A., & Zarate, C. A. J. (2023). Preliminary evidence that ketamine alters anterior cingulate resting-state functional connectivity in depressed individuals. *Translational Psychiatry*, 13(1), 371. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02674-1>
- Ballard, E. D., Lally, N., Nugent, A. C., Furey, M. L., Luckenbaugh, D. A., & Zarate, C. A. J. (2014). Neural correlates of suicidal ideation and its reduction in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(1), pyu069. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu069>
- Becker, B. (2022). Ketamine as a Potential Transdiagnostic Treatment for Anhedonia? *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 7(3), 241–242. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.12.005>
- Bryant, J. E., Frölich, M., Tran, S., Reid, M. A., Lahti, A. C., & Kraguljac, N. V. (2019). Ketamine induced changes in regional cerebral blood flow, interregional connectivity patterns, and glutamate metabolism.

Quinta Parte - Bibliografía

Journal of Psychiatric Research, 117, 108–115. APA PsycInfo.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.07.008>

Burrows, M., Kotoula, V., Dipasquale, O., Stringaris, A., & Mehta, M. A. (2023).

Ketamine-induced changes in resting state connectivity, 2 h after the drug administration in patients with remitted depression. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(8), 784–794.

<https://doi.org/10.1177/02698811231189432>

Can, A. T., Hermens, D. F., Mohamed, A. Z., Shan, Z. Y., Dutton, M., Gallay, C.,

Forsyth, G., Jamieson, D., & Lagopoulos, J. (2023). Treatment response with ketamine in chronic suicidality: An open label functional connectivity study. *Journal of Affective Disorders*, 331, 92–100. APA

PsycInfo. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.064>

Carlson, P. J., Diazgranados, N., Nugent, A. C., Ibrahim, L., Luckenbaugh, D.

A., Brutsche, N., Herscovitch, P., Manji, H. K., Zarate, C. A. J., &

Drevets, W. C. (2013). Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant unipolar depression: A preliminary positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 73(12), 1213–1221.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.008>

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.008>

Chen, C., Wang, M., Yu, T., Feng, W., Xu, Y., Ning, Y., & Zhang, B. (2024).

Habenular functional connections are associated with depression state and modulated by ketamine. *Journal of Affective Disorders*, 345,

177–185. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.136>

Quinta Parte - Bibliografía

Chen, M.-H., Chang, W.-C., Lin, W.-C., Tu, P.-C., Li, C.-T., Bai, Y.-M., Tsai, S.-J., Huang, W.-S., & Su, T.-P. (2020). Functional Dysconnectivity of Frontal Cortex to Striatum Predicts Ketamine Infusion Response in Treatment-Resistant Depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(12), 791–798.

<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa056>

Chen, M.-H., Lin, W.-C., Tu, P.-C., Li, C.-T., Bai, Y.-M., Tsai, S.-J., & Su, T.-P. (2019). Antidepressant and antisuicidal effects of ketamine on the functional connectivity of prefrontal cortex-related circuits in treatment-resistant depression: A double-blind, placebo-controlled, randomized, longitudinal resting fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, 259, 15–20. APA PsycInfo.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.022>

Chen, X., Zhang, B., Yuan, S., Luo, X., Wang, M., Hu, Y., Zhou, Y., & Ning, Y. (2023). Pre-treatment functional connectivity of the cingulate cortex predicts anti-suicidal effects of serial ketamine infusions. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 66(1), e31. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.19>

Esterlis, I., DellaGioia, N., Pietrzak, R. H., Matuskey, D., Nabulsi, N., Abdallah, C. G., Yang, J., Pittenger, C., Sanacora, G., Krystal, J. H., Parsey, R. V., Carson, R. E., & DeLorenzo, C. (2018). Ketamine-induced reduction in mGluR5 availability is associated with an antidepressant response: An [(11)C]ABP688 and PET imaging study in depression.

Quinta Parte - Bibliografía

Molecular Psychiatry, 23(4), 824–832.

<https://doi.org/10.1038/mp.2017.58>

Evans, J. W., Szczepanik, J., Brutsche, N., Park, L. T., Nugent, A. C., & Zarate,

C. A. J. (2018). Default Mode Connectivity in Major Depressive Disorder Measured Up to 10 Days After Ketamine Administration.

Biological Psychiatry, 84(8), 582–590.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.027>

Galloway, M. P. (2021). Resting-State Functional Magnetic Resonance

Imaging Reveals Neuroplasticity After Repeated Treatment With

Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry.*

Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 6(7), 676–678.

<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.04.003>

Gärtner, M., Aust, S., Bajbouj, M., Fan, Y., Wingenfeld, K., Otte, C., Heuser-

Collier, I., Böker, H., Hättenschwiler, J., Seifritz, E., Grimm, S., &

Scheidegger, M. (2019). Functional connectivity between prefrontal

cortex and subgenual cingulate predicts antidepressant effects of

ketamine. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the*

European College of Neuropsychopharmacology, 29(4), 501–508.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.02.008>

Gonzalez, S., Vasavada, M. M., Njau, S., Sahib, A. K., Espinoza, R., Narr, K. L.,

& Leaver, A. M. (2020). Acute changes in cerebral blood flow after

single-infusion ketamine in major depression: A pilot study.

Quinta Parte - Bibliografía

Neurology, Psychiatry and Brain Research, 38, 5–11. APA PsycInfo.

<https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.08.006>

Jaworska, N., & Phillips, J. L. (2019). Harnessing Neuroimaging to Enhance

Our Understanding of the Effects of Ketamine in Depression.

Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 4(7),

603–605. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.05.005>

Jeon, H. J., Ju, P.-C., Sulaiman, A. H., Aziz, S. A., Paik, J.-W., Tan, W., Bai, D., &

Li, C.-T. (2022). Long-term Safety and Efficacy of Esketamine Nasal

Spray Plus an Oral Antidepressant in Patients with Treatment-resistant

Depression- an Asian Sub-group Analysis from the SUSTAIN-2 Study.

Clinical Psychopharmacology and Neuroscience : The Official

Scientific Journal of the Korean College of

Neuropsychopharmacology, 20(1), 70–86.

<https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.1.70>

Kraus, C., Mkrтчian, A., Kadriu, B., Nugent, A. C., Zarate, C. A. J., & Evans, J.

W. (2020). Evaluating global brain connectivity as an imaging marker

for depression: Influence of preprocessing strategies and placebo-

controlled ketamine treatment. *Neuropsychopharmacology : Official*

Publication of the American College of Neuropsychopharmacology,

45(6), 982–989. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0624-0>

Lener, M. S., Niciu, M. J., Ballard, E. D., Park, M., Park, L. T., Nugent, A. C., &

Zarate, C. A. J. (2017). Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid

Systems in the Pathophysiology of Major Depression and

Quinta Parte - Bibliografía

- Antidepressant Response to Ketamine. *Biological Psychiatry*, 81(10), 886–897. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005>
- Liebe, T., Li, M., Colic, L., Munk, M. H. J., Sweeney-Reed, C. M., Woelfer, M., Kretschmar, M. A., Steiner, J., von Düring, F., Behnisch, G., Schott, B. H., & Walter, M. (2018). Ketamine influences the locus coeruleus norepinephrine network, with a dependency on norepinephrine transporter genotype—A placebo controlled fMRI study. *NeuroImage. Clinical*, 20, 715–723. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.001>
- Liu, H., Wang, C., Lan, X., Li, W., Zhang, F., Fu, L., Ye, Y., Ning, Y., & Zhou, Y. (2023). Functional connectivity of the amygdala and the antidepressant and antisuicidal effects of repeated ketamine infusions in major depressive disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1123797. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1123797>
- Liu, H., Wang, C., Lan, X., Li, W., Zhang, F., Hu, Z., Ye, Y., Ning, Y., & Zhou, Y. (2024). Functional connectivity of the amygdala subregions and the antidepressant effects of repeated ketamine infusions in major depressive disorder. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 67(1), e33. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1744>
- Loureiro, J. R. A., Leaver, A., Vasavada, M., Sahib, A. K., Kubicki, A., Joshi, S., Woods, R. P., Wade, B., Congdon, E., Espinoza, R., & Narr, K. L. (2020). Modulation of amygdala reactivity following rapidly acting

Quinta Parte - Bibliografía

- interventions for major depression. *Human Brain Mapping*, 41(7), 1699–1710. <https://doi.org/10.1002/hbm.24895>
- Loureiro, J. R. A., Sahib, A. K., Vasavada, M., Leaver, A., Kubicki, A., Wade, B., Joshi, S., Helleman, G., Congdon, E., Woods, R. P., Espinoza, R., & Narr, K. L. (2021). Ketamine's modulation of cerebro-cerebellar circuitry during response inhibition in major depression. *NeuroImage. Clinical*, 32, 102792. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102792>
- Mkrtchian, A., Evans, J. W., Kraus, C., Yuan, P., Kadriu, B., Nugent, A. C., Roiser, J. P., & Zarate, C. A. J. (2021). Ketamine modulates fronto-striatal circuitry in depressed and healthy individuals. *Molecular Psychiatry*, 26(7), 3292–3301. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00878-1>
- Morris, L. S., Costi, S., Tan, A., Stern, E. R., Charney, D. S., & Murrough, J. W. (2020). Ketamine normalizes subgenual cingulate cortex hyper-activity in depression. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(6), 975–981. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0591-5>
- Murrough, J. W., Collins, K. A., Fields, J., DeWilde, K. E., Phillips, M. L., Mathew, S. J., Wong, E., Tang, C. Y., Charney, D. S., & Iosifescu, D. V. (2015). Regulation of neural responses to emotion perception by ketamine in individuals with treatment-resistant major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 5(2), e509. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.10>

Quinta Parte - Bibliografía

- Nakamura, T., Tomita, M., Horikawa, N., Ishibashi, M., Uematsu, K., Hiraki, T., Abe, T., & Uchimura, N. (2021). Functional connectivity between the amygdala and subgenual cingulate gyrus predicts the antidepressant effects of ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology Reports*, *41*(2), 168–178.
<https://doi.org/10.1002/npr2.12165>
- Recourt, K., Van Gerven, J., Drenth, N., van der Grond, J., Nishigori, K., Van Der Wee, N. J., & Jacobs, G. E. (2025). Ketamine effects on resting state functional brain connectivity in major depressive disorder patients: A hypothesis-driven analysis based on a network model of depression. *Frontiers in Neuroscience*, *19*, 1531375.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1531375>
- Reed, J. L., Nugent, A. C., Furey, M. L., Szczepanik, J. E., Evans, J. W., & Zarate, C. A. J. (2019). Effects of Ketamine on Brain Activity During Emotional Processing: Differential Findings in Depressed Versus Healthy Control Participants. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *4*(7), 610–618.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.01.005>
- Rivas-Grajales, A. M., Salas, R., Robinson, M. E., Qi, K., Murrough, J. W., & Mathew, S. J. (2021). Habenula Connectivity and Intravenous Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *24*(5), 383–391.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa089>

Quinta Parte - Bibliografía

- Roy, A. V., Thai, M., Klimes-Dougan, B., Westlund Schreiner, M., Mueller, B. A., Albott, C. S., Lim, K. O., Fiecas, M., Tye, S. J., & Cullen, K. R. (2021). Brain entropy and neurotrophic molecular markers accompanying clinical improvement after ketamine: Preliminary evidence in adolescents with treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, *35*(2), 168–177. APA PsycInfo. <https://doi.org/10.1177/0269881120928203>
- Sahib, A. K., Loureiro, J. R. A., Vasavada, M. M., Kubicki, A., Joshi, S. H., Wang, K., Woods, R. P., Congdon, E., Wang, D. J. J., Boucher, M. L., Espinoza, R., & Narr, K. L. (2020). Single and repeated ketamine treatment induces perfusion changes in sensory and limbic networks in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *33*, 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.01.017>
- Sahib, A. K., Loureiro, J. R., Vasavada, M., Anderson, C., Kubicki, A., Wade, B., Joshi, S. H., Woods, R. P., Congdon, E., Espinoza, R., & Narr, K. L. (2022). Modulation of the functional connectome in major depressive disorder by ketamine therapy. *Psychological Medicine*, *52*(13), 2596–2605. <https://doi.org/10.1017/S0033291720004560>
- Sahib, A. K., Loureiro, J. R., Vasavada, M. M., Kubicki, A., Wade, B., Joshi, S. H., Woods, R. P., Congdon, E., Espinoza, R., & Narr, K. L. (2020). Modulation of inhibitory control networks relate to clinical response

following ketamine therapy in major depression. *Translational Psychiatry*, 10(1), 260. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00947-7>

Sarasso, P., Billeci, M., Ronga, I., Raffone, F., Martiadis, V., & Di Petta, G. (2024). Disembodiment and Affective Resonances in Esketamine Treatment of Depersonalized Depression Subtype: Two Case Studies. *Psychopathology*, 57(6), 480–491. <https://doi.org/10.1159/000539714>

Scheidegger, M., Henning, A., Walter, M., Lehmann, M., Kraehenmann, R., Boeker, H., Seifritz, E., & Grimm, S. (2016). Ketamine administration reduces amygdalo-hippocampal reactivity to emotional stimulation. *Human Brain Mapping*, 37(5), 1941–1952. <https://doi.org/10.1002/hbm.23148>

Scheidegger, M., Walter, M., Lehmann, M., Metzger, C., Grimm, S., Boeker, H., Boesiger, P., Henning, A., & Seifritz, E. (2012). Ketamine decreases resting state functional network connectivity in healthy subjects: Implications for antidepressant drug action. *PloS One*, 7(9), e44799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044799>

Siegel, J. S., Palanca, B. J. A., Ances, B. M., Kharasch, E. D., Schweiger, J. A., Yingling, M. D., Snyder, A. Z., Nicol, G. E., Lenze, E. J., & Farber, N. B. (2021). Prolonged ketamine infusion modulates limbic connectivity and induces sustained remission of treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*, 238(4), 1157–1169. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05762-6>

Quinta Parte - Bibliografía

- Sterpenich, V., Vidal, S., Hofmeister, J., Michalopoulos, G., Bancila, V., Warrot, D., Dayer, A., Desseilles, M., Aubry, J.-M., Kosel, M., Schwartz, S., & Vutskits, L. (2019). Increased Reactivity of the Mesolimbic Reward System after Ketamine Injection in Patients with Treatment-resistant Major Depressive Disorder. *Anesthesiology*, *130*(6), 923–935. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002667>
- Stipl, A., Scheidegger, M., Aust, S., Herrera, A., Bajbouj, M., Gärtner, M., & Grimm, S. (2021). Ketamine specifically reduces cognitive symptoms in depressed patients: An investigation of associated neural activation patterns. *Journal of Psychiatric Research*, *136*, 402–408. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.02.028>
- Su, T.-P., Cheng, L.-K., Tu, P.-C., Chen, L.-F., Lin, W.-C., Li, C.-T., Bai, Y.-M., Tsai, S.-J., & Chen, M.-H. (2025). Low-dose ketamine improved brain network integrity among patients with treatment-resistant depression and suicidal ideation. *Psychiatry Research*, *345*, 116377. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2025.116377>
- Taraku, B., Loureiro, J. R., Sahib, A. K., Zavaliangos-Petropulu, A., Al-Sharif, N., Leaver, A. M., Wade, B., Joshi, S., Woods, R. P., Espinoza, R., & Narr, K. L. (2024). Modulation of habenular and nucleus accumbens functional connectivity by ketamine in major depression. *Brain and Behavior*, *14*(6), e3511. <https://doi.org/10.1002/brb3.3511>
- Thai, M., Başgöze, Z., Klimes-Dougan, B., Mueller, B. A., Fiecas, M., Lim, K. O., Albott, C. S., & Cullen, K. R. (2020). Neural and Behavioral Correlates

of Clinical Improvement to Ketamine in Adolescents With Treatment Resistant Depression. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 820.

<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00820>

Tiger, M., Veldman, E. R., Ekman, C.-J., Halldin, C., Svenningsson, P., & Lundberg, J. (2020). A randomized placebo-controlled PET study of ketamine's effect on serotonin(1B) receptor binding in patients with SSRI-resistant depression. *Translational Psychiatry*, 10(1), 159.

<https://doi.org/10.1038/s41398-020-0844-4>

Tu, P.-C., Chang, W.-C., Su, T.-P., Lin, W.-C., Li, C.-T., Bai, Y.-M., Tsai, S.-J., & Chen, M.-H. (2025). Thalamocortical functional connectivity and rapid antidepressant and antisuicidal effects of low-dose ketamine infusion among patients with treatment-resistant depression. *Molecular Psychiatry*, 30(1), 61–68. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02640-3>

Vasavada, M. M., Loureiro, J., Kubicki, A., Sahib, A., Wade, B., Hellemann, G., Espinoza, R. T., Congdon, E., Narr, K. L., & Leaver, A. M. (2021). Effects of Serial Ketamine Infusions on Corticolimbic Functional Connectivity in Major Depression. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(7), 735–744.

<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.06.015>

Weidacker, K., Kim, S.-G., Nord, C. L., Rua, C., Rodgers, C. T., & Voon, V. (2021). Avoiding monetary loss: A human habenula functional MRI ultra-high field study. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the*

Quinta Parte - Bibliografía

Nervous System and Behavior, 142, 62–73. APA PsycInfo.

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.05.013>

Weigand, A., Gärtner, M., Scheidegger, M., Wyss, P. O., Henning, A., Seifritz, E., Stippl, A., Herrera-Melendez, A., Bajbouj, M., Aust, S., & Grimm, S. (2022). Predicting Antidepressant Effects of Ketamine: The Role of the Pregenuar Anterior Cingulate Cortex as a Multimodal Neuroimaging Biomarker. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(12), 1003–1013. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac049>

Wong, J. J., O'Daly, O., Mehta, M. A., Young, A. H., & Stone, J. M. (2016). Ketamine modulates subgenual cingulate connectivity with the memory-related neural circuit—a mechanism of relevance to resistant depression? *PeerJ*, 4, e1710. <https://doi.org/10.7717/peerj.1710>

Zacharias, N., Musso, F., Müller, F., Lammers, F., Saleh, A., London, M., de Boer, P., & Winterer, G. (2020). Ketamine effects on default mode network activity and vigilance: A randomized, placebo-controlled crossover simultaneous fMRI/EEG study. *Human Brain Mapping*, 41(1), 107–119. <https://doi.org/10.1002/hbm.24791>

Zhang, F., Wang, C., Lan, X., Li, W., Fu, L., Ye, Y., Liu, H., Wu, K., Zhou, Y., & Ning, Y. (2022). The functional connectivity of the middle frontal cortex predicts ketamine's outcome in major depressive disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 956056. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.956056>

Quinta Parte - Bibliografía

Zhang, F., Wang, C., Lan, X., Li, W., Ye, Y., Liu, H., Hu, Z., You, Z., Zhou, Y., & Ning, Y. (2023). Ketamine-induced hippocampal functional connectivity alterations associated with clinical remission in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 325, 534–541.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.003>

Zhuo, C., Tian, H., Li, G., Chen, M., Jiang, D., Lin, X., Xu, Y., & Wang, W. (2019). Effects of ketamine on circadian rhythm and synaptic homeostasis in patients with treatment-resistant depression: A protocol for mechanistic studies of its rapid and sustained antidepressant actions in humans. *Brain and Behavior*, 9(11), e01423.
<https://doi.org/10.1002/brb3.1423>