



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di laurea Magistrale

**Elaborazione affettiva e vulnerabilità alla depressione: uno studio
ERP**

Affective processing and vulnerability to depression: an ERP study

Relatore

Prof. Simone Messerotti Benvenuti

Correlatrice

Dott.ssa Carola Dell'Acqua

***Laureanda: Andra Ioana Gheorghe
Matricola: 2122090***

Anno Accademico 2024/2025

INDICE

RIASSUNTO	1
PARTE PRIMA.....	3
CAPITOLO 1. LA DEPRESSIONE: CARATTERISTICHE CLINICHE E FATTORI DI VULNERABILITÀ.....	3
1.1 Classificazione e caratteristiche cliniche della depressione.....	3
1.2 Epidemiologia della depressione	10
1.3 Condizioni di rischio: la depressione subclinica e la familiarità per la depressione.....	14
1.4 La depressione secondo la prospettiva del Research Domain Criteria (RDoC)	21
1.4.1 Principali fattori di rischio per la depressione	23
CAPITOLO 2. I POTENZIALI EVENTO-RELATI NELLO STUDIO DELLE EMOZIONI	33
2.1 Modelli dimensionali delle emozioni.....	33
2.2 I potenziali evento-relati nello studio dei processi di anticipazione ed elaborazione emozionale	37
2.2.1 Cue-P300, Stimulus Preceding Negativity e anticipazione emozionale	40
2.2.2 Late Positive Potential ed elaborazione emozionale.....	44
2.3 Modelli affettivi della depressione.....	46
2.4 Anticipazione ed elaborazione emozionale nella depressione	50
PARTE SECONDA.....	56
CAPITOLO 3. LA RICERCA	56
3.1 Introduzione e ipotesi sperimentali	56
3.2 Metodi e materiali	58
3.2.1 Partecipanti.....	58
3.2.2 Misure psicologiche e compito sperimentale.....	60
3.2.3 Procedura sperimentale	63
3.2.4 Registrazione e riduzione dei dati EEG	63
3.2.5 Analisi statistiche	65
3.3 Risultati	66
3.4 Discussione e conclusioni	72

APPENDICE	78
BIBLIOGRAFIA.....	80

RIASSUNTO

Introduzione. La depressione è una condizione pervasiva e altamente debilitante, caratterizzata dalla presenza di anedonia e deflessione del tono dell'umore. L'identificazione precoce dei meccanismi sottostanti a questo disturbo è, quindi, di prioritaria importanza per arrivare a sviluppare interventi preventivi mirati ed efficaci. Un possibile meccanismo implicato nell'eziopatogenesi della depressione è una ridotta attivazione dei Sistemi di Valenza Positiva e Negativa, che porta a una diminuita elaborazione degli stimoli emozionali presenti nell'ambiente. Tuttavia, le diverse fasi in cui si articola il processo di elaborazione degli stimoli affettivi (anticipazione ed elaborazione) sono ancora poco studiate in relazione al rischio di depressione. I potenziali evento-relati (ERP) del segnale elettroencefalografico (EEG), grazie alla loro eccellente risoluzione temporale, rappresentano una misura accurata per indagare le diverse fasi dell'elaborazione emozionale. In particolare, tre ERP riflettono le diverse fasi dell'elaborazione emozionale: 1) la *Cue-P300* riflette la valutazione del *cue* e l'allocazione di risorse attentive verso lo stimolo emozionale atteso, 2) la *Stimulus Preceding Negativity* (SPN) riflette l'anticipazione emozionale e 3) il *Late Positive Potential* (LPP) riflette i processi di attenzione motivata ed elaborazione degli stimoli affettivi. L'obiettivo di questo studio era quello di indagare i correlati neurali dei processi di anticipazione ed elaborazione emozionale di stimoli affettivi in un campione di giovani adulti a rischio di sviluppare depressione.

Metodo. È stato reclutato un campione di giovani adulti con vulnerabilità per la depressione, determinata dalla presenza di familiarità per la condizione, ma senza sintomi attuali ($n = 20$, 18 F), o dalla presenza di sintomi depressivi subclinici ($n = 39$, 25 F). È stato inoltre reclutato un gruppo di 30 (19 F) soggetti di controllo senza familiarità per la depressione né sintomi depressivi. I partecipanti sono stati sottoposti a un compito S1-S2, in cui un'immagine emozionale (S2) veniva anticipata da un segnale (*cue*) visivo (S1), che ne prediceva la valenza (piacevole, neutra, spiacevole). Durante il compito S1-S2 è stato registrato l'EEG, dal quale sono stati estratti gli ERP relativi ai processi di interesse (*Cue-P300*, SPN e LPP). In seguito, ai partecipanti è stato chiesto di fornire i punteggi di *arousal* e valenza percepiti tramite il *Self-Assessment Manikin* (SAM).

Risultati. L'intero campione ha mostrato una maggiore ampiezza della *Cue-P300* e dell'LPP in risposta agli stimoli emozionali (piacevoli e spiacevoli), rispetto a quelli neutri, mentre non è emerso un effetto di modulazione affettiva per l'SPN. I due gruppi a rischio (con familiarità e con depressione subclinica) hanno mostrato una ridotta ampiezza della *Cue-P300* e dell'LPP in risposta sia agli stimoli piacevoli che spiacevoli rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, il gruppo con familiarità per la

depressione ha mostrato una ridotta ampiezza dell'LPP anche per le immagini neutre rispetto agli altri due gruppi. A livello soggettivo, non sono emerse differenze significative tra i gruppi nelle dimensioni di valenza e *arousal*.

Discussione. I risultati di questo studio suggeriscono che un ridotto coinvolgimento affettivo iniziale e una ridotta elaborazione di stimoli emozionali (piacevoli e spiacevoli) potrebbero rappresentare indicatori precoci di vulnerabilità alla depressione. Questo studio ha importanti implicazioni cliniche relative all'utilizzo degli ERPs per l'identificazione precoce e lo sviluppo di protocolli di intervento per la depressione mirati e personalizzati.

Parole chiave: ERP; Depressione subclinica; Depressione; Familiarità; Emozioni

PARTE PRIMA

CAPITOLO 1

LA DEPRESSIONE: CARATTERISTICHE CLINICHE E FATTORI DI VULNERABILITÀ

1.1 Classificazione e caratteristiche cliniche della depressione

La depressione rappresenta una delle principali cause di disabilità al mondo ed è stata classificata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come uno dei *disturbi mentali comuni*, data la sua ampia diffusione nella popolazione mondiale (OMS, 2017). Secondo le stime del 2015, infatti, oltre 300 milioni di persone soffrivano di depressione, pari al 4,4% della popolazione globale (OMS, 2017). Tale disturbo tende, inoltre, ad emergere in giovane età e a seguire un decorso cronico e ricorrente, con implicazioni significative sia per il benessere individuale sia per il carico sociosanitario (Richards, 2011). Un esordio precoce, infatti, può interferire con il pieno sviluppo delle competenze personali e relazionali, mentre il carattere cronico del disturbo tende ad accentuare le ripercussioni sul funzionamento globale dell'individuo, compromettendo progressivamente l'autonomia e la qualità della vita (Richards, 2011).

Dal punto di vista clinico, la depressione si configura come un disturbo altamente pervasivo, che coinvolge la sfera cognitiva, emotiva e comportamentale, provocando un marcato disagio soggettivo, accompagnato da una sostanziale alterazione del normale funzionamento in molteplici aree della vita quotidiana, tra cui quella personale, familiare, sociale, scolastica e lavorativa (Associazione Americana di Psichiatria, APA, 2013).

L'impatto globale e pervasivo della depressione è ulteriormente confermato dai dati relativi alla disabilità: l'OMS la identifica, infatti, come il principale fattore che contribuisce alla disabilità a livello mondiale (OMS, 2017), con una stima pari al 4,3% del carico globale di disabilità e circa l'11% di tutti gli anni vissuti con disabilità (OMS, 2021). Gli episodi depressivi gravi, in particolare, si collocano tra le condizioni di salute più invalidanti su scala globale, posizionandosi al quinto posto secondo i dati dell'OMS (2022). Nello specifico, la valutazione della gravità di un episodio depressivo avviene sulla base di diversi parametri, tra cui l'intensità e il numero di sintomi (che eccede quelli richiesti per porre la diagnosi), il grado di compromissione del funzionamento sociale e lavorativo e la presenza di sintomi psicotici o ideazione suicidaria (APA, 2013).

Oltre a presentare tassi di disabilità più elevati, le persone affette da depressione mostrano anche un rischio di mortalità significativamente superiore rispetto alla popolazione generale. Secondo i dati più recenti, il rischio di morte prematura risulta aumentato del 40-60%, a causa non solo del suicidio, ma anche di patologie somatiche concomitanti, come il cancro, il diabete e le malattie cardiovascolari

(Ministero della Salute, 2024). In particolare, i disturbi depressivi rappresentano la principale causa di morte per suicidio a livello globale, con circa 800.000 decessi ogni anno (OMS, 2017; OMS, 2021). Il suicidio assume una rilevanza particolare nella popolazione dei giovani adulti, configurandosi come la quarta causa di morte tra i maschi e la terza tra le femmine nella fascia d'età 15-29 anni (OMS, 2021). Nel contesto italiano, questa problematica assume particolare rilievo, in quanto le morti per suicidio costituiscono quasi il 12% dei decessi nella fascia d'età 20-34 anni, con oltre 450 casi registrati nel 2015 (Istituto Nazionale di Statistica, ISTAT 2018). Questi dati sottolineano l'urgenza di strategie di prevenzione e intervento mirate, soprattutto considerando l'impatto significativo che la depressione e i suoi esiti hanno sulla popolazione dei giovani adulti.

Per comprendere e affrontare efficacemente la depressione, è fondamentale disporre di criteri diagnostici chiari e condivisi. I due principali sistemi nosografici di classificazione dei disturbi psicologici, utilizzati sia nella ricerca sia nella pratica clinica, sono: l'ICD-11 (Classificazione Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati, 11^a edizione) sviluppato dall'OMS nel 2019 e implementato a partire dal 2022 e il DSM-5 (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5^a edizione) pubblicato nel 2013 dall'APA. Sebbene i due manuali presentino importanti differenze, entrambi adottano un approccio nosologico basato su una tassonomia "categoriale". I disturbi mentali sono quindi descritti come condizioni discrete, qualitativamente distinte fra loro e diverse dalla condizione di "normalità". Le diagnosi vengono inoltre formulate in base alla presenza o assenza di un numero minimo di criteri, che descrivono sintomi e segni legati al distress soggettivo e alla compromissione funzionale derivanti dai disturbi considerati (Kamphuis et al., 2009; Kramer et al., 2004). Il DSM-5, nello specifico, è il risultato di una revisione avviata nel 1999 dall'APA, in collaborazione con l'OMS e l'Istituto Nazionale per la Salute Mentale (NIMH). Questa revisione ha avuto l'obiettivo di integrare le esigenze cliniche emergenti e i progressi nella ricerca scientifica, oltre a favorire un maggiore allineamento con la classificazione ICD-11 (APA, 2013). Tra le modifiche più rilevanti in merito alla classificazione dei disturbi depressivi rispetto alla precedente edizione (il DSM-IV-TR, 2000) vi è la suddivisione del capitolo denominato "Disturbi dell'umore" in due categorie diagnostiche distinte: quella dei "*Disturbi depressivi*" e quella del "*Disturbo bipolare e disturbi correlati*". Tale divisione è stata pensata al fine di migliorare la precisione diagnostica, tenendo conto delle differenze sia cliniche che neurobiologiche tra le due categorie. Nel DSM-5 sono state, inoltre, introdotte nuove categorie diagnostiche all'interno della sezione dedicata ai disturbi depressivi. Tra queste, il *Disturbo da disregolazione dell'umore dirompente* rappresenta una risposta al problema della frequente sovradiagnosi di disturbo bipolare in età evolutiva (APA, 2013; Margulies et al., 2012). Negli anni precedenti, infatti, bambini con elevata irritabilità e scoppi di collera venivano spesso diagnosticati come bipolari, con il rischio di trattamenti inappropriati (Margulies et al., 2012).

Questa nuova categoria consente un inquadramento diagnostico più preciso, stabilendo che la diagnosi può essere posta solo quando i sintomi sono presenti da almeno 12 mesi, si manifestano in più contesti (come casa, scuola o gruppo dei pari) e insorgono in soggetti di età compresa tra i 6 e i 18 anni (APA, 2013). Un'ulteriore categoria introdotta nel DSM-5 è il *Disturbo disforico premestruale*, pensato per inquadrare i casi in cui i sintomi emotivi e fisici che precedono le mestruazioni risultano particolarmente intensi e invalidanti. La diagnosi richiede la presenza ricorrente, nella settimana che precede il ciclo, di almeno cinque sintomi, tra cui labilità emotiva, ansia, irritabilità, umore depresso, affaticamento, alterazioni del sonno e dolori fisici, con remissione completa dopo le mestruazioni. Tali manifestazioni devono ripetersi nella maggior parte dei cicli dell'anno precedente (APA, 2013). Infine, il DSM-5 accorpa il *Disturbo depressivo maggiore cronico* e il *Disturbo distimico* sotto un'unica categoria: il *Disturbo depressivo persistente*, caratterizzato da sintomi simili a quelli del disturbo depressivo maggiore, ma di durata pari o superiore a due anni, rappresentando una forma più stabile e prolungata di depressione. Il *Disturbo Depressivo Maggiore* (DDM), considerato la forma prototipica dei disturbi depressivi, mantiene criteri diagnostici sostanzialmente invariati rispetto alle edizioni precedenti. Nello specifico, quest'ultimo si caratterizza per la presenza di umore depresso persistente e/o marcata perdita di interesse o piacere nelle attività quotidiane, con un impatto significativo sul funzionamento sociale e lavorativo. I dettagli relativi ai criteri diagnostici e alle manifestazioni cliniche sono illustrati nella Tabella 1.1 e nei paragrafi successivi (APA, 2013).

Tabella 1.1 Criteri diagnostici del disturbo depressivo maggiore secondo il DSM-5 (APA, 2013).

◆
Criterio A) Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di due settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.
2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.
3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni.
4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.
5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).
6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.
7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni.
8. Ridotta capacità di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).
9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico a un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio.

Criterio B) I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

Criterio C) L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica.

Criterio D) Il verificarsi dell'episodio depressivo maggiore non è meglio spiegato dal disturbo schizoaffettivo, dalla schizofrenia, dal disturbo schizofreniforme, dal disturbo delirante o dal disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione o senza specificazione.

Criterio E) Non vi è mai stato un episodio maniacale o ipomaniacale.
◆

Caratteristiche cliniche e sintomatologia della depressione

Il disturbo depressivo maggiore si configura come una condizione complessa, eterogenea e multidimensionale, che compromette in maniera significativa il funzionamento quotidiano di chi ne è affetto. La sua espressione clinica varia da individuo a individuo, coinvolgendo sintomi affettivo-motivazionali, cognitivi, somatici/neurovegetativi e psicomotori (Cramer et al., 2016; Zimmerman et al., 2015). Esistono, infatti, 227 combinazioni in cui i criteri diagnostici del DSM-5 potrebbero essere soddisfatti, sebbene alcune configurazioni risultino più comuni di altre. In particolare, il quadro più frequentemente osservato nella pratica clinica include tutti i 9 sintomi descritti dal DSM (Zimmerman et al., 2015).

Sintomi affettivi e motivazionali. Il nucleo centrale della depressione è rappresentato da una marcata, pervasiva e prolungata deflessione del tono dell'umore e da anedonia. Il tono dell'umore deflesso si associa a sentimenti di tristezza intensa, abbattimento e angoscia, che si manifestano per la maggior parte del tempo, ma che tendono ad intensificarsi al mattino (Duan et al., 2025; Smagula et al., 2021). L'anedonia riguarda, invece, la perdita di interesse e piacere per attività che risultavano precedentemente piacevoli e gratificanti. Questo sintomo si associa ad un peggiore decorso della malattia, un aumentato rischio suicidario e una ridotta risposta ai trattamenti sia farmacologici che psicologici e di neuromodulazione (Pizzagalli, 2022). Le persone che soffrono di depressione mostrano, infatti, una ridotta sensibilità agli stimoli gratificanti e riportano un progressivo disinteresse e una marcata difficoltà nel trovare le energie per svolgere attività a cui prima si dedicavano con entusiasmo (Pizzagalli, 2022; Pizzagalli et al., 2008). Accanto all'intensa tristezza, sono frequentemente riportate emozioni quali paura, rabbia, frustrazione per la propria condizione e irritabilità, nonché sentimenti marcati di pessimismo e mancanza di speranza per il futuro (APA, 2013; Haroz et al., 2017). Sentimenti di autosvalutazione, colpa e indegnità risultano anch'essi comuni e contribuiscono a una bassa autostima e percezione di vuoto interiore (Keltner & Kring, 1998). Un aspetto da sottolineare è il fatto che i sintomi affettivi e motivazionali si riflettono frequentemente sul comportamento, determinando una tendenza al ritiro sociale e a comportamenti di chiusura nei confronti degli altri (Keltner & Kring, 1998).

Sintomi cognitivi. Accanto ai sintomi affettivo-motivazionali, anche i disturbi cognitivi rivestono un ruolo centrale nella manifestazione clinica della depressione. Questi ultimi sono infatti molto frequenti, interessando circa due terzi dei pazienti con un episodio depressivo in corso e almeno un terzo dei pazienti in remissione (Rock et al., 2014). Nonostante la loro elevata prevalenza, i sintomi cognitivi ricevono ancora scarsa attenzione nel trattamento della depressione, poiché sia le terapie farmacologiche sia quelle psicologiche tendono a concentrarsi principalmente sui sintomi affettivo-motivazionali (Culpepper et al., 2017). Questo aspetto risulta particolarmente critico se si considera

che i deficit cognitivi, che coinvolgono funzioni quali attenzione, memoria e capacità decisionali, tendono ad aggravarsi nei pazienti con episodi depressivi ricorrenti e possono persistere anche dopo la remissione dei sintomi affettivi (Semkovska et al., 2019).

Uno dei sintomi cognitivi più frequentemente riscontrati nella depressione sono i deficit attentivi; chi soffre di questo disturbo, infatti, fatica spesso a mantenere la concentrazione per un tempo prolungato, si distrae con facilità e incontra difficoltà nel completare compiti che richiedano un impegno attentivo costante (APA, 2013).

A livello mnestico, invece, la depressione si associa ad una maggiore elaborazione degli eventi spiacevoli, con una maggiore probabilità di rievocare questi ultimi rispetto agli eventi piacevoli (Baddeley et al., 2009). Nei pazienti anziani, inoltre, i deficit di memoria associati alla depressione possono essere tali da supporre la presenza di una demenza, che in questo contesto prende il nome di pseudodemenza depressiva (Sekhon & Marwaha, 2023).

Al di là dei disturbi mnesici, i pazienti affetti da depressione manifestano una frequente tendenza alla ruminazione, caratterizzata da pensieri ripetitivi, rigidi e intollerabili riguardo sé stessi, la propria condizione e in alcuni casi la propria morte (Nolen-Hoeksema, 1991). La ruminazione coinvolge simultaneamente processi affettivi e cognitivi e rappresenta un meccanismo chiave nel mantenimento della depressione. Tale meccanismo è sostenuto da convinzioni metacognitive disfunzionali relative all'utilità della ruminazione o all'incontrollabilità dei pensieri negativi (Nolen-Hoeksema, 1991; Wells, 2009).

In stretta connessione con tali processi metacognitivi, le persone con sintomi depressivi manifestano frequentemente una ridotta flessibilità cognitiva in risposta a stimoli sia emotigeni che neutri (Zhu et al., 2021; Zhou et al., 2023). Tale compromissione si traduce in schemi di pensiero e comportamenti rigidi, disfunzionali e irrealistici riguardo sé stessi (considerati non amabili), il mondo (considerato ostile e rifiutante) e il futuro (considerato incerto e privo di speranza). Questi schemi sono associati ad una visione pessimistica e immutabile del mondo e costituiscono quella che Beck (1967) ha definito la *triade cognitiva* (Beck & Bredemeier, 2016). Nello specifico, questi pensieri disfunzionali sono mantenuti e rafforzati da *bias* cognitivi (ragionamento dicotomico, astrazione selettiva, inferenza arbitraria, esagerazione/minimizzazione), attentivi e mnestici verso stimoli spiacevoli, utilizzati per dare significato agli eventi della vita (Markus, 1977; Ferster, 1973). La visione del mondo come immutabile, tipica degli individui che soffrono di depressione, si traduce in una marcata difficoltà ad adattarsi a nuove informazioni, esperienze o situazioni mutevoli, a causa della rigidità degli schemi cognitivi e comportamentali che li caratterizzano (Beck, 1967; Schwert et al., 2017).

Sintomi somatici e neurovegetativi. Al pari dei deficit affettivi e cognitivi, anche i sintomi somatici e neurovegetativi hanno un importante impatto sulla qualità della vita, sul distress soggettivo e sul funzionamento generale dei soggetti con depressione (Bekhuis et al., 2016). Nello specifico, i sintomi somatici (es., cardiovascolari, gastrointestinali) influenzano numerosi aspetti della vita quotidiana, tra cui il comportamento alimentare, la qualità del sonno, l'appetito e la faticabilità. Spesso, le persone che soffrono di depressione riportano una marcata riduzione dell'appetito, accompagnata da una significativa perdita di peso. In alcuni individui si osserva, invece, il pattern opposto, caratterizzato da un aumento dell'appetito e da un incremento ponderale significativo (APA, 2013; Konttinen et al., 2019). Tali individui tendono a utilizzare il cibo come strategia di regolazione emotiva, sviluppando un comportamento di *emotional eating* (Konttinen et al., 2019). In questi soggetti, i comportamenti alimentari disfunzionali risultano strettamente legati a modalità inadeguate di gestione degli stati affettivi negativi, contribuendo non solo al mantenimento della sintomatologia depressiva ma anche a un peggioramento della salute fisica generale (Konttinen et al., 2019).

Un altro sintomo ricorrente nella depressione sono le alterazioni del sonno, che includono insonnia e ipersonnia (Augustinavicius et al., 2014; Pillai et al, 2011). Quest'ultima si manifesta con un aumento delle ore di sonno notturne, un'intensa sonnolenza e difficoltà a mantenere lo stato di veglia (APA, 2013). I sintomi di insonnia sono però più frequenti rispetto a quelli di ipersonnia e rappresentano sia un sintomo che un fattore di rischio per la patologia. Chi soffre di insonnia ha, infatti, una probabilità due volte maggiore di sviluppare un disturbo depressivo rispetto alla popolazione generale (Baglioni et al., 2011). L'insonnia può manifestarsi con una riduzione delle ore di sonno notturne, un aumento dei risvegli precoci sia notturni che diurni o difficoltà nell'addormentamento (APA, 2013; Sateia, 2014). Anche l'architettura del sonno risulta essere alterata nella depressione: si osserva, infatti, una latenza ridotta ma una densità aumentata del sonno REM, accompagnate da una maggiore proporzione di sonno REM rispetto al totale del tempo di sonno, con una conseguente riduzione delle fasi di sonno profondo (NREM stadio 3) (Augustinavicius et al., 2014; Pillai et al, 2011).

Le persone che soffrono di depressione mostrano talvolta una marcata riduzione del desiderio sessuale (*libido*) (Indirli et al., 2023). Uno studio condotto da Casper e collaboratori (1985) ha infatti riscontrato che circa il 70% dei pazienti affetti da disturbo depressivo presentava una riduzione della libido, con un peggioramento proporzionale all'aggravarsi della sintomatologia depressiva (Casper et al., 1985).

Infine, oltre ai sintomi somatici e neurovegetativi già descritti, i pazienti con disturbo depressivo maggiore riferiscono frequentemente una combinazione di marcata astenia, facile faticabilità, senso di annebbiamento mentale e diverse algie, quali cefalea, dolori muscolari e

articolari, spesso accompagnati da sintomi neurovegetativi come tachicardia e palpitazioni (Kring & Johnson, 2023; Leveni et al., 2018). La faticabilità, nello specifico, si manifesta sia sul piano fisico (limitando il normale funzionamento dell'individuo) sia su quello cognitivo, in cui emerge prevalentemente attraverso una marcata sonnolenza e difficoltà di concentrazione (Kring & Johnson, 2023). I sintomi algici, quali cefalea, dolori muscolari e articolari risultano, invece, più caratteristici della popolazione anziana affetta da depressione (Patel et al., 2013).

Un aspetto rilevante da sottolineare in tale contesto è la relazione bidirezionale che sussiste tra la depressione e alcune delle principali patologie organiche, tra cui diabete mellito, obesità, neoplasie e cardiopatie ischemiche (Ministero della Salute, 2024; Penninx et al., 2013). Questa interconnessione sottolinea l'importanza di un approccio clinico integrato, che consideri sia la dimensione psicologica che quella somatica della malattia.

Sintomi psicomotori. Le persone che soffrono di depressione possono infine manifestare alterazioni psicomotorie. I principali sintomi psicomotori sono l'agitazione e il rallentamento psicomotorio. Si tratta di sintomi relativamente comuni (Unal & Canbeyli, 2019) che si associano però ad un peggioramento del decorso della patologia e a una riduzione della qualità della vita (Damme et al., 2022; Gorwood et al., 2014). L'agitazione psicomotoria si manifesta come un aumento dell'irrequietezza e dell'attività motoria non finalizzata e ripetitiva (es. toccarsi le mani o manipolare i vestiti), mentre il rallentamento psicomotorio si presenta come una generale lentezza dei movimenti corporei e dell'eloquio (APA, 2013). A livello motorio, questo sintomo può interessare il busto, le estremità, la testa e i movimenti oculari, determinando una riduzione del contatto visivo (Sobin & Sackeim, 1997; Sobin et al., 1998; Widlocher, 1983). Per quanto riguarda invece l'eloquio, il rallentamento si traduce in compromissioni dell'articolazione linguistica accompagnati da un aumento della durata delle pause e da alterazioni delle componenti prosodiche (es., ritmo, intonazione, accento e durata dell'eloquio), con conseguenti difficoltà nella chiarezza e nell'espressività del discorso (Greden et al., 1981; Sobin et al., 1998; Szabadi et al., 1976).

1.2 Epidemiologia della depressione

Alla luce delle molteplici manifestazioni cliniche della depressione, risulta particolarmente rilevante esaminarne la diffusione a livello globale e l'impatto sulla salute pubblica, al fine di poter intervenire in maniera più efficace. I disturbi depressivi sono infatti estraamente diffusi a livello globale, collocandosi nel 2019 al secondo posto tra i disturbi mentali più comuni (28,9%), preceduti solamente dai disturbi d'ansia (31,0%) (OMS, 2022). Entrambe le condizioni mostrano una distribuzione di genere significativamente sbilanciata, con una prevalenza più alta del 50% nelle donne rispetto agli uomini (OMS, 2022). Secondo le stime dell'OMS (2022), i paesi ad alto reddito

sembrerebbero presentare tassi di prevalenza leggermente più elevati (15,1%) rispetto a quelli a basso reddito (11,6%). Questa differenza potrebbe riflettere fattori demografici e socioculturali specifici. Nei paesi a basso reddito, infatti, l'elevata prevalenza di bambini sotto i 10 anni (tra i quali i disturbi depressivi sono meno comuni) può incidere sulla stima complessiva. Inoltre, in questi contesti, lo stigma nei confronti della salute mentale e una diversa concezione culturale del disagio psicologico possono ostacolare la corretta identificazione e diagnosi del disturbo, contribuendo a una sottostima del fenomeno (OMS, 2022).

Un aspetto utile da considerare ai fini dello sviluppo di strategie preventive mirate e personalizzate è l'età di insorgenza del disturbo. Il primo episodio depressivo tende a manifestarsi tra i 20 e i 50 anni, con un picco di incidenza nella fascia compresa tra i 35 e i 45 anni (Kessler et al., 2014). Tuttavia, non è raro che la patologia esordisca durante l'adolescenza, tra i 15 e i 19 anni, o in età più avanzata, dopo i 50 anni. Superati i 60 anni, il rischio di sviluppare un disturbo depressivo si riduce, ma quando presente, si associa a compromissioni cliniche più gravi (Leveni, et al., 2018; Kessler et al., 2014). Le indagini epidemiologiche mostrano che circa una donna su cinque e un uomo su otto hanno avuto almeno un episodio depressivo nell'arco della propria vita; per un totale di circa 20% della popolazione generale (Hasin et al., 2018; Noble, 2005). Ogni anno, inoltre, circa il 10% degli adulti soffre di un episodio depressivo, che dura almeno 2 settimane; mentre la percentuale diminuisce nella popolazione più giovane, con un 7% negli adolescenti e un 2% nei bambini sotto i 13 anni (Hasin et al., 2018; Pataki & Carlson, 2016).

I tassi di prevalenza e la gravità delle manifestazioni sintomatologiche dei disturbi mentali come la depressione, oltre a dipendere da aspetti soggettivi sono altresì influenzati dal contesto ambientale in cui gli individui sono inseriti. In questo contesto, un fenomeno che ha inciso in maniera rilevante sulla salute mentale a livello globale è la pandemia di COVID-19, che ha aggravato alcuni dei principali fattori di rischio per i disturbi mentali, tra cui la povertà, la disoccupazione e l'insicurezza finanziaria (Ministero della Salute, 2024). Tali condizioni hanno contribuito a un incremento del 28% della prevalenza globale dei disturbi depressivi già nel primo anno della pandemia (OMS, 2022). Le ripercussioni sono state particolarmente marcate tra gli adolescenti e i giovani adulti, sia in termini di incidenza del disturbo che di severità del quadro clinico. È stato infatti stimato che nel 2021 il 36% dei giovani di età compresa tra i 18 e i 29 anni abbia manifestato sintomi depressivi, una prevalenza significativamente più alta rispetto al 22% osservato nella fascia 40-49 anni e al 15% tra i 50 e i 59 anni (APA, 2021; Hawes et al., 2022; Istituto Superiore di Sanità, ISS 2022). Uno degli aspetti che sembra aver contribuito maggiormente a questo incremento della prevalenza della patologia depressiva tra gli adolescenti e i giovani adulti è la riduzione delle interazioni sociali tra pari, imposta dalle misure di contenimento (Huang & Zhao, 2020; Loades et al., 2020; Wang et al., 2020).

Ai fini di una migliore comprensione della depressione e di uno sviluppo più efficace e consapevole di strategie di intervento, è necessario considerare oltre ai dati sulla prevalenza del disturbo, anche il decorso di quest'ultimo. La depressione, infatti, è caratterizzata da un andamento tipicamente ricorrente e, in assenza di trattamento, tende a cronicizzare (Richards, 2011). È stato stimato che le ricadute si verificano in oltre due terzi dei pazienti. In particolare, circa il 50% delle persone che hanno sperimentato un primo episodio depressivo tende ad andare incontro a un secondo, mentre dopo due o più episodi la probabilità di sviluppare un ulteriore episodio sale fino all'80% (Burcusa & Iacono, 2007; Luchini et al., 2014). Il decorso può variare sensibilmente da individuo a individuo ed è influenzato da molteplici fattori. Tra questi, alcuni sono associati a un andamento meno favorevole. In particolare, un esordio precoce (prima dei 21 anni; APA, 2013) e l'età avanzata rappresentano condizioni di rischio. Anche episodi depressivi di lunga durata, un numero elevato di ricadute o una maggiore gravità dei sintomi contribuiscono a peggiorare la prognosi. Un ruolo importante è altresì associato alla comorbidità con altri disturbi mentali, tra cui i disturbi d'ansia, presenti nel 50% degli individui con depressione (Richards, 2011). Infine, la presenza di eventi stressanti vissuti durante l'infanzia (es., la trascuratezza emotiva o l'abuso psicologico e fisico) rappresentano uno dei fattori di rischio per un decorso più sfavorevole maggiormente documentati negli studi sulla depressione (Penninx et al., 2011; Hovens et al., 2012). Analizzare attentamente il decorso individuale del disturbo influisce direttamente sul raggiungimento della remissione, definita completa quando sintomi o segni significativi risultano assenti per almeno due mesi consecutivi (APA, 2013). Tuttavia, in molti casi la remissione è solamente parziale, motivo per cui possono persistere sintomi residui o una compromissione funzionale, soprattutto negli individui che hanno attraversato episodi gravi e ricorrenti (Ormel et al., 2004).

Gli elevati tassi di prevalenza e il decorso spesso cronico della depressione sono particolarmente preoccupanti, soprattutto considerando il suo impatto significativo sulla qualità della vita. Questo si riflette negli anni vissuti con disabilità, misurati dall'indice YLD (Years Lived with Disability). La depressione si colloca infatti al primo posto, rappresentando il 39% degli anni vissuti con malattia o disabilità a livello globale (ISS, 2018; OMS, 2022). In particolare, l'onere maggiore della depressione è stimato ricadere sulla popolazione dei giovani adulti tra i 15 e i 29 anni (ISS, 2018; OMS, 2022). Questo dato sottolinea l'importanza di ulteriori studi condotti su questa fascia di età, al fine di sviluppare strategie di prevenzione e intervento che tengano conto delle caratteristiche specifiche di questa popolazione.

Oltre all'impatto personale e alla compromissione della qualità della vita, la depressione maggiore comporta anche ingenti costi economici. Questi non riguardano solo le spese dirette per cure e farmaci, ma soprattutto i costi indiretti, che comprendono costi sociali legati al deterioramento

delle relazioni e al supporto ai caregiver, costi associati al suicidio (in termini di anni di vita persi e dell'impatto emotivo ed economico sui familiari) e costi sul posto di lavoro dovuti ad assenteismo, riduzione della produttività e turnover (Greenberg et al., 2021; OMS, 2022).

In Italia la depressione è il disturbo mentale più diffuso, interessando circa 2,8 milioni di persone (5,4% delle persone di 15 anni e più) (ISTAT, 2018). Anche la morte per suicidio, che spesso si associa alla presenza di patologia depressiva, rappresenta un problema di rilevante importanza tra i giovani italiani di età tra i 20 e i 34 anni, costituendo il 12% dei decessi in questa fascia d'età (ISTAT, 2018). I dati italiani evidenziano una stretta relazione tra la presenza di sintomatologia depressiva e un peggioramento significativo della salute percepita, sia mentale che fisica. Infatti, gli italiani che soffrono di un disturbo depressivo riferiscono in media 9,6 giorni di salute fisica compromessa, 16,1 giorni di disagio psicologico e 8,1 giorni di limitazioni nelle attività quotidiane. Questi valori sono molto più elevati rispetto a quelli della popolazione sana italiana, che si attestano rispettivamente a 1,9, 2,0 e 0,8 giorni (ISTAT, 2018; ISS, 2023) (Figura 1.1).

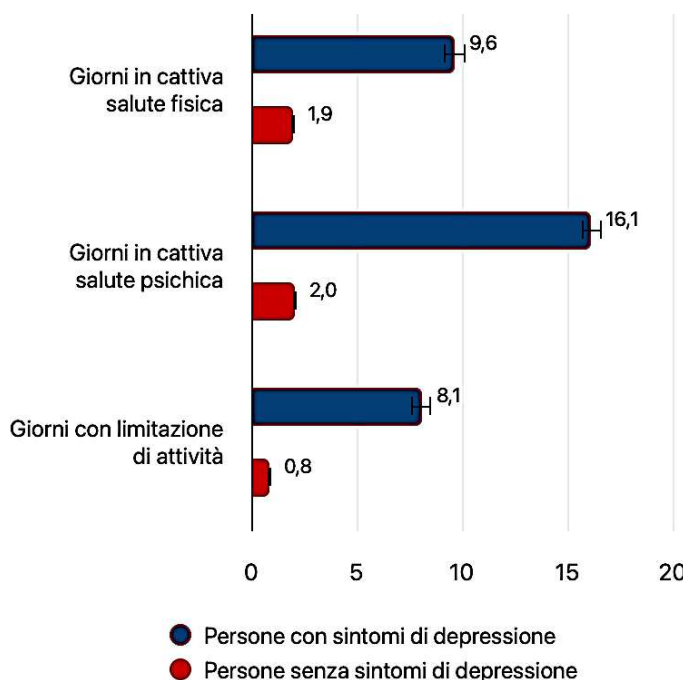


Figura 1.1 Giorni in cattiva salute fisica, mentale o con limitazioni di attività, in Italia, nel periodo 2022-2023. (Tratta da Istituto Superiore di Sanità, 2023).

La depressione si associa anche a importanti limitazioni nello svolgimento delle attività quotidiane, con una riduzione della capacità di concentrazione segnalata dal 57,4% degli italiani affetti da depressione o ansia cronica grave. Inoltre, il 57,7% degli italiani con sintomi depressivi riferisce di percepire un peggioramento del proprio rendimento nello svolgimento di attività quotidiane o lavorative. Complessivamente, ansia e depressione hanno un impatto più marcato sulla funzionalità rispetto ad altre malattie croniche (rispettivamente 10,2% e 9,8%; ISTAT, 2018; Figura 1.2).

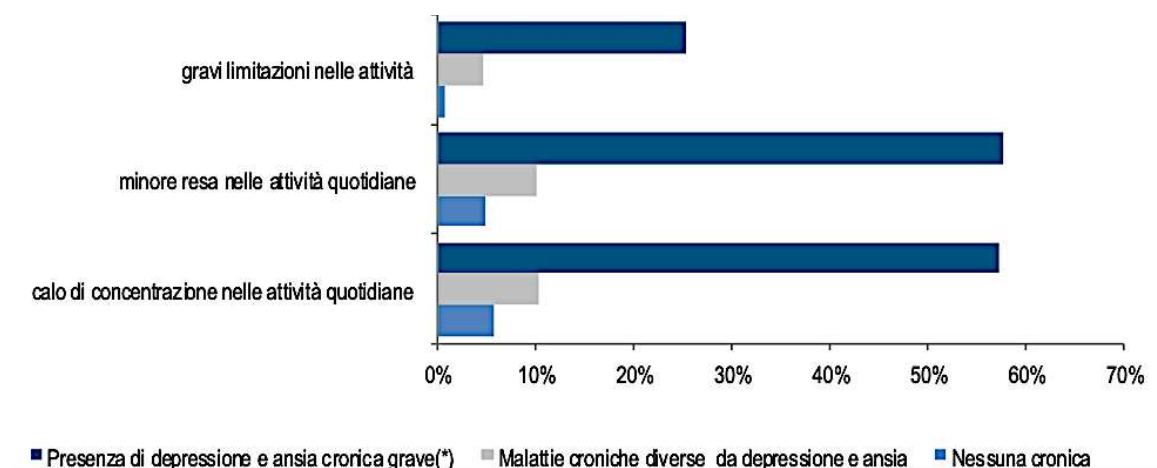


Figura 1.2 Presenza di malattie croniche riferite e indicatori di impatto nelle attività quotidiane, in persone tra i 18 e i 64 anni, in Italia, nell'anno 2015. *Note.* (*) I disturbi di depressione e ansia cronica possono presentarsi anche in concomitanza ad altre malattie croniche. (Tratta da Istituto Nazionale di Statistica, 2018).

Infine, un dato particolarmente rilevante emerso dagli studi italiani riguarda la percezione di una rete di sostegno sociale debole, che è stata associata a un rischio quadruplicato di sviluppare un disturbo depressivo nei giovani adulti tra i 18 e i 35 anni. Altri fattori che contribuiscono a un aumento del rischio includono la rottura di una relazione significativa, l'esclusione dal mercato del lavoro e la percezione di dolore fisico moderato o grave (ISTAT, 2018).

1.3 Condizioni di rischio: la depressione subclinica e la familiarità per la depressione

Come evidenziato dai dati epidemiologici, la depressione rappresenta un disturbo complesso, estremamente diffuso e in costante crescita a livello globale (OMS, 2022). L'elevata prevalenza, la natura cronica e ricorrente e l'impatto marcato sul funzionamento (individuale, relazionale e lavorativo), hanno reso prioritario lo studio delle condizioni di vulnerabilità che precedono l'insorgenza del disturbo (Cuijpers et al., 2012; Kessler et al., 2014). In quest'ottica, particolare attenzione è stata rivolta alle popolazioni ad alto rischio, ossia individui che non soddisfano i criteri per una diagnosi di depressione maggiore, ma che presentano una probabilità significativamente aumentata di svilupparla nel tempo (Dell'Acqua et al., 2023). Due condizioni particolarmente rilevanti sono la familiarità (Elsayed et al., 2019; Gotlib et al., 2014) per la depressione e la presenza di sintomi depressivi subclinici (Pietrzak et al., 2013). L'analisi di queste condizioni consente di esplorare precocemente le compromissioni nei sistemi deputati alla regolazione affettiva e motivazionale, contribuendo sia all'identificazione di potenziali biomarcatori in fase preclinica sia alla progettazione di interventi di prevenzione primaria mirati (Berking & Wupperman, 2012; Pine et al., 1999). Inoltre, lo studio dei fattori di rischio risulta particolarmente informativo se condotto su popolazioni ad alto rischio per la depressione, poiché tali individui non sono ancora influenzati dalle

manifestazioni cliniche conclamate del disturbo né dagli effetti di trattamenti farmacologici o psicoterapici, come accade invece nella popolazione clinica (Dell'Acqua et al., 2023).

Depressione subclinica

Come precedentemente introdotto, una delle condizioni di rischio più rilevanti e oggetto di crescente attenzione è rappresentata dalla depressione subclinica (Pietrzak et al., 2013). Tale condizione è caratterizzata dalla presenza di sintomi depressivi clinicamente rilevanti, ma che non soddisfano i criteri previsti dai principali manuali diagnostici (DSM-5 e ICD-11), per durata, gravità o numero dei sintomi (≤ 4 sintomi; Cuijpers et al., 2014). Pur non raggiungendo la soglia per una diagnosi formale di depressione, questa condizione si associa ad una riduzione della qualità della vita e a una compromissione del funzionamento personale e sociale (Goldney et al., 2004; Pietrzak et al., 2013). La depressione subclinica comporta, inoltre, un maggiore ricorso ai servizi sanitari e un incremento dei costi economici e sociali (Cuijpers et al., 2007, 2013; Pietrzak et al., 2013). Oltre a costituire una fonte significativa di disagio soggettivo, la depressione subclinica rappresenta uno dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di un episodio depressivo maggiore (Cuijpers & Smit, 2004). Studi longitudinali hanno infatti evidenziato che individui con sintomatologia sottosoglia hanno una probabilità 4,4 volte maggiore di sviluppare la depressione nell'arco di un anno rispetto alla popolazione generale (Horwath et al., 1992). Un dato particolarmente rilevante, se si considera che tale rischio è comparabile a quello riscontrato nei soggetti con disturbo depressivo persistente (5,5; Horwath et al., 1992). Inoltre, tale condizione si associa a un rischio aumentato di sviluppare altri disturbi mentali, come la dipendenza da sostanze, la distimia, la fobia sociale e il disturbo d'ansia generalizzato (Lewinsohn et al., 2000; Pietrzak et al., 2013). Alcuni riscontri provenienti da studi di *neuroimaging* suggeriscono che la depressione subclinica non sia soltanto una condizione di rischio, ma rappresenti una fase prodromica del disturbo, collocandosi a un livello intermedio tra i soggetti sani e quelli con depressione conclamata (Li et al., 2024; Zhang et al., 2020; 2021). Ad esempio, uno studio di Zhang e collaboratori (2020) ha indagato il volume della materia grigia in soggetti con depressione, depressione subclinica e controlli sani. I risultati dello studio hanno evidenziato nei soggetti con depressione subclinica una riduzione del volume della materia grigia nella corteccia orbitofrontale e nel giro temporale sinistro analoga, seppur meno marcata, di quella osservata nei soggetti con depressione clinica (Zhang et al., 2020; Figura 1.3).

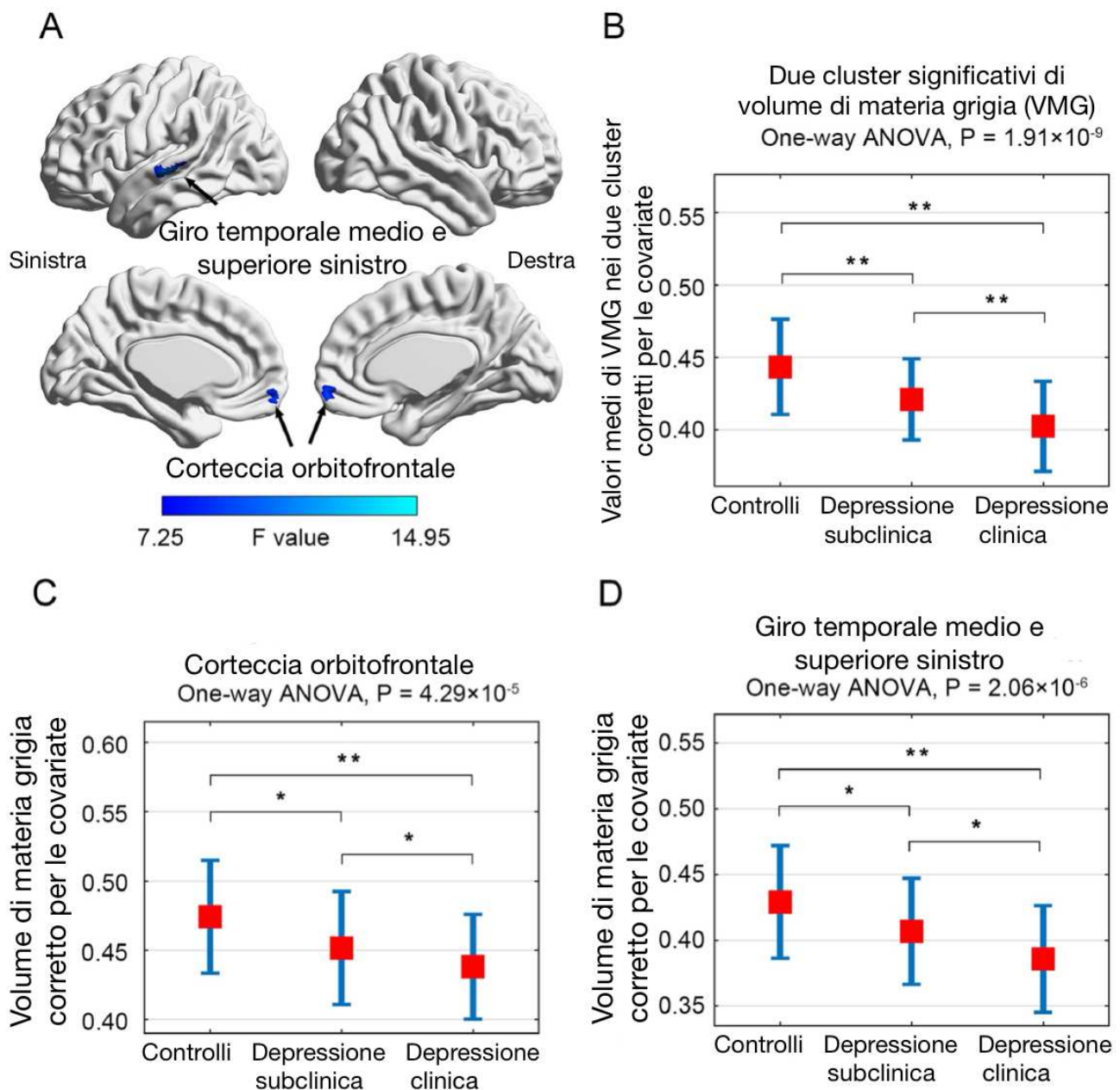


Figura 1.3 Cluster che presentavano differenze significative tra i gruppi e volumi della materia grigia nei tre gruppi (controlli, depressione subclinica, depressione clinica). A) Rappresentazione sulla superficie del cervello dei cluster cerebrali che mostravano differenze significative tra i tre gruppi. B) Media e deviazione standard (DS) del volume della materia grigia (VMG) per tutti i cluster, confrontati tra i gruppi. C) e D) mostrano media e DS del VMG nei due cluster che hanno mostrato differenze significative tra i gruppi: corteccia orbitofrontale e giro temporale medio e superiore sinistro. *Note.* Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media e gli asterischi indicano il grado di significatività dei confronti tra categorie emozionali (** $p < .01$, * $p < .05$) (Adattata da Zhang et al., 2020).

Al pari della depressione conclamata, anche la depressione subclinica assume particolare rilevanza quando si manifesta durante l'adolescenza e la prima età adulta. In particolare, i giovani adulti (20-29 anni) si trovano ad affrontare sfide legate alla costruzione dell'identità e alle aspettative sociali, spesso percependo forti pressioni relative alla carriera, alle relazioni e all'autonomia personale. Tali dinamiche rendono questo periodo della vita particolarmente vulnerabile allo sviluppo

di sintomi depressivi e ansiosi (Hasyim et al., 2024). Studi condotti in tarda adolescenza e prima età adulta suggeriscono, infatti, che i sintomi depressivi sottosoglia, anche in assenza di una diagnosi formale, abbiano implicazioni significative (Fergusson et al., 2005; Pine et al., 1999). La presenza di sintomi depressivi tra i 17 e i 18 anni è stata infatti associata, a distanza di sette anni, a un aumento del rischio di sviluppare non solo depressione maggiore, ma anche disturbi d'ansia e soprattutto ideazione suicidaria (Fergusson et al., 2005). Tali risultati confermano che anche manifestazioni depressive lievi, se trascurate, possono cronicizzare o evolvere in forme cliniche più gravi (Pine et al., 1999). Inoltre, uno studio di Thunedborg e collaboratori (1995) ha evidenziato che la comparsa di recidive e la cronicizzazione del disturbo si associano più strettamente al livello di qualità della vita percepito (che risulta compromesso nella depressione subclinica) piuttosto che al mero soddisfacimento dei criteri diagnostici formali. L'elevata prevalenza della depressione subclinica, che risulta più diffusa rispetto alla depressione maggiore, unita al significativo rischio di progressione verso un disturbo depressivo conclamato, sottolinea la necessità di sviluppare interventi precoci ed efficaci (Cuijpers et al., 2004; Pietrzak et al., 2013). Tuttavia, l'efficacia degli interventi preventivi è attualmente limitata dalla difficoltà nell'identificare tempestivamente le persone a rischio (Buntrock et al., 2016; Yun et al., 2017). Questo è particolarmente evidente tra i giovani adulti, come gli studenti universitari, che spesso sperimentano sintomi depressivi subclinici senza tuttavia rivolgersi ai servizi di supporto (Buntrock et al., 2016; Kasper et al., 2010). Inoltre, gli stessi approcci terapeutici adottati per la depressione maggiore, pur essendo efficaci nel ridurre sintomi e rischio di cronicizzazione, risultano generalmente meno efficaci quando applicati alla depressione subclinica (Cuijpers et al., 2014). Una possibile spiegazione risiede nella limitata comprensione dei meccanismi eziopatologici che sottendono le fasi prodromiche del disturbo. Inoltre, è probabile che molti trattamenti attualmente disponibili siano indirizzati a meccanismi implicati nel mantenimento della patologia conclamata, assenti invece nelle fasi iniziali del disturbo (Cuijpers et al., 2014). Per questo motivo, è fondamentale condurre studi volti a identificare biomarcatori specifici nelle condizioni di rischio, così da sviluppare protocolli di intervento mirati e più efficaci per la prevenzione.

Familiarità per la depressione

Come anticipato, oltre ai soggetti con sintomi depressivi subclinici, anche gli individui con familiarità per la depressione rappresentano una popolazione ad alto rischio per lo sviluppo del disturbo, di particolare rilevanza per la presente ricerca. La familiarità per la depressione viene definita come la presenza di almeno un familiare di primo grado che abbia sofferto o soffra di un disturbo depressivo e rappresenta uno dei principali fattori predittivi dell'insorgenza del disturbo (Elsayed et al., 2019; Gotlib et al., 2014). Questo è particolarmente rilevante per i figli sani di genitori

con depressione che presentano un rischio di circa 2-3 volte più elevato di sviluppare un DDM (Weissman et al., 2016). Tale rischio aumenta se in famiglia sono presenti più di una persona depressa (es., un genitore e un nonno) o se il familiare ha avuto un DDM ad esordio precoce (Hammen, 2018). È, però, essenziale considerare che la familiarità per la depressione non determina necessariamente l'insorgenza del disturbo, ma si limita ad aumentarne la predisposizione o vulnerabilità individuale (diatesi), che interagisce con gli eventi di vita stressanti a cui le persone vanno incontro, nell'ottica del modello diatesi-stress (Hammen, 2018; Hammen & Shih, 2014; Monroe et al., 2014; Monroe & Simons, 1991). La familiarità per la depressione rappresenta un fattore di vulnerabilità sia genetico che ambientale, dato che la psicopatologia del genitore influisce sulle dinamiche relazionali con in figlio (Elsayed et al., 2019). A livello genetico la depressione presenta un'ereditarietà del 37% circa, ma non sono stati ancora identificati geni specifici che predicano l'insorgenza del DDM (Sullivan et al., 2000). Al contrario, la depressione sembrerebbe presentarsi come un disturbo poligenico, dove l'interazione tra diversi geni contribuisce (assieme al verificarsi di eventi di vita stressanti) ad aumentare la predisposizione alla patologia (Hyman, 2014). In particolare, è stato osservato che alcune varianti genetiche, seppur associate a effetti di piccola entità, possono contribuire alla predisposizione alla depressione. Tali varianti si trovano principalmente in geni coinvolti nella regolazione della sensibilità recettoriale o nel trasporto di neuromodulatori fondamentali per l'affettività e la reattività emozionale (Antypa et al., 2013; Van Oostrom et al., 2013). Tra i polimorfismi maggiormente studiati in relazione alla predisposizione alla depressione vi sono il 5-HTTLPR, il BDNF Val66Met e il COMT Val108/158Met (Antypa et al., 2013; Van Oostrom et al., 2013). Tuttavia, il contributo di queste varianti genetiche sembra esprimersi non tanto in termini di un effetto diretto sul rischio depressivo, quanto piuttosto nel modulare la sensibilità dell'individuo agli eventi ambientali avversi, facilitando l'interazione tra vulnerabilità biologica e contesto di vita (Caspi et al., 2003). A sostegno di questa prospettiva, uno studio longitudinale condotto da Caspi e collaboratori (2003) su una coorte di 1037 individui ha esaminato l'interazione tra eventi stressanti precoci e un polimorfismo funzionale nella regione promotrice del gene 5-HTT. I risultati hanno mostrato che in presenza di eventi stressanti, gli individui portatori di una o due copie dell'allele corto del 5-HTTLPR, avevano una probabilità significativamente maggiore di sviluppare un disturbo depressivo in età adulta, rispetto ai portatori dell'allele lungo (Caspi et al., 2003).

Oltre ai fattori genetici, un numero crescente di riscontri suggerisce che la familiarità per la depressione si associ anche ad alterazioni neurobiologiche, che riflettono cambiamenti funzionali e strutturali nei circuiti cerebrali implicati nella regolazione emozionale e nella risposta allo stress (Pilhatsch et al., 2014; Pizzagalli, 2022). Ad esempio, studi condotti tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno permesso di osservare un'iperattivazione dell'amigdala, una struttura

sottocorticale implicata nei processi di codifica della salienza emozionale e nella regolazione degli stati affettivi (Bear et al., 2015; Kring & Johnson, 2023), in risposta a stimoli emotivamente spiacevoli, come volti tristi o arrabbiati (Pilhatsch et al., 2014; Sheline et al., 2001). Tale iperattivazione è stata osservata sia in individui con diagnosi di disturbo depressivo maggiore sia in soggetti con familiarità per la depressione, ma privi di sintomatologia clinica, rispetto ai controlli sani (Pilhatsch et al., 2014; Sheline et al., 2001). Inoltre, sia nei soggetti con depressione che nei soggetti con familiarità è stata osservata un'ipoattivazione del nucleo accumbens, una regione dello striato ventrale, che ha un ruolo centrale nei processi di motivazione alla ricompensa (Dean & Keshavan, 2017; Kring & Johnson, 2023). Nello specifico, studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI), durante un compito di *monetary incentive delay* hanno osservato una ridotta attivazione del nucleo accumbens, in risposta a stimoli di ricompensa monetaria (Pizzagalli et al., 2009; Pizzagalli, 2022). Tali risultati sono stati osservati sia in individui con depressione che in individui con familiarità per il disturbo ma senza sintomatologia, suggerendo un'implicazione della ridotta attivazione dello striato ventrale nella vulnerabilità alla depressione (Pizzagalli et al., 2009; Pizzagalli, 2022). I riscontri relativi all'iperattivazione dell'amigdala per gli stimoli spiacevoli e all'ipoattivazione del nucleo accumbens per gli stimoli piacevoli evidenziano una compromissione dei sistemi motivazionali difensivo e appetitivo in soggetti privi di sintomi ma con una storia familiare di depressione (Hamilton et al., 2018; Pizzagalli et al., 2008; 2009; Pizzagalli, 2022).

Sebbene i riscontri genetici e neurobiologici osservati nei soggetti con familiarità per la depressione suggeriscano una vulnerabilità biologica di base, è ormai ampiamente riconosciuto che tali predisposizioni interagiscono con fattori ambientali nel determinare il rischio di insorgenza del disturbo. Tra i molteplici fattori ambientali implicati nell'emergere della vulnerabilità depressiva, la qualità del legame di attaccamento rappresenta un elemento chiave. Nelle persone con depressione, il legame di attaccamento è risultato essere insicuro, con una prevalenza dello stile evitante-distaccato su quello ansioso-preoccupato (Visioli et al., 2012). Inoltre, tra i genitori affetti da depressione si osserva una correlazione inversa tra fiducia e controllo: livelli ridotti di fiducia nei figli sono associati a un aumento di comportamenti controllanti e iperprotettivi. Parallelamente, questi genitori manifestano complessivamente bassi livelli di cure genitoriali (Visioli et al., 2012). Questo risulta particolarmente significativo poiché i bambini apprendono le strategie di regolazione degli stati emotivi proprio dalle figure di riferimento. La presenza di un genitore con depressione può pertanto esporli al rischio di acquisire modalità disfunzionali di regolazione emozionale, che costituiscono un importante fattore di vulnerabilità per lo sviluppo di un DDM (Joormann & Gotlib, 2010). Già nel periodo neonatale, infatti, interazioni prolungate con un genitore depresso e scarsamente reattivo, possono compromettere il normale sviluppo affettivo del bambino, limitandone la capacità di

acquisire gli strumenti necessari per la regolazione del proprio stato di attivazione (Gotlib & Hammen, 2009; Lyons-Ruth et al., 2002). Le prime interazioni con la figura di attaccamento sono fondamentali anche per la costruzione di modelli funzionali di autogratificazione e per lo sviluppo di stili attributivi adattivi (Bandura, 1986). Di conseguenza, bambini piccoli con genitori poco reattivi e caratterizzati da sintomi anedonici risultano maggiormente esposti al rischio di sviluppare stili attributivi disfunzionali, strategie di coping inefficaci e schemi di pensiero negativi (Beck, 1967; Hammen, 2018). Questi ultimi possono rimanere latenti nelle prime fasi della vita per poi manifestarsi in seguito all'esposizione a *stressor* ambientali (Gotlib, 2014; Iacoviello et al., 2006). Le ripercussioni della depressione materna sul corretto funzionamento dei processi di elaborazione, reattività e regolazione emozionale nei figli, sono state evidenziate anche da una recente revisione sistematica di Burkhouse e Kujawa (2023), che ha integrato dati provenienti da studi di elettroencefalografia (EEG), magnetoencefalografia (MEG), potenziali evento-relati (ERP) e risonanza magnetica (RM). Questi risultati evidenziano come la trasmissione intergenerazionale del rischio depressivo sia mediata non solo da fattori genetici, ma anche da dinamiche relazionali e ambientali, in grado di interagire con la vulnerabilità neurobiologica per favorire l'insorgenza del disturbo (Burkhouse & Kujawa, 2023). Ci sono, infine, riscontri a sostegno di una relazione bidirezionale tra depressione e stress familiare, per cui, da un lato, la presenza di depressione si associa a comportamenti genitoriali disfunzionali, dall'altro, la scarsa qualità della relazione della diade genitore-figlio influisce negativamente non solo sulla salute psicologica dei figli, ma anche su quella del genitore stesso, contribuendo al peggioramento della sintomatologia depressiva (Jones et al., 2001). Inoltre, l'esposizione a conflitti coniugali e a stili di *parenting* disfunzionali genera un ambiente familiare ostile, con potenziali ripercussioni negative sullo sviluppo cognitivo e affettivo del bambino (Galbally & Lewis, 2017; Silk et al., 2006).

Uno degli approcci più promettenti per lo studio dei disturbi mentali geneticamente complessi, come la depressione, consiste nell'analisi degli endofenotipi. Questi ultimi sono caratteristiche stabili, ereditabili e misurabili, che si collocano in una posizione intermedia tra i genotipi e i fenotipi, ovvero le manifestazioni cliniche osservabili del disturbo (Gottesmann & Gould, 2003). Gli endofenotipi della depressione, per essere considerati tali, devono soddisfare alcuni criteri, tra cui: 1) essere significativamente associati alla depressione nella popolazione generale, 2) trasmettersi geneticamente, quindi essere ereditabili, 3) essere rilevabili indipendentemente dalla presenza attuale di sintomi depressivi, 4) co-segregare all'interno della famiglia di primo grado, e 5) avere una maggiore prevalenza negli individui con familiarità per la depressione rispetto alla popolazione generale (Goldstein & Klein, 2014; Gottesmann & Gould, 2003). Considerati questi requisiti, lo studio degli endofenotipi risulta particolarmente rilevante nei soggetti con una storia familiare di

depressione, in quanto rappresentano una popolazione ad alto rischio, che non ha ancora manifestato sintomi. Lo studio degli endofenotipi in questa popolazione consentirebbe, quindi, di individuare fattori di vulnerabilità stabili, non influenzati dagli effetti confondenti della sintomatologia acuta o dalle conseguenze della terapia farmacologica o psicoterapica (Dell'Acqua et al, 2023; Hasler et al., 2004; Goldstein & Klein, 2014). Una revisione sistematica di Goldstein e Klein (2014) ha individuato diversi candidati endofenotipici per la depressione, tra cui una ridotta capacità di regolazione affettiva, elevati livelli di cortisolo mattutino e una maggiore asimmetria alfa frontale. Tali aspetti verranno approfonditi assieme ai principali fattori di vulnerabilità per la depressione, con particolare attenzione alla loro manifestazione nelle condizioni ad alto rischio come la depressione subclinica e la familiarità per il disturbo.

1.4 La depressione secondo la prospettiva del Research Domain Criteria (RDoC)

L'elevata comorbidità ed eterogeneità dei disturbi mentali, insieme alle ultime ricerche nell'ambito delle neuroscienze riguardanti i fattori di rischio genetici e ambientali, hanno posto in luce i limiti dell'approccio categoriale e la necessità di sviluppare modelli dimensionali dei disturbi mentali (Cuthbert & Insel, 2013; Kozak & Cuthbert, 2016). Tra i principali limiti del modello categoriale si evidenziano: 1) l'elevato grado di comorbidità tra i disturbi mentali, 2) la frequenza di diagnosi "non-altrimenti specificate", 3) l'inadeguatezza di un approccio puramente descrittivo nel chiarire gli antecedenti eziologici dei disturbi, 4) la difficoltà nello sviluppare trattamenti mirati per categorie diagnostiche specifiche, poiché una stessa diagnosi può derivare da meccanismi eziopatogenetici differenti, e 5) i limiti derivanti da una diagnosi basata sulla presenza o assenza di un numero discreto di sintomi riportati in maniera soggettiva dal paziente (Lilienfeld & Treadway, 2016).

Relativamente alla depressione maggiore, ai limiti del modello categoriale si aggiungono alcuni riscontri rilevanti sul piano terapeutico. In particolare, sia la terapia cognitivo-comportamentale che alcuni farmaci antidepressivi, entrambi inizialmente sviluppati per il trattamento di questa patologia, si sono dimostrati efficaci anche per altri disturbi, come quelli d'ansia e i disturbi alimentari (Clark et al., 2017). La non specificità delle terapie, farmacologiche e psicologiche, solleva interrogativi sulla validità dei confini diagnostici tra i disturbi. A ciò si aggiungono i numerosi studi che evidenziano un'elevata comorbidità tra depressione e disturbo d'ansia generalizzata (GAD) (es., Kendler, 1996). Tali riscontri hanno messo in dubbio la specificità diagnostica della depressione e hanno portato a interrogarsi sui confini che la separano dal disturbo d'ansia generalizzata e dai disturbi dello spettro psicotico (schizofrenia e disturbo schizoaffettivo). La depressione condivide, infatti, con questi ultimi alcune caratteristiche cliniche, endofenotipi e una predisposizione genetica (Clark et al.,

1995; Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013; Maier et al., 1993; Serretti & Fabbri, 2013). Alla luce di questi dati, emerge l'ipotesi che molte condizioni psicopatologiche possano rappresentare manifestazioni diverse di meccanismi patofisiologici comuni (Cuthbert & Insel, 2013; Kozak & Cuthbert, 2016). Inoltre, nonostante i significativi progressi nella ricerca neuroscientifica e nelle metodologie di indagine, tali avanzamenti non si sono tradotti in miglioramenti sostanziali nei trattamenti e nella prevenzione dei disturbi mentali. Ciò indica che l'attuale concettualizzazione della psicopatologia potrebbe essere inadeguata e rafforza la necessità di un cambio di paradigma (Cuthbert & Insel, 2013; Kozak & Cuthbert, 2016). Un nuovo approccio dovrebbe basarsi su una prospettiva dimensionale nello studio della psicopatologia, riconoscendo il contributo prezioso delle neuroscienze alla comprensione dei meccanismi sottostanti i disturbi mentali (Cuthbert, 2014; Insel et al., 2010; Miller et al., 2016; Shankman & Gorka, 2015).

In risposta ai limiti della tradizionale classificazione categoriale, nel 2009 il *National Institute of Mental Health* (NIMH) ha sviluppato il *Research Domain Criteria project* (RDoC), un sistema pensato per guidare la ricerca sul funzionamento mentale, partendo dalla concezione dei disturbi mentali lungo un continuum (Casey et al., 2013; Clark et al., 2017; Cuthbert, 2014). Il progetto RDoC non intende sostituire gli attuali manuali diagnostici (DSM-5 e ICD) (Casey et al., 2013; Cuthbert, 2014; McTeague, 2016; Yee et al., 2015), bensì mira a sviluppare, a fini di ricerca, nuovi criteri di classificazione dei disturbi mentali basati su dimensioni di comportamento osservabile e indicatori neurobiologici. (NIMH, 2008). La cornice di ricerca RDoC è una “*struttura dinamica*” in continuo aggiornamento (Pacheco et al., 2022). A livello visivo, si configura come una matrice bidimensionale, articolata in domini e costrutti. Attualmente, la matrice RDoC include sei domini: Sistemi di Valenza Negativa, Sistemi di Valenza Positiva, Sistemi Cognitivi, Sistemi relativi ai Processi Sociali, Sistemi di Attivazione/Regolazione e Sistemi Sensorimotori. Ciascun dominio è composto da costrutti e sottocostrutti, cioè elementi come processi, meccanismi e risposte che descrivono diversi aspetti del funzionamento (Cuthbert, 2014; Kozak & Cuthbert, 2016; Pacheco et al., 2022). I domini e i relativi costrutti possono essere indagati a diversi livelli o “*unità di analisi*”, che rappresentano le colonne della matrice (Cuthbert, 2014).

La matrice è inoltre inserita in due dimensioni: le traiettorie dello sviluppo e le influenze ambientali, indispensabili per la comprensione e il trattamento delle malattie mentali (Cuthbert, 2014; Kozak & Cuthbert, 2016; Pacheco et al., 2022). La dimensione relativa alle traiettorie dello sviluppo considera la maturazione del sistema nervoso e i cambiamenti che avvengono nelle diverse fasi della vita, a partire dal concepimento (Cuthbert & Insel, 2013; Cuthbert, 2014; Cuthbert, 2022; Pacheco et al., 2022). Le influenze ambientali, invece, includono sia eventi specifici, come infezioni prenatali che aumentano il rischio di disturbi come la depressione, sia le esperienze quotidiane e le relazioni

dirette con le persone (microsistemi), oltre al contesto sociale e culturale più ampio in cui la persona vive (mesosistema e macrosistema; Bronfenbrenner, 1979; Cuthbert, 2014; 2022; Figura 1.4).

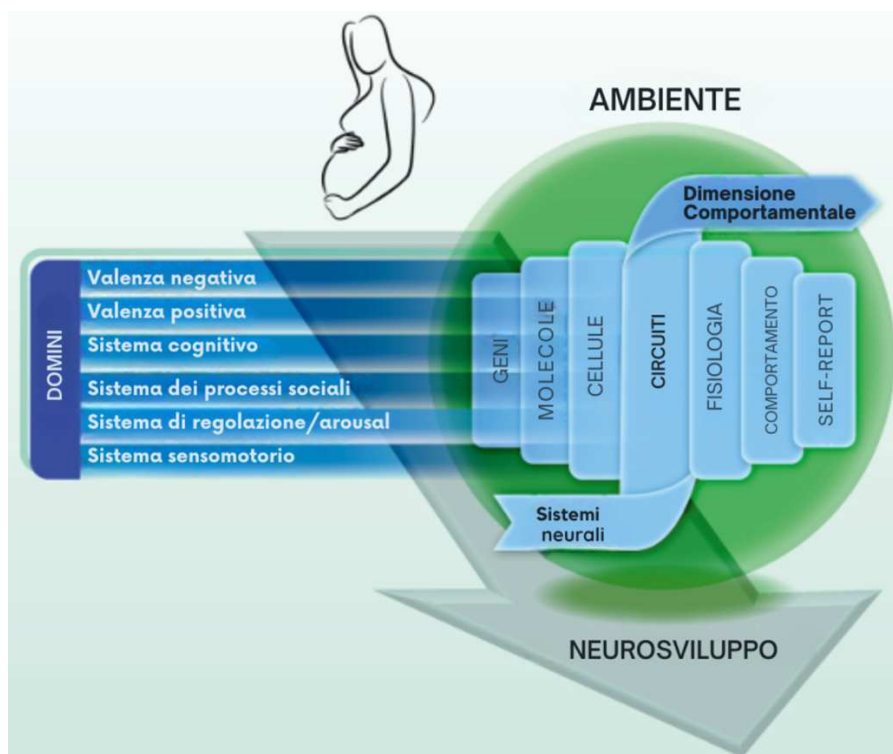


Figura 1.4 Rappresentazione grafica del modello *Research Domain Criteria* (RDoC), che illustra i sei domini funzionali e le diverse unità di analisi, in relazione alle influenze ambientali e alle traiettorie dello sviluppo (Adattata da Cuthbert, 2022).

1.4.1 Principali fattori di rischio per la depressione

L'approccio categoriale, basato su una classificazione dicotomica dei disturbi mentali, non è adatto allo studio delle popolazioni a rischio né dei fattori di vulnerabilità. Questo modello trascura le condizioni prodromiche come la depressione subclinica o ad alto rischio come la familiarità per la depressione, che pur non raggiungendo i criteri diagnostici, possono indicare una maggiore predisposizione allo sviluppo di psicopatologie (Clark et al., 2017; Cuthbert, 2014; Dell'Acqua et al., 2023; Lilienfeld & Treadway, 2016). Inoltre, l'approccio categoriale, avendo una natura descrittiva, non consente di esplorare i meccanismi eziopatogenetici alla base dei disturbi come la depressione (Clark et al., 2017; Dell'Acqua et al., 2023). Per queste ragioni, non rappresenta un modello efficace per la ricerca sulla vulnerabilità psicopatologica, rendendo necessario l'impiego di modelli dimensionali più adatti a cogliere la complessità dei fenomeni clinici (Clark et al., 2017; Cuthbert, 2014). Al contrario, il progetto RDoC adotta un approccio dimensionale, concependo i disturbi mentali come fenomeni complessi e multidimensionali, analizzabili su più livelli (dalla genetica al comportamento; Cuthbert & Insel, 2013). Tale prospettiva ben si presta allo studio di disturbi complessi ed eterogenei come la depressione e le condizioni subcliniche ad essa annesse (Cramer et al., 2016; Dell'Acqua et al., 2023; Dillon et al., 2014; Zimmerman et al., 2015). Questo aspetto è di

particolare rilievo se si considera che, secondo le raccomandazioni della *Consensus Conference sulle terapie psicologiche per ansia e depressione* (2022), la precoce individuazione dei soggetti a rischio rappresenta una priorità nell'ambito della salute mentale. L'identificazione precoce delle vulnerabilità, infatti, può contribuire a ridurre sia la sofferenza individuale sia i costi a carico del sistema sanitario (Dell'Acqua et al., 2023). In quest'ottica, nei paragrafi seguenti verranno approfonditi i principali fattori di rischio associati alla depressione e alle popolazioni ad alto rischio, analizzati all'interno dei domini proposti dal modello RDoC.

Sistemi di Valenza Negativa (NVS). I costrutti del dominio dei Sistemi di Valenza Negativa regolano le risposte a diverse forme di minaccia e stimoli aversivi: minaccia acuta (paura e attivazione del sistema motivazionale difensivo), minaccia potenziale (ansia e vigilanza aumentata verso pericoli ambigui), minaccia sostenuta (distress prolungato), perdita (perdita di persone o cose dal forte valore affettivo e motivazionale) e frustrazione (assenza di una ricompensa attesa) (Dell'Acqua et al., 2023; NIMH, 2023). Inoltre, nella depressione, i frequenti stati di tristezza profonda, abbattimento e angoscia riflettono un'attivazione disfunzionale dei Sistemi di Valenza Negativa, rendendo questo dominio particolarmente rilevante per la comprensione dei meccanismi affettivi alla base del disturbo (Insel et al., 2010; Woody & Gibb, 2015). Sono molti gli studi che hanno indagato i correlati neurali e psicofisiologici degli stati affettivi negativi e dell'elaborazione e della reattività agli stimoli spiacevoli, ma i risultati sono stati talvolta incoerenti e contraddittori.

Le teorie cognitive della depressione, suggeriscono che la presenza di schemi cognitivi negativi profondamente radicati influenzino i processi di elaborazione delle informazioni, facilitando l'allocatione delle risorse attentive verso gli stimoli spiacevoli e favorendo una reattività incrementata a questi ultimi (Beck e Bredemeier, 2016). A livello comportamentale, diversi studi hanno documentato la presenza di bias attentivi e interpretativi verso gli stimoli spiacevoli, che supportano le teorie cognitive della depressione (Everaert et al., 2012; Gotlib & Joormann, 2010; Peckham et al., 2010). Tuttavia, un numero crescente di riscontri provenienti dalla ricerca psicofisiologica suggerisce che la depressione sia caratterizzata da un pattern di disimpegno ambientale, espresso attraverso una ridotta responsività a stimoli salienti sia piacevoli sia spiacevoli (Bylsma, 2021; Bylsma et al., 2008). Tale attenuata reattività emozionale è coerente con il modello dell'insensibilità al contesto emozionale (*Emotion Context Insensitivity*, ECI), che verrà approfondito successivamente, e che descrive la depressione come un disturbo caratterizzato da una ridotta responsività agli stimoli emozionali, indipendentemente dalla loro valenza. In linea con tale modello, questa ridotta reattività può essere concettualizzata come un deficit nei Sistemi di Valenza sia Positiva

sia Negativa e può essere investigata attraverso diverse misure psicofisiologiche del sistema nervoso autonomo (SNA; Bylsma, 2021).

Tra queste, la conduttanza cutanea (*Skin Conductance*, SC), una misura della branca simpatica del SNA, che riflette l'attività dei neuroni colinergici simpatici a livello delle ghiandole sudoripare della pelle (Dell'Acqua et al., 2023). Nello specifico, negli individui con depressione è stata osservata una ridotta SC sia a riposo (*Skin Conductance Levels*, SCL; Mestanikova et al., 2016) sia in situazioni stressanti come il calcolo mentale (Kim et al., 2019). Inoltre, una ridotta SC è stata evidenziata anche in individui con depressione subclinica durante la visione passiva di stimoli spiacevoli (*Skin Conductance Response*, SCR; Benning & Ait Oumeziane, 2017). Tali risultati, assieme a quelli di una revisione sistematica di Sarchiapone e collaboratori (2018), che ha indagato la relazione tra la SC e il rischio suicidario, suggeriscono che l'ipoattivazione della SC possa essere un fattore di vulnerabilità sia per l'insorgenza della depressione che per il rischio suicidario.

La reattività agli stimoli spiacevoli e di perdita è stata indagata anche attraverso il riflesso di *startle* (*startle reflex*), una contrazione involontaria che interessa diversi distretti muscolari e che si manifesta in risposta a stimoli intensi e improvvisi, solitamente acustici, sia nell'uomo che nelle specie animali (Lang et al., 1990). Tale riflesso può essere misurato attraverso la registrazione dell'attività elettromiografica a livello del muscolo orbicolare dell'occhio (*startle blink*) e risulta modulato dallo stato emozionale dell'individuo al momento della presentazione dello stimolo, riflettendo l'attivazione dei sistemi motivazionali appetitivo e difensivo (Bradley et al., 1999). Nell'uomo è stato, infatti, osservato un potenziamento del riflesso di *startle* (maggiore ampiezza dello *startle blink*) in risposta a stimoli acustici intensi ed improvvisi durante la visione di stimoli visivi spiacevoli e un'inibizione del riflesso di *startle* (ridotta ampiezza dello *startle blink*) durante la visione di stimoli visivi piacevoli. Diversamente da quanto precedentemente descritto, sia negli individui con depressione clinica (Allen et al., 1999), sia in quelli con depressione subclinica (Messerotti Benvenuti et al., 2020; Mneimne et al., 2008) è stato evidenziato un ridotto potenziamento del riflesso di *startle* in contesti spiacevoli. Tale riduzione del potenziamento del riflesso di *startle* è proporzionale alla gravità della sintomatologia depressiva: a un numero maggiore di episodi depressivi e a sintomi più severi corrisponde una risposta di allarme progressivamente più attenuata (Forbes et al., 2005; Kaviani et al., 2004).

Sistemi di Valenza Positiva (PVS). Alcuni dei sintomi centrali della depressione, tra cui l'anedonia, la ridotta sensibilità alla ricompensa e la diminuita modulazione del sistema motivazionale appetitivo, sono direttamente riconducibili al dominio dei Sistemi di Valenza Positiva (APA, 2013; Rottenberg et al., 2005). Questo dominio comprende i processi implicati nella risposta

a stimoli motivazionali positivi, nell'apprendimento associato a ricompense e nell'anticipazione di vantaggi futuri in base al contesto e all'esperienza pregressa (Dell'Acqua et al., 2023; NIMH, 2023). Numerosi riscontri hanno documentato una ridotta attivazione di questi sistemi sia nella depressione sia in individui ad alto rischio, sottolineando l'importanza di identificare precocemente marker di vulnerabilità riconducibili a questo dominio (Allen et al., 1999; Dillon et al., 2014; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023). Come precedentemente osservato, lo studio della reattività emotionale attraverso il riflesso di *startle* ha evidenziato una ridotta modulazione del sistema motivazionale difensivo in contesti spiacevoli. Allo stesso modo, è stata registrata una ridotta attivazione anche del sistema motivazionale appetitivo, come evidenziato dalla ridotta attenuazione del riflesso di *startle* durante la visione di stimoli piacevoli in individui con depressione sia clinica sia subclinica, rispetto ai controlli sani (Boecker e Pauli, 2019; Dichter e Tomarken, 2008; Mneimne e altri, 2008). I risultati di questi studi suggeriscono che sia il ridotto potenziamento del riflesso di *startle* di fronte a stimoli spiacevoli, sia la sua attenuazione meno marcata in presenza di stimoli piacevoli, possano costituire potenziali indicatori di vulnerabilità alla depressione. Inoltre, in modo analogo a quanto riscontrato per gli stimoli spiacevoli, anche l'esposizione a stimoli piacevoli è associata a una riduzione della conduttanza cutanea negli individui con depressione subclinica (Benning & Oumeziane, 2017; De Zorzi et al., 2021). Questa riduzione dell'SC, osservabile in risposta sia a stimoli piacevoli che spiacevoli, suggerisce una generale attenuazione dell'attivazione simpatica dell'SNA in contesti emozionali. Tale pattern, presente sia in soggetti clinici che in individui a rischio, può rappresentare un potenziale marcatore di vulnerabilità alla depressione.

Nei soggetti con depressione subclinica è stato, infine, riscontrato uno squilibrio nella modulazione simpato-vagale dell'attività cardiaca, valutato tramite la variabilità della frequenza cardiaca (*heart rate variability*, HRV), ovvero la variazione degli intervalli tra battiti consecutivi (Dell'Acqua et al., 2023). In particolare, durante l'immaginazione guidata di scenari piacevoli, i soggetti con depressione subclinica hanno mostrato una riduzione dell'HRV significativamente inferiore rispetto ai controlli, mentre tale differenza non è emersa durante l'immaginazione di scenari neutri o spiacevoli (Messerotti Benvenuti et al., 2015). Questo dato suggerisce una compromissione selettiva nella regolazione neurovegetativa in risposta a stimoli emotivamente piacevoli.

Sistemi Cognitivi. Considerata l'elevata diffusione dei deficit cognitivi tra le persone con depressione e la persistenza di tali sintomi anche in seguito alla remissione del disturbo, risulta necessario indagare non solo i possibili fattori di rischio, ma anche i meccanismi che sottendono le compromissioni cognitive (Rock et al., 2014; Semkovska et al., 2019). In questo contesto, il dominio dei Sistemi Cognitivi del modello RDoC si articola in sei costrutti chiave: l'attenzione, la percezione,

la memoria dichiarativa, il linguaggio, il controllo cognitivo e la memoria di lavoro (Cuthbert & Insel, 2013).

A livello comportamentale e fisiologico, nella depressione, i sintomi cognitivi interagiscono con i Sistemi di Valenza Positiva e Negativa, contribuendo alla compromissione dei processi di elaborazione degli stimoli emozionali (Dell'Acqua et al., 2023). Tra i meccanismi maggiormente compromessi figurano il controllo inibitorio, la flessibilità cognitiva e i deficit nella memoria di lavoro, che limitano la regolazione degli stati emotivi e favoriscono la ruminazione in risposta a stati affettivi negativi (Kaser et al., 2017; Liu et al., 2021; Zheng et al., 2024). A ciò si associa una ridotta sensibilità alla ricompensa, che ostacola l'utilizzare stimoli piacevoli e gratificanti nella modulazione dell'umore negativo (Gotlib & Joormann, 2010). Nel complesso, la depressione si associa quindi a difficoltà nel disimpegno dal materiale emotivamente negativo, a una maggiore elaborazione degli stimoli spiacevoli e a un controllo cognitivo inefficace su tali contenuti (Gotlib & Joormann, 2010). Oltre a rappresentare uno dei deficit cognitivi più frequentemente osservati nel disturbo, il controllo cognitivo emerge anche come un potenziale fattore di vulnerabilità per la depressione (Christensen et al., 2006; Dell'Acqua et al., 2023). Diversi studi hanno infatti rilevato una componente ereditaria da moderata ad elevata per tali difficoltà in soggetti con una storia familiare di depressione. Inoltre, la compromissione del controllo cognitivo tende a persistere anche nei pazienti in remissione (Christensen et al., 2006; Friedman et al., 2008; Snyder, 2013), configurandosi come una caratteristica stabile del disturbo e un possibile fattore predisponente sia per l'esordio di un primo episodio depressivo sia per il rischio di future ricadute (Sarapas et al., 2012).

Alla luce di questi riscontri, il deficit di controllo cognitivo è stato proposto come possibile endofenotipo comportamentale della depressione (Webb et al., 2016) e ulteriormente approfondito attraverso l'analisi degli ERP e in particolare della componente P300. Negli studi condotti su soggetti con depressione subclinica, l'ampiezza di tale componente è risultata aumentata durante la visione passiva di volti spiacevoli rispetto a volti piacevoli, un pattern non osservato, invece, nei controlli sani (Bistricky et al., 2014; Kropfingher & Simons, 2009). Considerato che la P300 riflette i processi di elaborazione degli stimoli e di allocazione delle risorse attentive (Gray et al., 2004), tali risultati indicano una maggiore elaborazione degli stimoli sociali negativi nei soggetti con sintomatologia subclinica, in linea con i comportamenti di ritiro sociale osservati sia nella depressione clinica che subclinica.

Infine, sono stati identificati diversi tratti autoriferiti e stili comportamentali in grado di aumentare il rischio di insorgenza della depressione, tra cui la ruminazione e il nevroticismo. La ruminazione si riferisce alla tendenza a concentrarsi in modo perseverante e ripetitivo su esperienze negative personali, sul proprio stato d'umore o sul contesto circostante, mentre il nevroticismo è

definito come la propensione a sperimentare frequentemente emozioni negative intense (Kring & Johnson, 2023; Nolen-Hoeksema, 1991). Entrambi i fattori si configurano come potenziali indici di vulnerabilità alla depressione (Just & Alloy, 1997; McNiel & Fleeson, 2006; Nolen-Hoeksema, 1991). La ruminazione, infatti, oltre ad associarsi ad una maggiore durata e gravità della sintomatologia depressiva, si è dimostrata un buon predittore dell'insorgenza del disturbo depressivo in persone prive di sintomatologia (Just & Alloy, 1997; Nolen-Hoeksema, 1987; 1991; Nolen-Hoeksema et al., 1993). Il nevroticismo, invece, sembrerebbe aumentare il rischio di insorgenza della depressione fungendo da mediatore tra il polimorfismo nel gene del trasportatore della serotonina (5HTT-LPR) e la probabilità di sviluppare la patologia depressiva (Munafò et al., 2006).

Sistemi relativi ai Processi Sociali. Diversi studi hanno evidenziato un'associazione tra le compromissioni che interessano il funzionamento sociale e la sintomatologia depressiva (Gotlib e Hammen, 1992). Gli individui con depressione tendono, infatti, a mostrare bias nella percezione di sé e degli altri, nonché reti sociali ridotte e percepite come meno supportive (Beck, 2008; Keltner & Kring, 1998). Studi recenti indicano che sia pazienti con depressione clinica sia donne con sintomi depressivi subclinici, come la ruminazione, presentano un bias negativo nell'interpretazione di espressioni facciali ambigue (Suslow et al., 2019). In particolare, tali stimoli vengono valutati in modo più negativo rispetto ai controlli sani (Suslow et al., 2019). I risultati di questi studi evidenziando l'implicazione degli schemi negativi nella percezione di stimoli sociali neutri, con un impatto significativo sulle interazioni sociali. Conseguentemente, le persone con sintomi depressivi riferiscono spesso un peggioramento generale della qualità della vita (Zhou et al., 2023).

Tali aspetti rendono particolarmente rilevante lo studio dei Sistemi Sociali dell'RDoC, che includono i costrutti dell'affiliazione e attaccamento, della comunicazione sociale, della percezione e comprensione di sé e della percezione e comprensione degli altri (NIMH, 2023).

L'esclusione sociale, e in particolare l'elevata sensibilità al rifiuto, è stata identificata come un potenziale fattore di vulnerabilità alla depressione (Slavich et al., 2009). In uno studio di Slavich e collaboratori (2009), è infatti emerso che individui esposti a episodi di *Targeted Rejection* (TR), ovvero forme di esclusione sociale intenzionale e diretta, sviluppavano un disturbo depressivo maggiore con una probabilità tripla rispetto a coloro che avevano vissuto eventi stressanti di altra natura. Similmente, un recente studio condotto da Niu e collaboratori (2022) ha rilevato un'associazione significativa tra l'esclusione sociale e la presenza di sintomi depressivi in un campione di studenti universitari. Tale associazione risultava mediata da una relazione bidirezionale tra l'esclusione sociale, l'elevata sensibilità al rifiuto e una bassa autoefficacia sociale (Niu et al., 2022). I risultati ottenuti sono inoltre coerenti con il modello cognitivo di Beck e suggeriscono che

tali caratteristiche non solo rappresentano potenziali fattori di vulnerabilità, ma contribuiscono anche a esacerbare la sintomatologia depressiva, mediante il rafforzamento di schemi negativi riguardanti sé (es. bassa autoefficacia) e gli altri (es. sensibilità al rifiuto).

Infine, i deficit che interessano i processi sociali, come l'elevata sensibilità al rifiuto risultano strettamente interconnessi con l'ipoattivazione dei Sistemi di Valenza Positiva. In particolare, è stata osservata una ridotta sensibilità sia alla ricompensa che all'accettazione sociale, spesso manifestata attraverso una diminuzione del RewP (*Reward Positivity*), un ERP che riflette la reattività cerebrale agli stimoli gratificanti (Distefano et al., 2018; Kujawa & Burkhouse, 2017). Tale attenuazione del RewP è stata riscontrata non solo in pazienti con disturbo depressivo maggiore, ma anche in individui con una storia familiare di depressione, suggerendo che possa rappresentare un potenziale marker di vulnerabilità per il disturbo (Distefano et al., 2018; Freeman et al., 2022; Kujawa & Burkhouse, 2017). Recenti riscontri suggeriscono, inoltre, che la mancanza di motivazione all'affiliazione e la tendenza all'evitamento sociale possano essere utili nella diagnosi differenziale tra i deficit del funzionamento sociale del disturbo depressivo maggiore e la presenza di un disturbo d'ansia sociale (Rum et al., 2024).

Sistemi di Arousal e Regolazione. Nella depressione, i sintomi somatici e le relative compromissioni ricoprono un ruolo significativo sia come possibili fattori di rischio che come fattori esacerbanti (Vaccarino et al., 2008a, b). Inoltre, questi sintomi si associano ad una sintomatologia più severa e a un più elevato disagio soggettivo riferito, oltre che a una maggiore durata degli episodi depressivi (Vaccarino et al., 2008a, b). All'interno del modello RDoC, i Sistemi di *Arousal* e *Regolazione* offrono una cornice utile per comprendere molti dei sintomi somatici e neurovegetativi tipici della depressione (Dell'Acqua et al., 2023). Questo dominio comprende tre costrutti principali: *l'arousal*, quindi l'attivazione generale dell'organismo in risposta a stimolazione interna (enterocettiva) o esterna (esterocettiva), i ritmi circadiani, ovvero cicli biologici della durata di circa 24 ore, che regolano i processi fisiologici e comportamentali e i comportamenti di sonno e veglia.

Nello specifico, *l'arousal*, assieme alla valenza affettiva, costituisce una delle due principali dimensioni lungo cui si articolano le risposte emozionali. Esso riflette il grado di attivazione fisiologica e comportamentale dell'organismo in risposta a stimoli ambientali rilevanti, e coinvolge diversi sistemi neurobiologici deputati alla regolazione dello stress e dell'omeostasi (Lang, 1984; 1994; 1997b; Miller & Zimbardo, 1966). Tra questi l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*Hypothalamus Pituitary Adrenal Axis*, HPA) rappresenta il principale sistema neuroendocrino coinvolto nella modulazione della risposta dell'organismo agli stimoli stressanti e nella sintomatologia depressiva (Nestler et al., 2002; Pariante & Lightman, 2008). In condizioni di salute, l'attivazione dell'asse HPA

in risposta a uno stimolo stressante inizia con la secrezione, da parte dell'ipotalamo, del fattore di rilascio della corticotropina (CRH), che stimola a sua volta l'ipofisi anteriore a secernere l'ormone adrenocorticotropo (ACTH). Quest'ultimo promuove la produzione di cortisolo, da parte della corteccia surrenale. Il cortisolo, considerato il principale ormone dello stress, esercita un effetto regolatorio sull'asse stesso attraverso un meccanismo di *feedback* negativo, inibendo il rilascio di CRH e ACTH e contribuendo al ripristino dell'equilibrio fisiologico (Nestler et al., 2002; Pariante & Lightman, 2008; Figura 1.5).

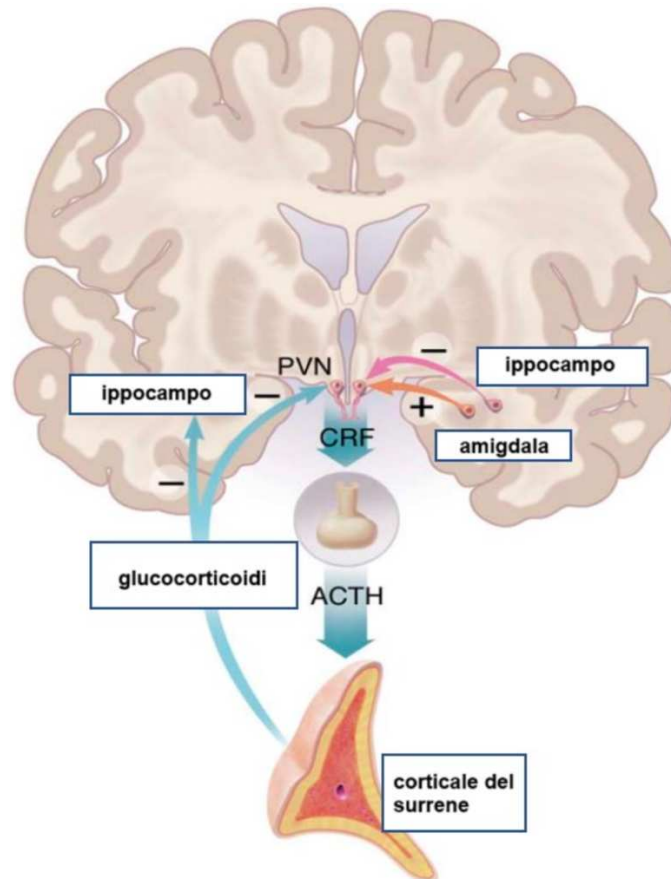


Figura 1.5 Rappresentazione schematica dell'asse HPA e del meccanismo a *feedback* negativo deputato all'autoregolazione dei livelli di cortisolo. A concentrazioni elevate, il cortisolo può esercitare effetti neurotossici sull'ippocampo, compromettendo i meccanismi autoinibitori dell'asse HPA, favorendo un'iperattivazione cronica dell'asse stesso e contribuendo, così, al mantenimento di livelli cronicamente elevati di cortisolo, come frequentemente osservato nei pazienti con depressione. (Adattata da Nestler et al., 2002).

Tuttavia, nella depressione il funzionamento di questo sistema risulta spesso compromesso, motivo per cui è stato proposto come possibile endofenotipo del disturbo (Goldstein & Klein, 2014; Gottesmann & Gould, 2003). In particolare, la compromissione del meccanismo di *feedback* negativo dell'HPA può determinare un'iperattivazione dell'asse, con un aumento del rilascio di CRH, ACTH e cortisolo, che è in linea con gli elevati livelli di cortisolo a riposo osservati frequentemente nei soggetti con depressione (Lu et al., 2016). Inoltre, in condizioni di stress intenso e prolungato, l'eccesso di cortisolo danneggia le strutture cerebrali coinvolte nella regolazione dello stress e in

particolare l'ippocampo, che gioca un ruolo chiave nel ripristino dell'omeostasi (Pariante & Lightman, 2008). Nella depressione sono state, infatti, osservate ipertrofia di ipofisi e surrene (che riflettono il rilascio aumentato di ACTH e cortisolo) e atrofia dell'ippocampo (a causa degli effetti neurotossici del cortisolo; Pariante & Lightman, 2008).

Oltre ad un incremento dei livelli di cortisolo registrati a riposo, negli individui affetti da depressione è stato osservato anche un incremento del picco fisiologico di cortisolo, che si registra nei primi 30-45 minuti dopo il risveglio (Cortisol Awakening Response, CAR; Bhagwagar et al., 2005; Michael et al., 2000; Ulrike et al., 2013; Vreeburg et al., 2009). Questo aumento della risposta del cortisolo al risveglio è stato osservato anche in soggetti con familiarità per la depressione e in individui inizialmente sani che hanno sviluppato un disturbo depressivo maggiore a un anno di *follow-up*, suggerendo che non si tratti di una manifestazione sintomatologica del disturbo, ma più probabilmente di un fattore di vulnerabilità, al pari dell'iperattivazione dell'asse HPA (Adam et al., 2010; Goodyer et al., 2000; Nederhof et al., 2015; Vreeburg et al., 2010; Vrshek-Schallhorn et al., 2013; Young et al., 2006).

Affianco ai meccanismi implicati nella risposta allo stress, un ulteriore fattore di vulnerabilità alla depressione è rappresentato dalla presenza di disturbi del sonno, del ritmo sonno-veglia e dell'architettura del sonno (Boyce & Barriball, 2010; Byrne et al., 2014; Ford & Cooper-Patrick, 2001; Schuch et al., 2018). In particolare, un sonno REM (*Rapid Eye Movement*) frammentato (caratterizzato da una ridotta latenza REM, un prolungamento del primo REM, un aumento del sonno REM totale o un aumento della sua densità), si è dimostrato predittivo dell'insorgenza della depressione in una popolazione di adolescenti ad alto rischio per il disturbo (Rao et al., 2009). Studi EEG hanno, inoltre, evidenziato che alterazioni della macroarchitettura del sonno sono associate a sintomi depressivi subclinici e risultano più frequenti sia nei soggetti con depressione clinica sia in quelli con familiarità per il disturbo rispetto ai controlli (Bat-Pitault et al., 2013; Lopez et al., 2010; Pesonen et al., 2019).

Sistemi Sensorimotori. L'ultimo dominio del modello RDoC si focalizza sui Sistemi Sensorimotori e comprende quattro costrutti: gli atti motori (processi di pianificazione, esecuzione, monitoraggio, inibizione e conclusione del movimento), l'agentività (il senso di "appartenenza corporea" e la consapevolezza di stare compiendo un movimento), le risposte abituali (l'insieme delle associazioni stimolo-risposta che vengono apprese tramite processi di rinforzo positivo o negativo) e i pattern motori innati (schemi motori elicitati da stimoli interni o esterni, già presenti alla nascita, come ad esempio il riflesso di *startle*; Buodo, 2023; NIMH, 2023). Questi sistemi sono implicati nel controllo e nell'esecuzione dell'attività motoria e sono stati aggiunti dal NIMH alla matrice RDoC

nel 2019, al fine di promuovere una migliore comprensione delle disfunzioni dei sistemi motori nei disturbi mentali (NIMH, 2019). Le compromissioni a livello psicomotorio sono frequenti nei pazienti con depressione e sono associate a una minore risposta al trattamento, a un decorso peggiore della malattia, a maggiore sedentarietà e a una qualità di vita compromessa (Damme et al., 2022; Gorwood et al., 2014; De Moor et al., 2006; Sobin & Sackeim, 1997; Unal & Canbeyli, 2019). Sebbene il ruolo di questi sintomi nella vulnerabilità alla depressione sia stato poco esplorato, alcune ricerche suggeriscono che uno stile di vita sedentario aumenti il rischio di sviluppare disturbi depressivi (Mammen & Faulkner, 2013; Schuch et al., 2017; Zhai et al., 2015). Ad esempio, una revisione sistematica di Mammen e Faulkner (2013) ha preso in considerazione 30 studi che misuravano il livello di attività fisica in individui senza depressione clinica sia durante una prima valutazione sia ad un successivo *follow-up*. In 25 di questi studi, una ridotta attività fisica ha predetto l'insorgenza di sintomi depressivi. Inoltre, uno studio (Damme et al., 2022) su adolescenti con o senza familiarità per la depressione ha osservato un maggiore grado di sintomi psicomotori (agitazione psicomotoria, scoordinazione motoria e ritardo nelle tappe motorie dello sviluppo) nei soggetti ad alto rischio di depressione. Tali sintomi potrebbero quindi costituire un fattore di vulnerabilità predittivo per la depressione, come evidenziato dal loro legame con l'insorgenza di sintomi depressivi al *follow-up* di un anno (Damme et al., 2022). Al contrario, è stato osservato che un incremento dell'attività fisica può ridurre la sintomatologia depressiva (Schuch et al., 2016). Tuttavia, la maggior parte di questi studi ha utilizzato misure soggettive, come questionari autovalutativi, per misurare l'attività fisica. Sono pochi invece gli studi che abbiano adottato metodi più oggettivi, come l'actigrafia, una tecnica non invasiva che registra quantitativamente i movimenti corporei nel tempo. Tra questi, uno studio di Mendlowicz e collaboratori (1999) ha osservato che il livello di attività diurna misurato tramite actigrafia aveva predetto l'insorgenza di sintomi depressivi. Nel complesso, questi studi supportano l'ipotesi di un coinvolgimento dei sintomi sensorimotori nella vulnerabilità alla depressione; tuttavia, sono necessari ulteriori studi basati su misurazioni quantitative per confermare questi risultati preliminari.

CAPITOLO 2

I POTENZIALI EVENTO-RELATI NELLO STUDIO DELLE EMOZIONI

2.1 Modelli dimensionali delle emozioni

Le emozioni costituiscono un fenomeno di grande importanza, poiché gli stimoli emotigeni vengono rilevati più rapidamente e tendono a catturare e mantenere l'attenzione in misura maggiore e per periodi di tempo più lunghi rispetto agli stimoli neutri (es. Lang et al., 1997a; Öhman et al., 2001; Schupp et al., 2007). Allo stesso tempo, però, le emozioni risultano essere un costrutto complesso e difficile da definire e classificare (Bear et al., 2015; Palomba, 2010; Smith & Lazarus, 1990). Alcuni autori come Cartesio, Watson (1924) ed Ekman (1971), hanno concepito le emozioni come categorie discrete, cioè stati emozionali distinti e universali, individuando una lista di emozioni primarie (o di base), che variava a seconda del modello teorico adottato (Bradley & Lang, 2007). Altri studiosi, nel tentativo di definire la natura delle emozioni hanno privilegiato aspetti diversi, tra cui il ruolo delle modificazioni fisiologiche, come quelle ormonali o legate al sistema nervoso centrale e autonomo, concependo l'emozione come il risultato della percezione consapevole di tali cambiamenti (James, 1884; Lange, 1885). Altri ancora, hanno evidenziato l'importanza dell'esperienza soggettiva e della valutazione cognitiva (*appraisal*), sostenendo che l'emozione derivasse dal modo in cui l'individuo interpreta e attribuisce significato a questi stati fisiologici (Lazarus, 1984; Schachter & Singer, 1962).

Due aspetti sui quali la maggior parte dei ricercatori concorda sono: l'esistenza di una relazione tra gli stati emozionali e le modificazioni fisiologiche (Bradley & Lang, 2007) e la distinzione delle emozioni in piacevoli e spiacevoli (es. Cacioppo & Berntson, 1994; Lang et al., 1990). Le emozioni sarebbero, quindi, una reazione universale e funzionale ad uno stimolo interno o esterno, rievocato, anticipato o immaginato (Ekman, 1992; Scherer, 2005) e comprenderebbero aspetti soggettivi o cognitivi, fisiologici e comportamentali, al fine di promuovere una risposta adattiva all'ambiente (Keltner & Shiota, 2003). Questi diversi aspetti dell'emozione sono integrati nel modello dimensionale di Lang e collaboratori (1984, 1994), che descrive le emozioni non più come categorie discrete, bensì secondo dimensioni latenti. Questo modello propone una visione tri-sistemica, in cui le emozioni sono considerate disposizioni a rispondere a stimoli o situazioni ambientali (non necessariamente riconoscibili o fisicamente presenti), attraverso l'interazione di tre sistemi:

- Il **sistema soggettivo**. Questa dimensione rappresenta il percepito soggettivo ed esperienziale cosciente di ogni individuo in risposta ad uno stimolo emozionale. Oltre agli aspetti legati allo stato interiore, racchiude elementi cognitivi come l'interpretazione dello stimolo e

l'attribuzione di significato (*appraisal*). Tali aspetti non sono direttamente osservabili, ma vengono riferiti verbalmente dall'individuo.

- Il **sistema comportamentale**. Include tutte le manifestazioni espressive e direttamente osservabili, legate all'attività del sistema motorio, in risposta ad uno stimolo emozionale. Tra queste rientrano le espressioni facciali e gestuali, le alterazioni del tono dei muscoli posturali, le risposte motorie di attacco e fuga, ma anche aspetti linguistici legati alle vocalizzazioni e agli indici paralinguistici, come il tono di voce o la rapidità dell'eloquio.
- Il **sistema fisiologico**. Questo sistema include, infine, tutti i cambiamenti fisiologici che si verificano durante una risposta emozionale, e coinvolge l'attività del sistema endocrino, immunitario e del sistema nervoso centrale e periferico. Le modificazioni qui descritte sono rilevanti in quanto sostengono e modulano la risposta emozionale dell'organismo.

I tre sistemi, sebbene parzialmente indipendenti, risultano strettamente interconnessi e cooperano per generare una risposta emozionale integrata e funzionale all'adattamento alla situazione contestuale. Tale risposta emozionale può essere descritta lungo due dimensioni: la **valenza**, ovvero la direzione motivazionale elicitata dallo stimolo emozionale, e **l'arousal**, cioè l'intensità dell'attivazione fisiologica e delle energie mobilitate per sostenere la risposta (Lang, 1984; 1994; 1997b; Miller & Zimbardo, 1966). L'*arousal*, nello specifico, riflette l'attivazione interna, che può variare da uno stato di calma e rilassatezza ad uno di agitazione e attivazione. Questo si manifesta sia a livello periferico, con modificazioni del tono muscolare, della frequenza cardiaca e della conduttanza cutanea, sia a livello centrale e cognitivo (Bradley, 2000; Bradley et al., 2001; Davidson, 1992). La valenza riflette, invece, la piacevolezza o spiacevolezza dello stimolo e svolge un ruolo cardine nella modulazione dell'attivazione dei sistemi motivazionali appetitivo e difensivo (Bradley & Lang, 1994; Bradley et al., 2001). Secondo il modello di Lang, infatti, le risposte emozionali, siano esse esperienziali, fisiologiche o comportamentali, andrebbero interpretate come una disposizione all'azione e deriverebbero dall'attivazione di due sistemi motivazionali fondamentali per la sopravvivenza e l'adattamento all'ambiente (Lang et al., 1998):

- Il **sistema motivazionale difensivo**. Questo sistema disposizionale è attivato da stimoli e situazioni pericolose o minacciose per la sopravvivenza dell'individuo (come predatori, aggressioni o stimoli dolorifici) ed è responsabile dell'evitamento della minaccia reale o potenziale, nonché delle risposte di attacco e fuga (Bradley et al., 2001; Lang & Bradley, 2013). Questi comportamenti sono modulati dall'amigdala e dalle sue connessioni con strutture corticali, come la corteccia prefrontale e quella orbitofrontale, e sottocorticali, tra cui l'ipotalamo, il nucleo reticolare del ponte caudale, la sostanza grigia periacqueduttale e il corpo striato (Lang et al., 1998; Palomba, 2010).

- Il **sistema motivazionale appetitivo**. Questo sistema è attivato da stimoli e situazioni che favoriscono la sopravvivenza dell'individuo (come cibo, sesso, interazione sociale) e sostiene stati cognitivi legati all'interesse e al desiderio, promuovendo comportamenti di ricerca di gratificazioni (*reward seeking*). Nel sistema rientrano anche comportamenti di approccio a stimoli piacevoli e comportamenti pro-sociali, che favoriscono la formazione di legami affettivi (Isen, 1999; Lang & Bradley, 2013; Palomba, 2010). Il sistema appetitivo è sostenuto da strutture sottocorticali come l'area tegmentale ventrale e il nucleo accumbens (Berridge & Robinson, 1998) e da neuro-ormoni e neurotrasmettitori, tra cui l'ossitocina, che favorisce i comportamenti pro-sociali e di attaccamento (Bartels & Zeki, 2004) e la dopamina, coinvolta nella modulazione dei meccanismi di rinforzo e nella facilitazione della ricerca di gratificazioni (Bromberg-Martin et al., 2010).

I sistemi motivazionali appetitivo e difensivo, a seconda della valenza dello stimolo, possono attivarsi e inibirsi simultaneamente, funzionare in maniera indipendente l'uno dall'altro o modularsi reciprocamente. Queste diverse combinazioni determinano il grado di attivazione fisiologica dell'organismo e danno origine a un'ampia varietà di risposte, coerenti e funzionali al contesto (Cacioppo & Berntson, 1994; Miller, 1959; Figura 2.1).

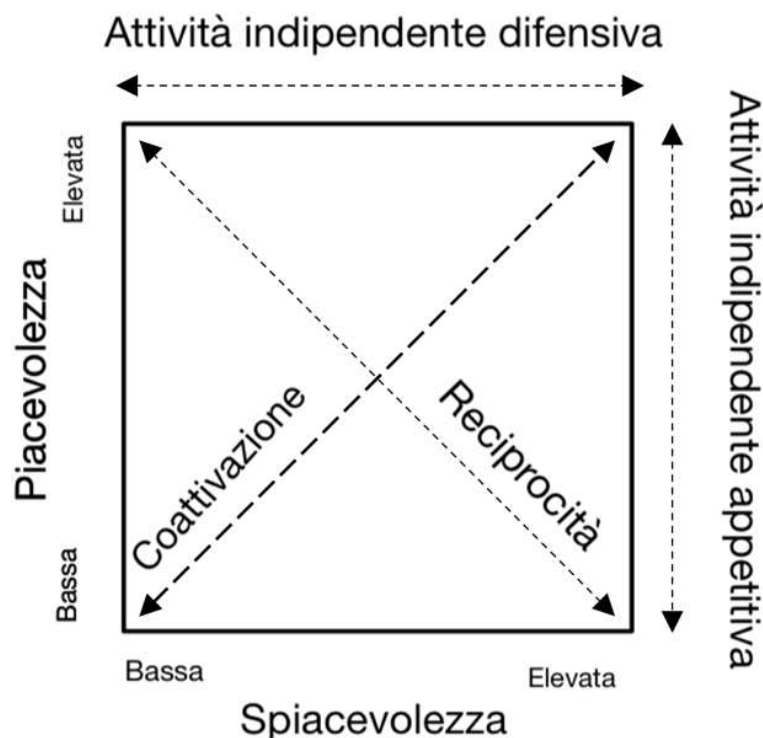


Figura 2.1 Rappresentazione grafica della relazione tra il sistema motivazionale appetitivo e difensivo (Adattata da Cacioppo & Berntson, 1994).

Esistono diversi metodi per indurre stati emozionali in un contesto sperimentale controllato, con l'obiettivo di studiarne sia gli aspetti soggettivi sia i correlati fisiologici. I principali compiti utilizzati in psicologia e nelle neuroscienze comprendono la simulazione mentale (immaginazione),

l'anticipazione e la percezione di stimoli o situazioni emotivamente significative. Inoltre, si possono utilizzare procedure attive o di induzione di stress, finalizzate a suscitare specifici stati emozionali (Lacey, 1958). In particolare, i compiti basati sulla percezione di stimoli emotigeni prevedono l'utilizzo di *database* standardizzati, studiati per attivare i sistemi motivazionali e suscitare risposte emozionali mirate. Tali compiti possono interessare diverse modalità sensoriali, dall'elaborazione visiva (immagini o filmati) a quella uditiva e semantica (suoni o parole; Branco et al., 2023).

L'*International Affective Pictures System* (IAPS), sviluppato da Lang e collaboratori nel 1997, sulla base del modello dimensionale delle emozioni (Lang et al., 1997b) è uno dei *database* più diffusi e validati. Questo strumento è composto da 1182 immagini statiche a colori, ed è stato tradotto e validato in molti paesi, dimostrandosi affidabile anche in seguito a recenti revisioni sistematiche (Branco et al., 2023). Le immagini rappresentano diverse categorie semantiche e possono essere categorizzate in base a due dimensioni principali: valenza affettiva e *arousal*. È stata, inoltre, proposta anche una terza dimensione, quella della "dominanza" o "controllo", che indica il grado di controllo percepito dal soggetto sull'ambiente e sul proprio stato affettivo (Lang et al., 1997b). Le tre dimensioni (valenza affettiva, *arousal*, dominanza) vengono valutate dai soggetti attraverso il *Self-Assessment Manikin* (SAM, Bradley & Lang, 1994), un sistema di valutazione affettiva visuoanalogico e cross-culturale sviluppato da Lang e collaboratori (Figura 2.2).

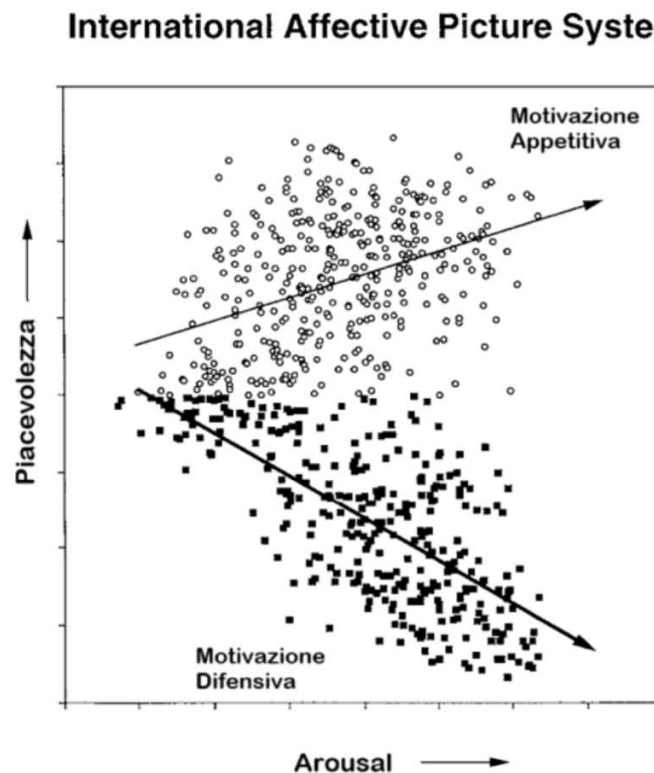


Figura 2.2 Rappresentazione grafica delle immagini provenienti dall'*International Affective Picture System*, distribuite in base ai punteggi medi di piacevolezza (asse delle ordinate) e di attivazione emozionale/*arousal* (asse delle ascisse). Ogni punto corrisponde a una specifica immagine. i punti chiusi indicano immagini spiacevoli, mentre quelli aperti immagini piacevoli. Le linee di regressione invece, riflettono l'attivazione dei sistemi motivazionali: quello dell'approccio appetitivo e quello della difesa. (Adattata da Bradley et al., 2001).

Grazie alla possibilità di controllare sistematicamente le caratteristiche affettive degli stimoli e di ottenere valutazioni soggettive standardizzate, il *database* IAPS e la scala visuoanalogica SAM sono stati utilizzati in numerosi studi psicofisiologici riguardanti l'elaborazione di stimoli emozionali e le manifestazioni emozionali ad essa associate.

2.2 I potenziali evento-relati nello studio dei processi di anticipazione ed elaborazione emozionale

I processi di anticipazione ed elaborazione emozionale

Il processo di elaborazione emozionale non consiste solamente nella risposta ad uno stimolo di natura emozionale, ma coinvolge una complessa integrazione di processi cognitivi ed emotivo-motivazionali, articolandosi in diverse fasi temporali (LeDoux, 2000; Palomba, 2010; Pessoa., 2008). Tipicamente, queste fasi si sviluppano da prima del verificarsi di un evento emozionale fino al momento in cui tale evento o stimolo non è più presente (Brudner et al., 2018; Panayiotou et al., 2021). In particolare, la letteratura ha individuato almeno quattro fasi principali: l'anticipazione dello stimolo emozionale, l'elaborazione e la reattività durante l'esposizione allo stimolo, il recupero una volta che lo stimolo non è più presente, e infine l'assuefazione in risposta a stimoli emozionali ripetuti (Panayiotou et al., 2021).

L'anticipazione emozionale è un processo spesso indotto da segnali (*cue*), che promuovono la formazione di un'aspettativa affettiva riguardo la valenza di stimoli ed eventi emotivamente salienti, che si potrebbero verificare successivamente (Bermphohl et al., 2006; Pastor et al., 2014). Questo processo modula lo stato di vigilanza e predispone l'organismo a rispondere in maniera flessibile e adattiva a stimoli e situazioni salienti (Chou et al., 2020; Buodo et al., 2012; Denny et al., 2014; Knutson & Greer., 2008; Novak & Foti, 2015; Van Boxtel & Böcker, 2004). L'elaborazione emozionale è, invece, un processo dinamico e complesso che include una rapida valutazione della salienza dello stimolo emotigeno, che guida il recupero delle informazioni emozionali, l'allocazione delle risorse attentive e la reattività allo stimolo con le annesse modificazioni fisiologiche (Dickey et al., 2021; Pourtois et al., 2013; Vuilleumier, 2005). Compromissioni del processo di elaborazione degli stimoli emotigeni e della flessibilità nella valutazione e nella risposta a questi stimoli sono implicate in patologie come depressione e ansia (Disner et al., 2011; McEwen et al., 2007; Panayiotou et al., 2021).

I processi di anticipazione ed elaborazione emozionale possono essere indagati tramite lo studio dei potenziali evento-relati che, fornendo una misura diretta dell'attività neurale e avendo un'ottima risoluzione temporale (Fabiani et al., 2007, Mini et al., 1996) permettono di distinguere le diverse fasi dei processi emozionali (dall'elaborazione del *cue*, all'anticipazione dello stato affettivo e

all'elaborazione dello stimolo emozionale). Nel contesto dei processi di elaborazione affettiva gli ERPs vengono spesso studiati mediante l'utilizzo di compiti sperimentali di aspettativa affettiva, come compiti S1-S2 (o *cueing* emozionale) in cui uno stimolo *cue* (S1) anticipa la valenza (piacevole, neutra, spiacevole) di uno stimolo emotigeno (S2) presentato successivamente (Brudner et al., 2018; Mercado et al., 2008). Un altro compito utilizzato nello studio dell'anticipazione e dell'elaborazione di stimoli emozionali è il *Monetary Incentive Delay* (MID), in cui vengono presentati indizi visivi (*cue*), che anticipano la possibilità di ottenere o perdere una ricompensa monetaria (Novak & Foti, 2015).

I potenziali evento-relati (ERPs)

I potenziali evento-relati (*Event-Related Potentials*, ERPs) sono variazioni dell'attività elettrica cerebrale che si verificano in stretta relazione temporale con eventi interni o esterni e vengono registrati mediante elettroencefalografia (EEG; Pennisi & Sarlo, 1998). Così come il segnale EEG da cui derivano, gli ERPs sono il risultato della sommazione temporale e spaziale dell'attività sincrona di popolazioni di neuroni, orientate in modo tale da generare potenziali rilevabili sullo scalpo (Fabiani et al., 2007; Pennisi & Sarlo, 1998). Nell'ambito delle neuroscienze affettive, gli ERPs rappresentano uno strumento sensibile, ad alta risoluzione temporale, per indagare la risposta neurale associata a processi psicologici ed emozionali, quali percezione, attenzione, memoria, linguaggio, elaborazione cognitiva ed emozionale degli stimoli, nonché i meccanismi di regolazione affettiva e le vulnerabilità neurocognitive ai disturbi dell'umore. Gli ERPs presentano quattro parametri principali che ne consentono la classificazione e denominazione (es., P300; Fabiani et al., 2007; Pennisi & Sarlo, 1998).

Polarità. Gli ERPs si presentano nel tracciato EEG come deflessioni positive o negative del segnale registrato in risposta allo stimolo presentato, rispetto all'isoelettrica. A seconda della polarità della deflessione del segnale registrato, gli ERPs vengono etichettati con una lettera P (potenziale Positivo) o N (potenziale Negativo), seguita da un numero che ne indica invece il tempo di insorgenza, quindi la latenza.

Latenza. Tra il momento della presentazione dello stimolo e la comparsa della deflessione degli ERPs intercorre un intervallo di tempo, calcolato in millisecondi (ms), che varia a seconda del tipo di ERP registrato, e che prende il nome di latenza.

Ampiezza. Diversi fattori come la tipologia dello stimolo, il livello di attenzione e lo stato affettivo del soggetto influenzano l'intensità dell'attività neurale registrata dagli ERPs e quindi la loro ampiezza. Quest'ultima viene calcolata come la differenza di voltaggio (in microvolt, μV) tra la linea isoelettrica e il picco dell'ERP registrato, oppure tra due picchi successivi.

Distribuzione. L'ampiezza degli ERPs può variare a seconda dell'area dello scalpo in cui viene registrata, riflettendo la distribuzione spaziale dell'attività neurale sottostante (Fabiani et al., 2007; Pennisi & Sarlo, 1998).

Gli ERPs hanno un'ampiezza molto ridotta (nell'ordine di pochi microvolt) rispetto all'EEG e risultano quindi mascherati dall'attività elettrica di fondo. Per questo motivo, è importante presentare gli stimoli più volte, così da poter registrare il segnale EEG continuo, rimuovere gli artefatti elettrici e suddividerlo in brevi segmenti temporali (epoche) centrati sugli eventi di interesse. Successivamente, calcolando la media dell'attività nelle varie epoche, si ottiene un segnale più pulito e affidabile (Pennisi & Sarlo, 1998; Figura 2.3).

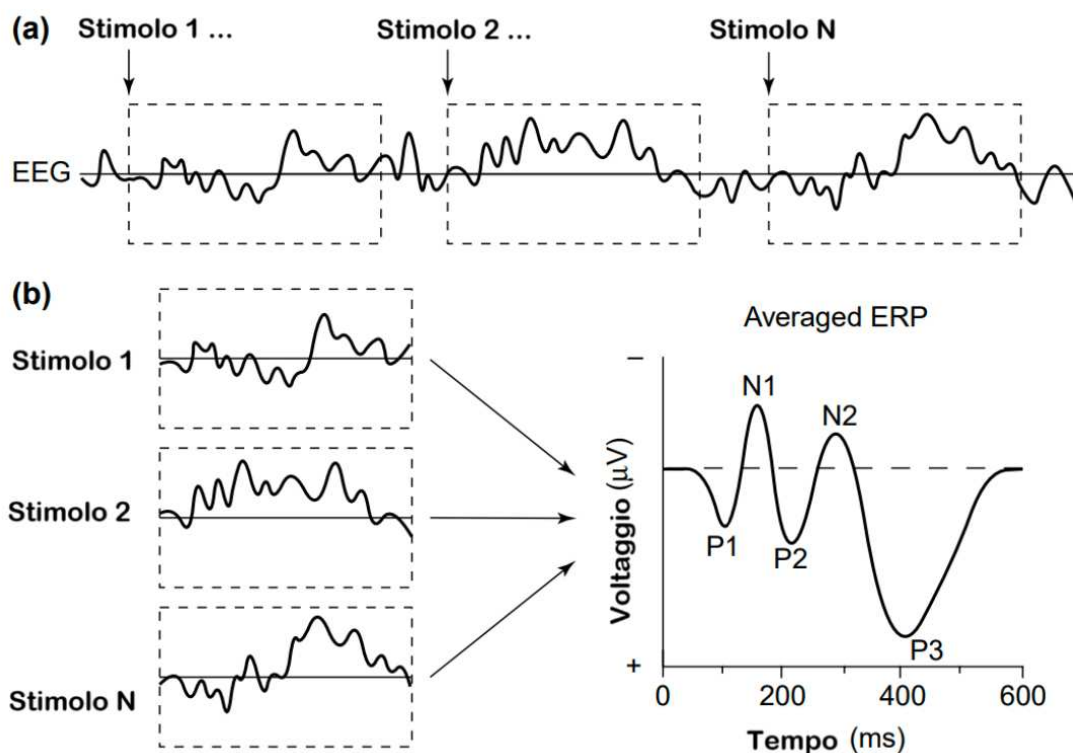


Figura 2.3 Estrazione dell'onda ERP dal segnale EEG continuo. (a) Durante la registrazione EEG, gli stimoli vengono presentati, ma la risposta neurale associata a ciascuno di essi non è distinguibile nel tracciato grezzo. (b) Per isolare l'attività ERP dal rumore di fondo dell'attività EEG, si suddivide il segnale in brevi segmenti temporali (epocaggio) attorno a ciascuno stimolo presentato. Questi vengono poi mediati per isolare la risposta cerebrale e ottenere la deflessione legata all'ERP. Il segnale risultante (*Averaged ERP*) evidenzia tipiche componenti ERP (P1, N1, P2, N2, P3), identificate in base alla loro polarità (positiva: P o negativa: N) e latenza temporale (in millisecondi) rispetto all'onset dello stimolo. (*Adattata da Luck et al., 2000*).

A fronte di un'ottima risoluzione temporale che consente di associare la risposta neurale a singoli eventi fisici o psicologici, gli ERPs presentano una bassa risoluzione spaziale. Questo perché l'attività elettrica viene registrata sullo scalpo, che rappresenta una resistenza alla trasmissione del segnale. Di conseguenza, la sorgente dell'attività registrata può solamente essere inferita, ma non individuata con precisione (Pennisi & Sarlo, 1998).

Gli ERPs possono essere categorizzati, oltre che in base ai quattro parametri precedentemente descritti (polarità, latenza, ampiezza e distribuzione), anche in componenti precoci, intermedie e tardive, a seconda del tempo di comparsa rispetto allo stimolo.

Componenti precoci o esogene. Le componenti precoci hanno una latenza media inferiore a 100 ms e riflettono la risposta neurale a stimolazioni esterne di natura visiva, acustica, olfattiva o somatosensoriale. Poiché rappresentano l'elaborazione delle caratteristiche fisiche dello stimolo, necessitano di un sistema sensoriale integro per poter essere identificate. La loro ampiezza e latenza, inoltre, variano a seconda della modalità sensoriale con cui lo stimolo viene presentato.

Componenti intermedie. Si tratta di ERPs che condividono alcune caratteristiche sia con le componenti precoci che con quelle tardive, per cui sono modulate dalla modalità sensoriale della presentazione dello stimolo. Tuttavia, non dipendono solo dalle caratteristiche fisiche dello stimolo, ma anche da processi percettivo-cognitivi. Queste componenti hanno una latenza media di 100-300 ms, e sono principalmente di natura uditiva, come la *Mismatch Negativity* (N200), che riflette la discrepanza tra lo stimolo acustico presentato e la traccia mnestica di uno stimolo precedente.

Componenti tardive o endogene. Emergono tra circa 250 e 1000 ms dopo la presentazione dello stimolo e sono associate a processi cognitivi di alto livello, quali attenzione, memoria di lavoro e processi affettivi. Queste componenti riflettono l'interazione tra il soggetto e lo stimolo stesso. (Fabiani et al., 2007; Pennisi & Sarlo, 1998).

Gli ERPs rappresentano una tecnica non invasiva, poco costosa e molto affidabile, che consente di misurare in modo diretto i processi percettivi, cognitivi e affettivi con un'ottima risoluzione temporale (Cohen, 2014; Fabiani et al., 2007). Per questo motivo risultano particolarmente utili per indagare processi cognitivi ed emozionali come l'anticipazione e l'elaborazione di stimoli emotigeni.

2.2.1 Cue-P300, Stimulus Preceding Negativity e anticipazione emozionale

Il processo di anticipazione emozionale può essere indagato attraverso lo studio di ERPs come la componente Cue-P300 e la *Stimulus Preceding Negativity* (SPN), che riflettono rispettivamente, l'allocazione delle risorse attentive verso un segnale di avvertimento (*cue*) e l'anticipazione affettiva (Damen & Brunia, 1987; Gray et al., 2004).

Cue-P300. La P300 è una componente ERP, che si manifesta come una deflessione positiva a livello centro-parietale, con una latenza compresa tra 300-600 ms dalla presentazione di uno stimolo (Polich & Margala, 1997; 2007; Squires et al., 1975). Questa componente viene elicitata da stimoli nuovi e infrequenti, o salienti e attesi in maniera attiva (Pennisi & Sarlo, 1998), e riflette l'allocazione delle risorse attentive e cognitive, necessarie per l'elaborazione dello stimolo e una riorganizzazione

degli schemi mnestici nel sistema di memoria del lavoro (Donchin, 1981; Gray et al., 2004; Hajcak & Foti, 2020; Pennisi & Sarlo, 1998; Pritchard, 1981).

Una specifica manifestazione di questa componente è la Cue-P300, che si presenta in contesti di anticipazione emotiva o motivazionale, emergendo circa 300-600 ms dopo la presentazione di un segnale (*cue*), e seguendo la Cue-N200, una componente negativa precoce, fronto-centrale, evocata circa 200-300 ms dopo lo stesso segnale (Glazer et al., 2018; Potts, 2011). La Cue-P300 sembrerebbe riflettere i processi di valutazione ed elaborazione del segnale (*cue*), che anticipano la valenza (piacevole, neutra, spiacevole) di stimoli salienti come immagini emotigene o stimoli di guadagno e perdita, presentati successivamente (Glazer et al., 2018; Novak & Foti, 2015).

L'ampiezza di questa componente aumenta significativamente durante l'anticipazione di stimoli di ricompensa-guadagno o di punizione-perdita rispetto a stimoli neutri, evidenziando un coinvolgimento marcato dei meccanismi attentivi e motivazionali nell'elaborazione di segnali predittivi di eventi emotivamente rilevanti (Glazer et al., 2018). Questo incremento dell'ampiezza della Cue-P300 in risposta a stimoli salienti dal punto di vista motivazionale rispetto a stimoli neutri emerge chiaramente in studi che utilizzano il MID *task*, dato che tale compito consente di monitorare la risposta neurale ai segnali anticipatori (*cue*) di *feedback* di guadagno o perdita (es. Novak & Foti, 2015; Pfabigan et al., 2014; White et al., 2021).

Un approccio multimodale che ha combinato EEG e fMRI durante un MID *task* modificato ha evidenziato come l'incremento dell'ampiezza della Cue-P300 durante l'anticipazione di guadagni e perdite sia associato a un'attivazione più intensa dello striato ventrale (come evidenziato dalla risposta BOLD, Blood Oxygen Level Dependent) e di altre aree coinvolte nel circuito della ricompensa (Pfabigan et al., 2014). Questi riscontri confermano il ruolo di questa componente nell'elaborazione motivazionale e affettiva dei segnali anticipatori di stimoli salienti (Pfabigan et al., 2014).

Inoltre, la relazione lineare tra l'ampiezza della Cue-P300 e l'entità del guadagno, osservata da Goldstein e collaboratori (2006), sottolinea come questa componente rifletta non solo l'elaborazione degli stimoli anticipatori, ma anche il grado di interesse e motivazione soggettivamente percepiti dai partecipanti (Goldstein et al., 2006; Figura 2.4).

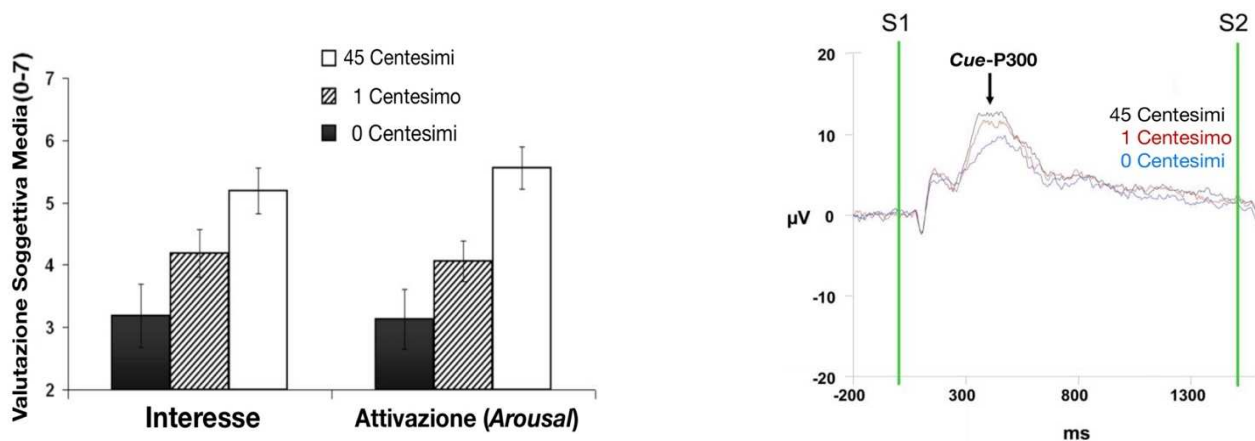


Figura 2.4 (A sinistra) Le valutazioni soggettive medie, per la scala dell'Interesse e per quella dell'Attivazione (*Arousal*), per le tre condizioni (0 centesimi, 1 centesimo, 45 centesimi). Le barre di errore rappresentano l'errore standard della media. (A destra) *Grand average* degli ERPs in corrispondenza dei *cue* per i tre livelli di ricompensa monetaria, registrati nel sito dell'elettrodo CZ. La finestra temporale in cui è stata registrata la Cue-P300 corrisponde a 250-450 ms dalla presentazione dello stimolo. (*Adattate da Goldstein et al., 2006*).

La componente Cue-P300 è stata altresì indagata mediante compiti di visione passiva di immagini a contenuto emozionale, che risultano particolarmente utili per indagare i processi di anticipazione ed elaborazione affettiva. Questi compiti consentono, infatti, di esaminare la risposta neurale sia anticipatoria sia emozionale a stimoli salienti, che riflettono situazioni complesse e realistiche della vita quotidiana. Ad esempio, uno studio di Lin e collaboratori (2015) ha indagato la Cue-P300 attraverso un compito di visione passiva di immagini a contenuto emozionale spiacevole o neutro tratte dal *database* IAPS, in un campione di giovani adulti. Nel compito, le immagini venivano precedute da un segnale (*cue*) che ne anticipava la valenza affettiva solamente in metà dei trial, mentre nei restanti non veniva fornito alcun segnale anticipatorio. I risultati hanno mostrato che, analogamente a quanto osservato negli studi sull'anticipazione di stimoli di guadagno e perdita, la Cue-P300 presentava un'ampiezza significativamente maggiore in risposta alle immagini spiacevoli quando queste erano anticipate dal *cue*, rispetto alla condizione senza anticipazione. Al contrario, tale incremento legato all'anticipazione non è stato riscontrato per le immagini neutre, confermando la sensibilità della componente Cue-P300 agli stimoli emotivamente salienti (Lin et al., 2015).

Stimulus Preceding Negativity (SPN). Un ERP frequentemente utilizzato per studiare i correlati neurali dell'anticipazione è la *Contingent Negative Variation* (CNV), un potenziale corticale lento, che si sviluppa tra un segnale di avvertimento (S1) e uno stimolo imperativo (S2) (Brunia & Van Boxtel, 2001; Van Boxtel e Böcker, 2004). La CNV si verifica circa 100 ms prima dello stimolo S2 ed è ritenuto anche un indice di preparazione motoria, dato che lo stimolo imperativo richiede spesso una risposta motoria (Stegagno, 2009).

Alcuni ricercatori ritengono che la CNV sia suddivisa in due componenti, una precoce che riflette l'orientamento dell'attenzione (*O-wave, Orienting wave*) e una tardiva (*E-wave, Expectancy wave*), che riflette la preparazione cognitiva e l'anticipazione dello stimolo S2, ma che non richiede

necessariamente una risposta motoria (es. Connor & Lang, 1969; Fabiani et al., 2007; Loveless & Sanford, 1974). La componente tardiva E-wave, conosciuta anche come *Stimulus Preceding Negativity* (SPN) o CNV non motoria, si sviluppa poco prima della presentazione dello stimolo imperativo ed è associata all'attività dell'insula, una struttura cerebrale implicata nell'elaborazione di stimoli affettivo-motivazionali (Buodo et al., 2012; Kotani et al., 2001;2003;2015; Mesulam & Mufson, 1985).

La modulazione dell'SPN è stata associata all'anticipazione emozionale e al funzionamento dei sistemi affettivo-motivazionali difensivo e appetitivo (Böcker et al., 2001; 2003; Brunia et al., 2011; Kotani et al., 2001). Incrementi dell'ampiezza dell'SPN sono stati registrati, infatti, sia durante l'anticipazione emozionale di ricompense e stimoli a valenza piacevole (come immagini erotiche), sia spiacevole (come mutilazioni, aggressioni, rumori intensi o leggere scosse elettriche), rispetto a stimoli neutri o all'assenza di ricompense (Böcker et al., 2001; Buodo et al., 2012; Howard et al., 1992; Kotani et al., 2001;2003; Regan e Howard, 1995; Stavropoulos & Carver, 2018).

Questi studi dimostrano che l'SPN sia più sensibile al livello di *arousal* che alla valenza degli stimoli (Buodo et al., 2012; Poli et al., 2007; Takeuchi et al., 2005). In particolare, l'analisi delle variazioni dell'ampiezza della componente SPN in un compito S1-S2 emozionale ha mostrato un marcato aumento dell'SPN in risposta a immagini con alto *arousal*, indipendentemente dalla loro valenza piacevole o spiacevole. Al contrario, le immagini con basso *arousal* non hanno prodotto una modulazione significativa dell'SPN rispetto alle immagini neutre, evidenziando come questa componente rifletta principalmente il grado di attivazione emotiva piuttosto che la natura piacevole o spiacevole dello stimolo (Poli et al., 2007; Figura 2.5).

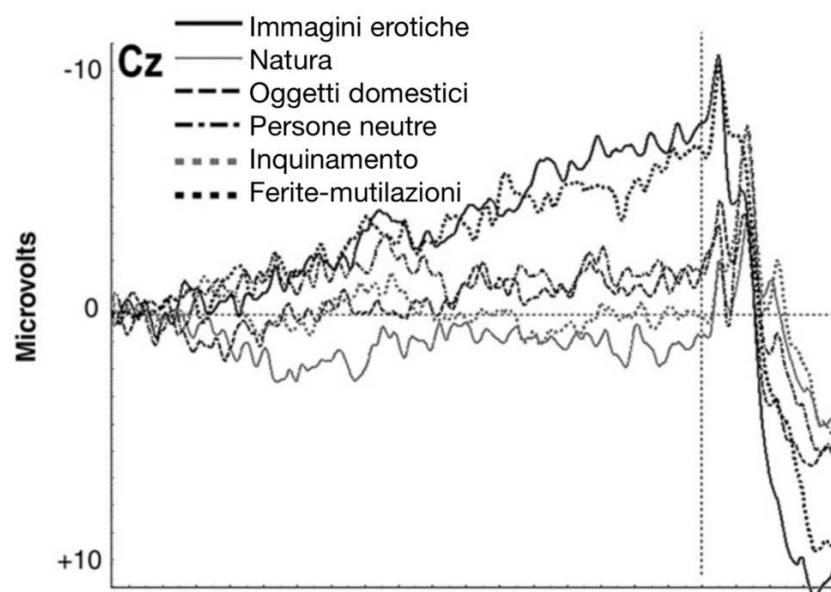


Figura 2.5 *Stimulus Preceding Negativity* (SPN) registrata nel sito dell'elettrodo Cz per immagini ad alto e basso *arousal*. Le categorie ad alto *arousal* come le immagini erotiche e le ferite presentano una maggiore negatività indipendentemente dalla loro valenza (Adattata da Poli et al., 2007).

2.2.2 Late Positive Potential ed elaborazione emozionale

Il Potenziale Positivo Tardivo (LPP, *Late Positive Potential*) è una componente ERP tardiva sostenuta, che si manifesta come una deflessione positiva a partire da circa 300-400 ms fino a circa 1000 ms dopo la presentazione di uno stimolo saliente. L'ampiezza dell'LPP è massima nei siti centro-parietali della linea mediana (Bradley & Lang, 2007; Glazer et al., 2018; Hajcak et al., 2009).

Sia l'LPP che la componente P300 riflettono risposte motivazionali a stimoli salienti e condividono la stessa distribuzione topografica, per cui alcuni autori hanno considerato le due componenti come manifestazioni di un unico processo neurofisiologico, con l'LPP che rappresenterebbe una prosecuzione più prolungata della risposta iniziale riflessa dalla P300 (Fields, 2023; Hajcak & Foti, 2020; MacNamara et al., 2022). Pur non essendo ancora del tutto note le aree cerebrali coinvolte nell'LPP, si ritiene che questa componente rifletta in parte l'attività dell'amigdala, fondamentale nell'elaborazione delle emozioni (Bradley et al., 2003).

Oltre a riflettere un'elaborazione prolungata, l'LPP è altresì implicato nei processi di attenzione sostenuta che si protraggono fino a 1000 ms dopo l'*offset* dello stimolo (Gross, 2014; Hajcak e Olvet, 2008; Hajcak et al., 2009; Proudfit et al., 2014;2015; Schupp et al., 2000; 2004a; b). Inoltre, questo ERP si distingue per un'elevata affidabilità test-retest e un'ottima coerenza interna, sia in risposta a stimoli emozionali sia neutri, qualità che ne hanno favorito l'ampio utilizzo negli studi sull'elaborazione e regolazione affettiva (McGhie et al., 2021). L'LPP risulta tuttavia particolarmente sensibile agli stimoli emozionali, come dimostrato dall'ampiezza significativamente maggiore che registra in risposta sia a stimoli piacevoli sia spiacevoli, rispetto a quelli neutri (Cuthbert et al., 2000; Weinberg & Hajcak, 2010; Figura 2.6).

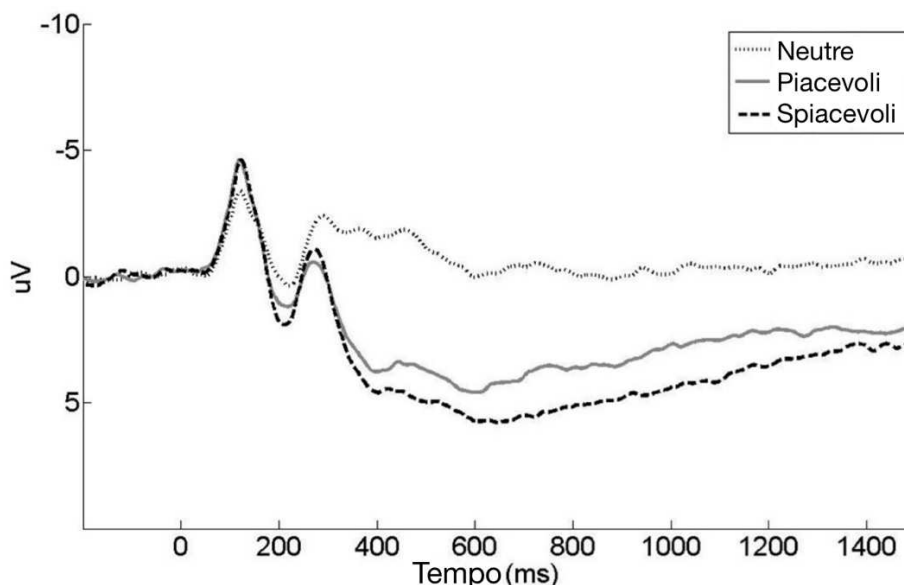


Figura 2.6 *Grand average* del potenziale positivo tardivo (LPP) in cinque siti centro-parietali (Pz, CPz, Cz, CP1 e CP2), durante la visione di immagini a contenuto piacevole, neutro e spiacevole. I valori negativi sono rappresentati verso l'alto sull'asse y (*Adattata da Weinberg & Hajcak, 2010*).

In linea con quanto precedentemente evidenziato, l'ampiezza dell'LPP risulta particolarmente sensibile al grado di attivazione (*arousal*) degli stimoli emotigeni, come scene erotiche, mutilazioni o aggressioni, indipendentemente dalla loro valenza affettiva (Cuthbert et al., 2000; Palomba et al., 1997; Schupp et al., 2004). Questa relazione tra il livello di *arousal* percepito e l'ampiezza dell'LPP è stata ulteriormente confermata da uno studio condotto mediante un compito di visione passiva di immagini a contenuto neutro e spiacevole (Hajcak et al., 2009). In tale studio, dopo una visione iniziale delle immagini (per 3000 ms), ai partecipanti veniva richiesto di focalizzarsi su aspetti attivanti o neutri nel caso delle immagini spiacevoli, mentre per le immagini neutre l'istruzione era sempre di concentrarsi su elementi neutri. I risultati hanno mostrato una maggiore ampiezza dell'LPP in risposta alle immagini spiacevoli rispetto a quelle neutre, e una riduzione dell'ampiezza dell'LPP quando l'attenzione dei partecipanti veniva diretta su aspetti neutri delle immagini spiacevoli, rispetto alla condizione in cui erano invitati a concentrarsi su elementi attivanti (Hajcak et al., 2009). Questi risultati supportano l'interpretazione del LPP come indice dell'attenzione motivata verso stimoli emotigeni ad alto *arousal*. Il maggiore livello di attivazione associato agli stimoli emozionali, rispetto a quelli neutri, ne facilita infatti l'elaborazione (Bradley & Lang, 2007; Hajcak et al., 2009; Figura 2.7).

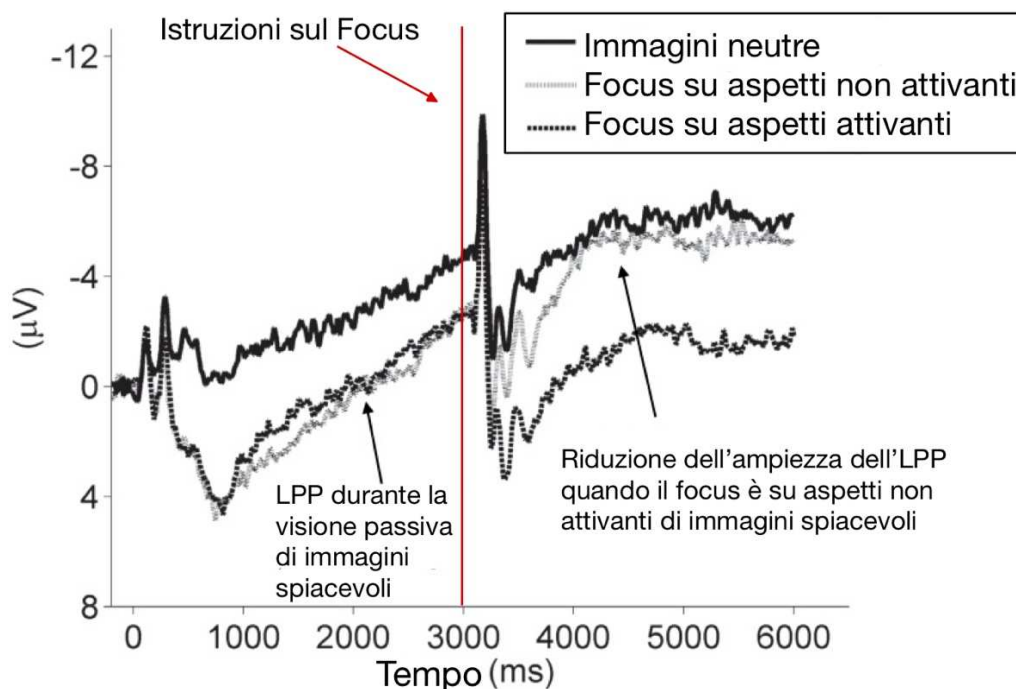


Figura 2.7 Grand average degli ERPs registrati nel sito Pz per le tre condizioni (immagini neutre, immagini spiacevoli con l'istruzione di focalizzarsi su aspetti non attivanti e immagini spiacevoli con l'istruzione di focalizzarsi su aspetti attivanti). Lo stimolo veniva presentato a 0 secondi con *offset* a 6000 ms. L'istruzione sugli aspetti su cui focalizzarsi viene fornita a 3000 ms. (Adattata da Hajcak et al., 2009).

Studi successivi hanno sottolineato che lo spostamento dell'attenzione verso aspetti neutri o attivanti degli stimoli non influenza solo l'ampiezza dell'LPP, ma anche la valutazione soggettiva

della spiacevolezza delle immagini (Thiruchselvam et al., 2011). Questi risultati si inseriscono in un quadro più ampio secondo cui l'LPP rifletterebbe il significato motivazionale attribuito a uno stimolo, ovvero il grado in cui questo attiva i sistemi motivazionali appetitivo o difensivo. Tale significato, come sottolineato da una recente revisione di Hajcak e Foti (2020), non dipende unicamente dalla natura emozionale dello stimolo, ma è modulato anche da variabili contestuali e soggettive, quali il tipo di compito, il contesto e la rilevanza personale attribuita allo stimolo (Fields, 2023; Hajcak & Foti, 2020).

2.3 Modelli affettivi della depressione

Come precedentemente evidenziato, l'elaborazione emozionale è un processo complesso e multifasico, che comprende sia la fase anticipatoria sia quella di elaborazione degli stimoli emotigeni. Questo processo è modulato da molteplici fattori sia cognitivi sia affettivi e contestuali (Cisler & Koster, 2010; Grynberg et al., 2012; Panayiotou et al., 2021). In particolare, la fase di anticipazione riveste un ruolo rilevante nella preparazione emozionale e attentiva, influenzando l'intensità e la qualità della successiva elaborazione dello stimolo (Berpohl et al., 2006; Lane et al., 1999; Buodo et al., 2012; Chou et al., 2020; Denny et al., 2014). Quest'ultima assieme alla reattività emozionale e alla regolazione affettiva è modulata dall'attivazione dei sistemi motivazionali appetitivo e difensivo (Disner et al., 2011; Lang et al., 1997a; McEwen et al., 2007; Panayiotou et al., 2021). In questo contesto, lo studio dei processi emozionali risulta cruciale, in quanto consente di individuare differenze individuali che possono manifestarsi nelle diverse fasi della risposta emozionale e fungere da marcatori di vulnerabilità alla depressione.

Per spiegare in che modo questi meccanismi e l'attivazione dei sistemi motivazionali appetitivo e difensivo possano contribuire all'insorgenza e alla manifestazione dei sintomi depressivi, sono stati proposti tre modelli: l'ipotesi dell'iperreattività alle emozioni negative, l'ipotesi dell'iporeattività alle emozioni positive e l'ipotesi dell'insensibilità al contesto emozionale (*Emotion Context Insensitivity model*, ECI; Bylsma et al., 2008).

L'ipotesi dell'iperreattività alle emozioni negative sostiene che la deflessione del tono dell'umore nella depressione sia associata a un'iperattivazione del sistema motivazionale difensivo in risposta a stimoli a valenza spiacevole (Bylsma et al., 2008; Cook et al., 1992; Rottenberg, 2005). Questa prospettiva è coerente con le principali teorie cognitive, secondo cui nella depressione si attiverebbero rappresentazioni mentali disfunzionali (schemi cognitivi negativi) in risposta a stimoli interni o esterni. Nello specifico, tali rappresentazioni guiderebbero la valutazione degli stimoli, portando ad un'interpretazione negativa di sé, del mondo e del futuro (triade cognitiva negativa), nonché ad un potenziamento dell'elaborazione e della successiva reattività emozionale agli stimoli spiacevoli (Beck & Bredemeier, 2016; Bylsma, 2008). A supporto dell'ipotesi dell'iperreattività alle

emozioni negative, uno studio condotto da Murphy e collaboratori (1999) ha evidenziato, nei soggetti con depressione maggiore, una compromissione nei meccanismi attentivi deputati allo spostamento dell'attenzione dagli stimoli a contenuto spiacevole. Questo pattern suggerisce una tendenza all'elaborazione prolungata e selettiva degli stimoli spiacevoli, compatibile con un bias cognitivo negativo tipico della depressione. Parallelamente, studi di neuroimaging hanno evidenziato un'aumentata attivazione dell'amigdala in soggetti con depressione in risposta a stimoli a valenza spiacevole, suggerendo una maggiore reattività neurale agli stimoli emotivamente salienti (Bear et al., 2015; Boukezzi et al., 2022; Kring & Johnson, 2023).

Tuttavia, diversi studi che hanno impiegato compiti di visione passiva di immagini spiacevoli (misurando la conduttanza cutanea) o di immaginazione emozionale (monitorando la reattività cardiaca) non hanno riscontrato differenze significative nella reattività agli stimoli spiacevoli tra soggetti con sintomatologia depressiva e gruppi di controllo (Messerotti Benvenuti et al., 2015; Rosebrock et al., 2017). Complessivamente, dunque, i dati attualmente disponibili offrono un supporto solo parziale all'ipotesi dell'iperreattività alle emozioni negative.

L'ipotesi dell'iporeattività alle emozioni piacevoli si concentra sul funzionamento del sistema motivazionale appetitivo, suggerendo un'associazione tra la depressione e una ridotta reattività emozionale agli stimoli a valenza piacevole (Rottenberg et al., 2005). Un'attivazione attenuata del sistema motivazionale di approccio è stata riscontrata frequentemente nei soggetti con sintomatologia depressiva a tutti e tre i livelli della risposta emozionale (soggettivo, comportamentale, fisiologico; Messerotti Benvenuti et al., 2023; Trew, 2011). Questa ridotta attivazione del sistema appetitivo rappresenta un meccanismo centrale per spiegare sia l'insorgenza che il mantenimento di alcune delle principali manifestazioni della depressione, quali l'anedonia, l'apatia, l'inerzia comportamentale e la ridotta iniziativa verso obiettivi desiderabili (Messerotti Benvenuti et al., 2023; Rottenberg et al., 2005; Trew, 2011). Proprio per la sua rilevanza, tale disfunzione è stata oggetto di numerose indagini psicofisiologiche (Rottenberg et al., 2005). È stato osservato, ad esempio, che nei soggetti con depressione l'attività del muscolo zigomatico, normalmente coinvolto nell'espressione di emozioni piacevoli, risulta ridotta sia durante la visione passiva che durante l'immaginazione attiva di stimoli a valenza piacevole (Schwartz et al., 1976; Sloan et al., 2001; Sloan et al., 2002; Figura 2.8).

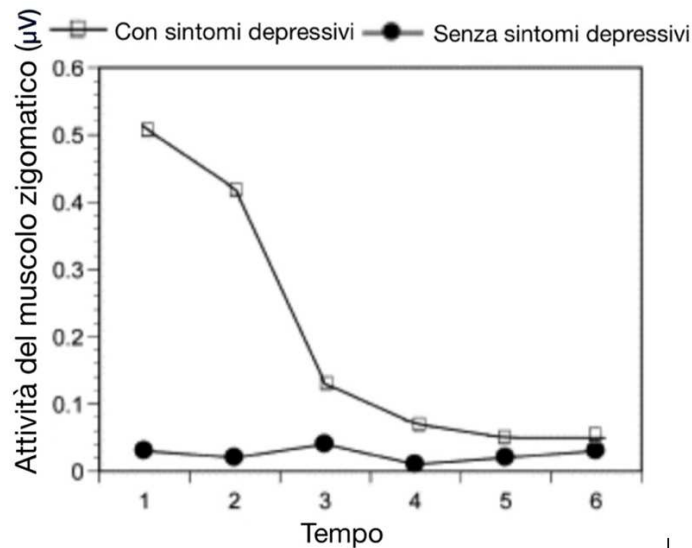


Figura 2.8 Media del cambiamento dell'attività del muscolo zigomatico in soggetti con sintomatologia depressiva e in un gruppo di controllo, durante la visione (6 sec) di stimoli a valenza piacevole rispetto alla baseline. (Adattata da Sloan et al., 2002).

Parallelamente, l'analisi della modulazione del riflesso di *startle* in individui con depressione clinica e subclinica rispetto ai controlli sani, non solo ha sottolineato una ridotta inibizione del riflesso, ma anche un suo potenziamento in risposta agli stimoli piacevoli. Questo risultato è particolarmente interessante, in quanto suggerisce un'anomala attivazione del sistema motivazionale difensivo in situazioni che tipicamente dovrebbero coinvolgere il sistema appetitivo (Boecker & Pauli, 2019; Messerotti Benvenuti et al., 2020; Mneimne et al., 2008; Moran et al., 2012; Figura 2.9).

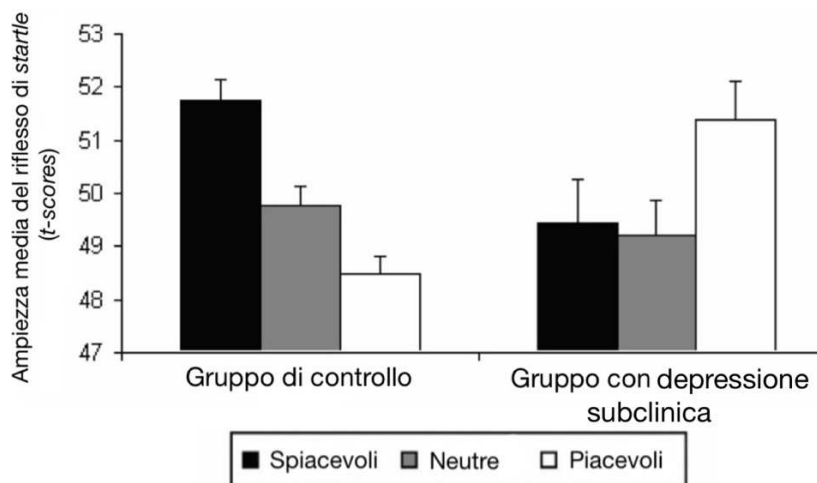


Figura 2.9 Modulazione del riflesso di *startle* in un campione di individui con depressione subclinica e in un gruppo di controllo, durante la visione di stimoli spiacevoli, neutri e piacevoli. (Adattata da Mneimne et al., 2008).

Alla luce dei risultati eterogenei riguardanti la reattività agli stimoli piacevoli e delle evidenze più consistenti che indicano una ridotta risposta emozionale a stimoli piacevoli nei soggetti con sintomatologia depressiva, è stato proposto il **modello dell'insensibilità al contesto emozionale** (*Emotion Context Insensitivity*, ECI). Questo modello ipotizza che la depressione e la deflessione del

tono dell'umore si associno ad una disfunzione di entrambi i sistemi motivazionali (appetitivo, difensivo), e conseguentemente ad una riduzione dell'attività sia dei Sistemi di Valenza Positiva che Negativa del modello RDoC. Questa duplice disfunzione implica una risposta emozionale attenuata agli stimoli sia piacevoli che spiacevoli (Bylsma et al., 2008, Bylsma, 2021; Insel et al., 2010; Rottenberg et al., 2005) e si traduce in un appiattimento affettivo e in una compromissione della capacità di adattamento all'ambiente, in quanto viene a mancare la capacità di modulare ed esprimere le proprie emozioni in funzione del contesto (Rottenberg & Hindash, 2015).

L'ipotesi dell'insensibilità al contesto emozionale trova supporto empirico nello studio di Kayser et al. (2000), che ha riportato una riduzione dell'ampiezza della componente P300 in risposta a stimoli emozionali salienti, sia spiacevoli sia piacevoli, nei soggetti con sintomatologia depressiva rispetto ai controlli sani. Tale riduzione riflette un deficit nei processi attentivi e motivazionali che regolano l'elaborazione degli stimoli emozionali.

L'ipoattivazione dei due sistemi motivazionali postulata da questo modello trova ulteriore supporto nei risultati ottenuti attraverso l'analisi del riflesso di *startle*. Nei soggetti con depressione, infatti, oltre a una ridotta inibizione del riflesso in presenza di stimoli piacevoli, si osserva anche un potenziamento attenuato del riflesso per gli stimoli spiacevoli (Allen et al., 1999; Mneimne et al., 2008). Inoltre, queste alterazioni risultano strettamente associate alla gravità della sintomatologia depressiva, per cui all'aumentare dei punteggi al *Beck Depression Inventory* (BDI, Beck et al., 1987) si rileva un'amplificazione progressiva del riflesso nei trial a valenza piacevole e una graduale riduzione della risposta agli stimoli spiacevoli (Allen et al., 1999; Figura 2.10).

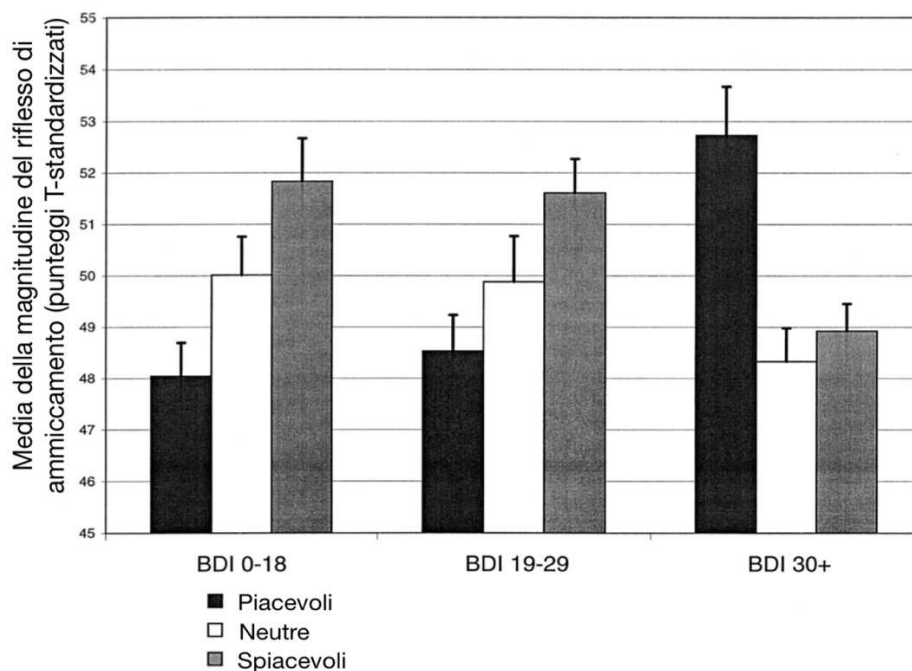


Figura 2.10 Ampiezza del riflesso di *startle* durante la visione di stimoli spiacevoli, neutri e piacevoli in un campione di individui con sintomi depressivi divisi in base al punteggio ottenuto al BDI. Le barre di errore indicano l'errore standard della media dell'ampiezza. (Adattata da Allen et al., 1999).

Un contributo particolarmente rilevante al modello ECI proviene, infine, dagli indici centrali di elaborazione neurale, e in particolare dagli studi sull’LPP che, come già evidenziato, riflette i processi di elaborazione e attenzione selettiva verso stimoli emotivamente salienti. I risultati relativi a questa componente verranno approfonditi nelle sezioni successive.

2.4 Anticipazione ed elaborazione emozionale nella depressione

I principali modelli affettivi della depressione hanno evidenziato deficit nei processi di elaborazione e reattività emozionale, che coinvolgono i livelli soggettivo, comportamentale e fisiologico della risposta affettiva e si collegano a diversi meccanismi eziopatogenetici del disturbo. In particolare, è stata ampiamente documentata una ridotta reattività del sistema motivazionale appetitivo, responsabile dell’elaborazione degli stimoli piacevoli e della ricompensa (Bylsma et al., 2008; Bylsma, 2021; Wu et al., 2017). I riscontri relativi al funzionamento del sistema motivazionale difensivo, implicato nella risposta a stimoli minacciosi o spiacevoli, risultano invece meno uniformi e talvolta contraddittorie (Bylsma et al., 2008; Cook et al., 1992; Messerotti Benvenuti et al., 2015; Rottenberg, 2005; Rosebrock et al., 2017). In linea con gli assunti del modello ECI diversi studi hanno evidenziato una disfunzione di entrambi i sistemi motivazionali (appetitivo, difensivo), che determina una minore elaborazione e reattività agli stimoli sia piacevoli sia spiacevoli (Bylsma et al., 2008, Bylsma, 2021; Rottenberg et al., 2005). In questo contesto, l’utilizzo degli ERPs come la Cue-P300, la SPN e la LPP permette non solo di tracciare con precisione temporale le fasi della risposta emozionale, individuando a quale livello (anticipazione e/o elaborazione) si presentano le alterazioni legate alla depressione, ma anche di individuare marker di vulnerabilità in popolazioni a rischio, come i soggetti con familiarità per la depressione o sintomatologia subclinica (Kujawa et al., 2014).

Cue-P300. Un dato consolidato nella ricerca sugli ERPs nella depressione riguarda la riduzione dell’ampiezza della componente P300 nei soggetti con depressione rispetto ai controlli (Blackwood et al., 1987; Zhou et al., 2019). Tale riduzione, che riflette deficit nei processi attentivi e nell’aggiornamento del contesto motivazionale, si associa a un peggioramento della sintomatologia depressiva ed è sensibile all’effetto del trattamento farmacologico, tendendo a normalizzarsi dopo la terapia (Blackwood et al., 1987; Foti & Hajcak, 2009; Santopetro et al., 2020; 2021).

A partire da questi riscontri, recenti studi hanno esteso l’indagine anche alla fase anticipatoria della risposta affettiva, attraverso l’analisi della componente Cue-P300 (Luckhardt et al., 2023; Thompson et al., 2023). Questa componente viene elicitata da segnali (*cue*) che preannunciano la comparsa di una ricompensa o di uno stimolo emotigeno. Attraverso l’utilizzo di compiti come il *monetary gambling task*, è stata osservata una significativa riduzione dell’ampiezza della Cue-P300 negli individui con sintomatologia depressiva rispetto ai controlli, suggerendo una compromissione del coinvolgimento affettivo e della valutazione dei segnali anticipatori (Luckhardt et al., 2023;

Thompson et al., 2023). Questa ridotta attivazione anticipatoria, che riflette una minore allocazione di risorse attentive verso gli stimoli emotivamente rilevanti e di conseguenza un'ipoattivazione del sistema motivazionale della ricompensa, potrebbe contribuire al mantenimento o all'acuirsi dei sintomi depressivi, come evidenziato da un recente studio di Luking e collaboratori (2021). Inoltre, studi recenti hanno evidenziato una correlazione tra l'ampiezza pre-trattamento della componente Cue-P300 e la probabilità di aderenza alla terapia, utilizzando un MID *task* (White et al., 2021). Nello specifico, sono stati confrontati individui con e senza sintomatologia depressiva, riscontrando una riduzione della Cue-P300 negli individui con depressione rispetto ai controlli per i segnali anticipatori, indipendentemente dal loro valore motivazionale (vincita o perdita; White et al., 2021). Il grado di riduzione dell'ampiezza della Cue-P300 si è inoltre rivelato un indicatore utile per distinguere i soggetti affetti da depressione che avrebbero completato le sessioni di terapia comportamentale da quelli destinati a interromperle. I partecipanti che hanno interrotto la terapia non differivano per gravità dei sintomi o frequenza degli episodi depressivi, da quelli che l'hanno completata. Questo suggerisce che una ridotta attivazione anticipatoria e un minore coinvolgimento attentivo verso stimoli emotivamente salienti possano influenzare l'aderenza e l'esito del trattamento comportamentale. I soggetti con minore riduzione dell'ampiezza della Cue-P300 durante il pre-trattamento mostravano infatti una maggiore ampiezza dell'ERP anche in fase di post-trattamento (White et al., 2021; Figura 2.11).

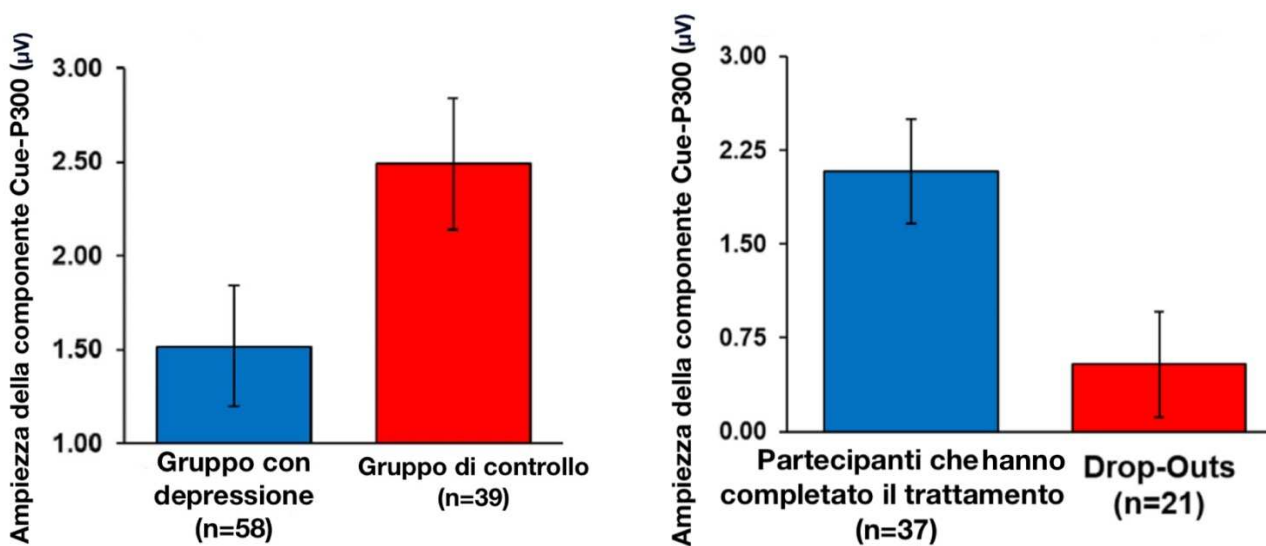


Figura 2.11 A sinistra: media dell'ampiezza della componente Cue-P300 in pazienti con depressione e nel gruppo di controllo. Il campione con depressione mostra un'ampiezza ridotta della componente Cue-P300. A destra: ampiezza della componente Cue-P300 in pazienti con depressione che hanno completato la terapia o che l'hanno interrotta prima del termine. Il grafico mostra che i pazienti che hanno completato il percorso terapeutico avevano una maggiore Cue-P300 nella fase di pretrattamento. Le barre di errore mostrano l'errore standard (Adattata da White et al., 2021).

SPN. Analogamente alla componente Cue-P300, anche la SPN è stata studiata in relazione alla sintomatologia e ai meccanismi eziopatogenetici della depressione, sebbene i risultati risultino più

contrastanti. Infatti, contrariamente alle aspettative, alcuni studi non hanno rilevato differenze significative nell'ampiezza della SPN tra soggetti con depressione e controlli durante un MID task, mentre altri hanno addirittura osservato un aumento dell'ampiezza della SPN nei pazienti depressi rispetto ai controlli in compiti di apprendimento probabilistico tramite rinforzo (Thompson et al., 2023; Umemoto & Holroyd, 2017). Una più ampia parte della letteratura scientifica ha osservato invece una ridotta negatività in relazione agli stimoli emozionali nei soggetti con depressione clinica rispetto ai controlli sani (Bowyer et al., 2022; Luckhardt et al., 2023; Sun et al., 2023). Recenti studi hanno infatti confermato l'esistenza di una correlazione tra la riduzione dell'ampiezza della SPN e la gravità dei sintomi depressivi, suggerendo che un quadro più grave si associ a un'alterazione dei processi di anticipazione affettiva e a una minore sensibilità alla ricompensa, presumibilmente mediata da livelli più elevati di anedonia (Ait Oumeziane et al., 2019; Luckhardt et al., 2023; Sun et al., 2023). Questo pattern di ridotta negatività della SPN nei soggetti con depressione è emerso in modo selettivo per gli stimoli di guadagno, ma non per quelli di perdita (Ren et al., 2024). Si tratta di un risultato particolarmente interessante, poiché ha consentito di distinguere i soggetti con depressione non solo dai controlli sani, ma anche dai pazienti con depressione in comorbidità con disturbi d'ansia. In questi ultimi, infatti, sebbene l'ampiezza della SPN risultasse ridotta rispetto ai controlli, era comunque più negativa rispetto ai soggetti con sola depressione (Ren et al., 2024; Figura 2.12).

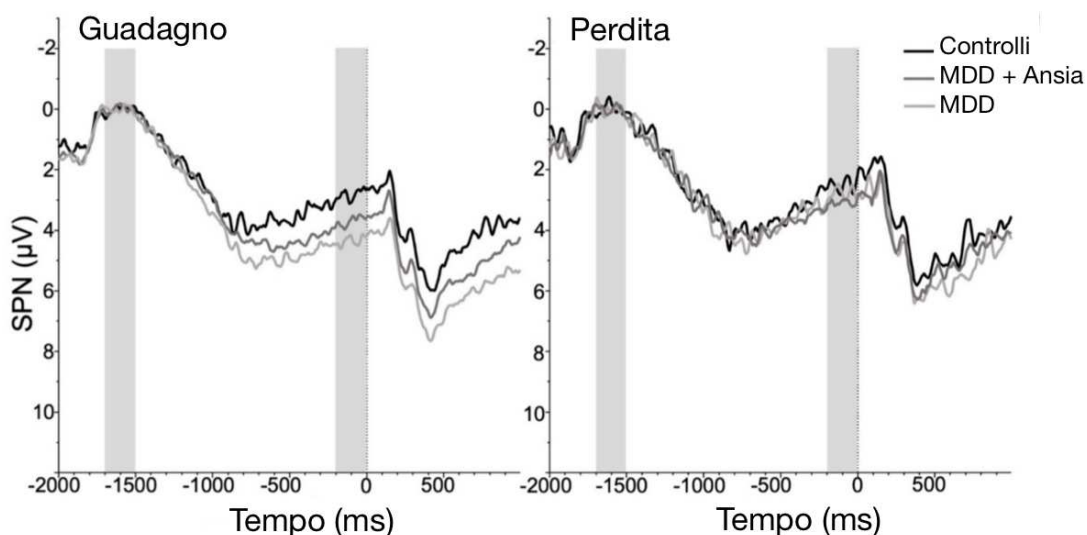


Figura 2.12 Grand average della componente SPN registrata in corrispondenza del poll di elettrodi F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, in un campione di soggetti con depressione (MDD), controlli sani e soggetti con depressione in comorbidità con disturbo d'ansia (MDD + Ansia), durante le condizioni di guadagno e di perdita. Il tempo 0 corrisponde al momento della presentazione del *feedback* relativo al guadagno o alla perdita. La prima area grigia indica la finestra temporale utilizzata per la correzione della *baseline* (da -1700 a -1500 ms), mentre la seconda rappresenta l'intervallo da cui è stato estratto l'SPN (da -200 a 0 ms; *Adattata da Ren et al., 2024*).

La ridotta anticipazione affettiva degli stimoli piacevoli, quali le ricompense monetarie, sembrerebbe quindi essere specifica della depressione maggiore. Tale differenziazione risulta particolarmente significativa considerando le difficoltà comunemente incontrate nella distinzione tra questi due quadri clinici quando ci si basa esclusivamente su indici soggettivi, come ad esempio i test psicologici standardizzati (Ren et al., 2024).

LPP. Come precedentemente descritto, l'LPP è considerato un indice affidabile di elaborazione affettiva e attenzione motivata verso stimoli emozionali salienti (Cuthbert et al., 2000; Gross, 2014; Proudfit et al., 2014; 2015; Weinberg & Hajcak, 2010). Grazie alla sua sensibilità ai contenuti emozionali, l'LPP è stato ampiamente utilizzato nella ricerca sui disturbi dell'umore per indagare la risposta affettiva a stimoli sia piacevoli che spiacevoli (Klawohn et al., 2020; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023; Weinberg et al., 2016). Numerosi studi hanno infatti evidenziato una marcata riduzione dell'ampiezza dell'LPP in adulti con depressione in risposta a stimoli emozionali piacevoli sia visivi sia uditivi (Blackburn et al., 1990; Foti et al., 2010; MacNamara et al., 2016; Weinberg et al., 2017). La medesima attenuazione dell'LPP è stata osservata nei soggetti con depressione anche in risposta a stimoli spiacevoli (Blackburn et al., 1990; Foti et al., 2010; Kayser et al., 2000; MacNamara et al., 2016; Weinberg et al., 2017). Questa ridotta reattività corticale agli stimoli emozionali è in linea con l'ipotesi di un'ipoattivazione di entrambi i sistemi motivazionali (appetitivo e difensivo) e avrebbe un ruolo in alcune delle principali manifestazioni sintomatologiche della depressione, tra cui l'anedonia e l'inerzia comportamentale (Messerotti Benvenuti et al., 2023; Rottenberg et al., 2005; Trew, 2011).

Tuttavia, i risultati relativi alla risposta agli stimoli spiacevoli risultano meno coerenti rispetto a quelli ottenuti con stimoli piacevoli (Moretta et al., 2021). Tale variabilità potrebbe riflettere l'eterogeneità clinica della depressione, che può manifestarsi attraverso differenti sottotipi sintomatologici e livelli di gravità (Zimmerman et al., 2015). In particolare, una ridotta elaborazione degli stimoli spiacevoli potrebbe dipendere da una predominanza o maggiore severità di sintomi anedonici, che alterano i processi attentivi e motivazionali coinvolti nella risposta affettiva (Mueller et al., 2015).

Una riduzione dell'ampiezza dell'LPP agli stimoli emozionali è stata osservata anche in individui considerati ad alto rischio di sviluppare la depressione, come coloro che hanno una storia familiare per il disturbo, ma privi di sintomi depressivi in atto (Grunewald et al., 2019; Kujawa et al., 2012; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023). Studi recenti hanno infatti evidenziato una significativa attenuazione dell'LPP in risposta a stimoli sia piacevoli che spiacevoli in un gruppo di giovani adulti con familiarità per il disturbo rispetto ai controlli sani (Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023; Figura 2.13).

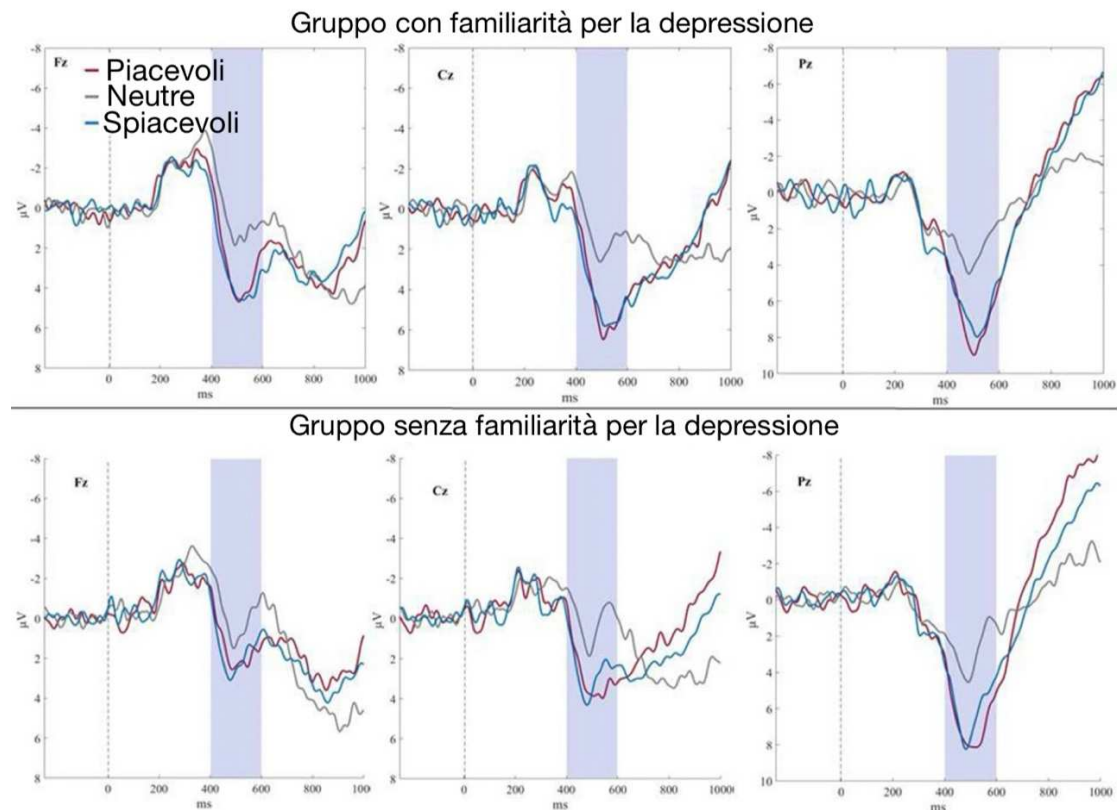


Figura 2.13 *Grand average* dell’LPP registrato in corrispondenza dei siti Fz, Cz e Pz durante la visione di immagini piacevoli, neutre e spiacevoli. In alto sono riportate le risposte del gruppo con rischio familiare di depressione, mentre in basso quelle del gruppo di controllo. Il riquadro viola rappresenta la finestra temporale considerata per l’LPP: 400-600 ms. (Adattata da Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023).

Come precedentemente osservato, un’altra popolazione considerata ad alto rischio di sviluppare la depressione è costituita dagli individui con depressione subclinica, ossia soggetti che presentano sintomi depressivi senza però raggiungere la soglia diagnostica per un disturbo depressivo. Similmente a quanto osservato nei soggetti con familiarità per la depressione, uno studio di Moretta e collaboratori (2021) ha evidenziato una significativa riduzione dell’ampiezza dell’LPP nei soggetti con depressione subclinica rispetto a un gruppo di controllo. Tale riduzione si è però manifestata solamente durante la visione passiva di immagini a valenza piacevole (Moretta et al., 2021; Figura 2.14).

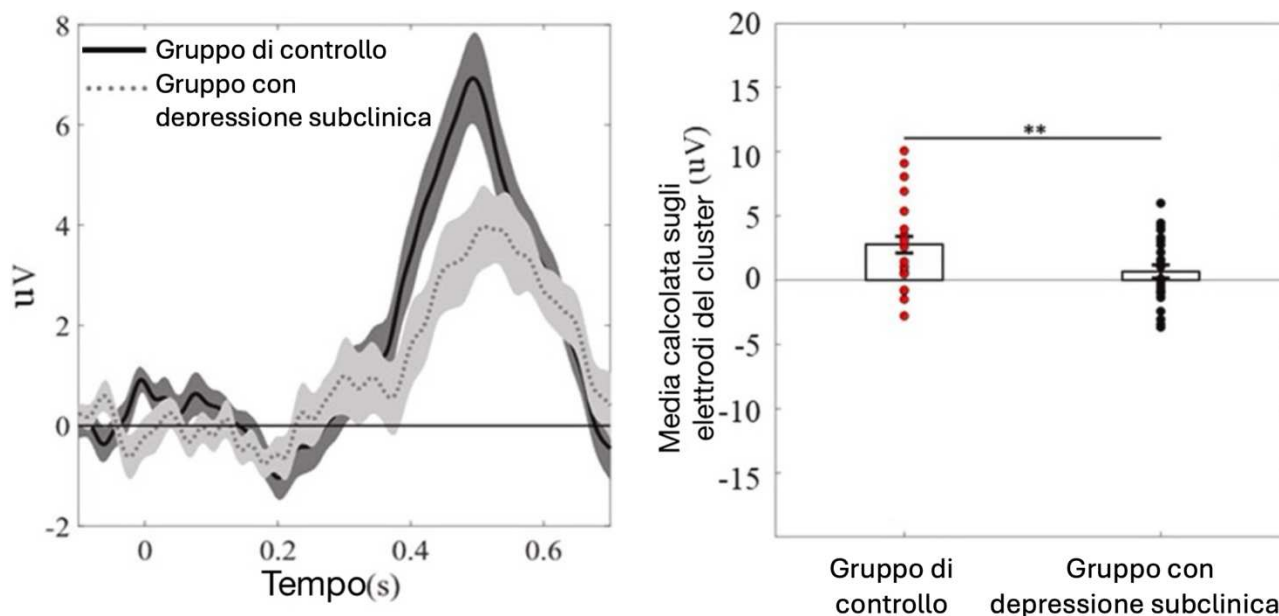


Figura 2.14 A sinistra: *grand average* dell’LPP registrato in corrispondenza di siti parietali per la condizione piacevole nel gruppo con depressione subclinica (linea nera) e nel gruppo di controllo (linea grigia). A destra: media dell’ampiezza dell’LPP (ogni cerchio indica un partecipante), nella condizione piacevole. Le linee nere continue rappresentano errore standard della media (Adattata da Moretta et al., 2021).

Nel complesso, i riscontri osservati confermano che la riduzione dell’attenzione motivata e dell’elaborazione degli stimoli emozionali, sia piacevoli che spiacevoli, non si verifica solo nella depressione clinica, ma anche nelle condizioni di rischio (depressione subclinica e familiarità per il disturbo), rappresentando così un possibile fattore di vulnerabilità per il disturbo (Grunewald et al., 2019; Kujawa et al., 2012; Moretta et al., 2021; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023). Il ruolo dell’LPP come predittore precoce del rischio di sviluppare depressione è supportato anche da studi longitudinali recenti (Levinson et al., 2018; Sandre et al., 2019). In particolare, in un campione di giovani donne, un’attenuazione dell’LPP verso immagini piacevoli ha previsto in modo significativo sia l’insorgenza che il peggioramento dei sintomi depressivi a 6 settimane dalla valutazione iniziale (Sandre et al., 2019). L’ampiezza dell’LPP oltre a fornire informazioni sui meccanismi neurofisiologici implicati nell’insorgenza della depressione, si configura anche come un importante marcatore predittivo della risposta al trattamento (Stange et al., 2017). Alcuni studi hanno, infatti, evidenziato che una maggiore ampiezza dell’LPP in risposta a stimoli piacevoli, misurata prima dell’inizio della terapia cognitivo-comportamentale (CBT), è associata a un esito terapeutico più favorevole, con una riduzione più significativa della sintomatologia depressiva al termine di un ciclo di 12 settimane (Stange et al., 2017).

PARTE SECONDA

CAPITOLO 3

LA RICERCA

3.1 Introduzione e ipotesi sperimentali

Come descritto nei capitoli precedenti, la depressione è una patologia complessa, eterogenea e multidimensionale, che interferisce con il normale funzionamento degli individui che ne sono affetti. Si tratta del disturbo mentale più diffuso nei giovani dai 15 anni in su in Italia, nonché di una delle principali cause di disabilità al mondo (Cramer et al., 2016; Istituto Nazionale di Statistica, Istat 2018; OMS, 2017; Zimmerman et al., 2015). L'identificazione precoce dei meccanismi sottostanti questo disturbo è, quindi, di prioritaria importanza per arrivare a sviluppare interventi preventivi mirati ed efficaci. Come evidenziato dagli studi presentati nei capitoli precedenti (e.g., Klawohn et al., 2021; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023; Weinberg et al., 2016), un possibile meccanismo implicato nell'eziopatogenesi della depressione è una ridotta attivazione dei Sistemi di Valenza Positiva e Negativa, che porta a una diminuita elaborazione degli stimoli emozionali presenti nell'ambiente. Diversi studi hanno infatti evidenziato una ridotta elaborazione degli stimoli piacevoli, sia nei soggetti con depressione clinica (Foti et al., 2010; Kayser et al., 2000; MacNamara et al., 2016; Weinberg et al., 2017), che nelle condizioni di rischio come la familiarità per la depressione e la depressione subclinica (Grunewald et al., 2019; Moretta et al., 2021; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023). Meno coerente è invece la letteratura scientifica relativa all'elaborazione degli stimoli spiacevoli nella depressione. Sebbene alcuni studi abbiano evidenziato *bias* attentivi verso stimoli spiacevoli, suggerendo un'aumentata elaborazione emozionale di tali stimoli (e.g., Bylsma et al., 2008; Cook et al., 1992; Rottenberg, 2005), una parte più consistente della letteratura ha riscontrato una risposta emozionale attenuata non solo per gli stimoli piacevoli, ma anche per quelli spiacevoli. Questa evidenza, supportata da studi recenti (es., Bowyer et al., 2022; Luckhardt et al., 2023; Sun et al., 2023), è in linea con gli assunti del modello dell'insensibilità al contesto emozionale (ECI; Rottenberg et al., 2005). Secondo questo modello, la depressione si associa a una generale riduzione dell'elaborazione e della reattività affettiva agli stimoli ambientali, indipendentemente dalla loro valenza.

Nonostante il crescente interesse per lo studio dell'elaborazione affettiva associata alla depressione, risultano ancora poco esplorate le diverse fasi che lo compongono, ovvero l'anticipazione e l'elaborazione dello stimolo. Tali fasi riflettono processi distinti, che potrebbero presentare un diverso grado di compromissione nella depressione, contribuendo in modo differenziato

allo sviluppo e al mantenimento della sintomatologia depressiva (Brudner et al., 2018; Panayiotou et al., 2021). Un'indagine approfondita di queste fasi potrebbe favorire una comprensione più articolata dei meccanismi implicati nella vulnerabilità e nello sviluppo della sintomatologia depressiva, contribuendo all'identificazione di marcatori psicofisiologici precoci. L'anticipazione emozionale è un processo cognitivo-affettivo che consente all'individuo di prepararsi a eventi potenzialmente salienti sul piano emozionale, modulando l'attivazione fisiologica e orientando le risorse attentive in vista di una risposta adattiva (Berpohl et al., 2006; Pastor et al., 2014). L'elaborazione emozionale, invece, rappresenta una fase successiva in cui si osserva un orientamento percettivo iniziale verso lo stimolo affettivo, seguito da un'attenzione motivata e sostenuta, modulata dalla salienza motivazionale dello stimolo stesso (Palomba, 2010; Panayiotou et al., 2021).

Come discusso nel secondo capitolo di questa tesi, le diverse fasi del processo di elaborazione emozionale possono essere esplorate attraverso l'analisi dei potenziali evento-relati (ERPs). Questa tecnica consente di misurare con elevata precisione temporale le dinamiche dell'attività elettrocorticale in risposta a stimoli emotigeni (Cohen, 2014; Fabiani et al., 2007; Pennisi & Sarlo, 1998). Un compito particolarmente informativo per l'analisi delle fasi di anticipazione ed elaborazione degli stimoli emozionali è il compito S1-S2, in cui un segnale iniziale (S1, o *cue*) fornisce informazioni predittive circa la valenza affettiva di uno stimolo successivo (S2, o stimolo imperativo). Questo compito permette di analizzare tre componenti distinte del processo di elaborazione emozionale: la Cue-P300 in corrispondenza della presentazione del segnale (*cue*, S1), che indica l'allocazione di risorse attentive verso lo stimolo affettivo atteso (Glazer et al., 2018; Novak & Foti, 2015), la *Stimulus-Preceding Negativity* (SPN), che compare circa 200 ms prima della presentazione di S1 e riflette il processo di anticipazione affettiva degli stimoli (S2; Brunia e van Boxtel, 2001; Van Boxtel e Böcker, 2004) e il *Late Positive Potential* (LPP), che si presenta a circa 300-1000 ms dalla presentazione di uno stimolo saliente dal punto di vista affettivo-motivazionale e ne riflette l'attenzione motivata (e.g., Glazer et al., 2018; Hajcak et al., 2009). Nella depressione e nelle condizioni di vulnerabilità al disturbo (depressione subclinica e familiarità per la depressione) è stata osservata una significativa riduzione dell'LPP in risposta a stimoli emozionali sia piacevoli (e.g., Grunewald et al., 2019; Klawohn et al., 2021; Levinson et al., 2018; Moretta et al., 2021), che spiacevoli (e.g. Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023; Weinberg et al., 2016; 2017). Per quanto riguarda la fase di anticipazione, studi recenti condotti su campioni clinici hanno riportato una riduzione dell'ampiezza della Cue-P300 durante compiti di ricompensa (Thompson et al., 2023) e un'associazione tra la riduzione del potenziale SPN e la gravità dei sintomi depressivi (Luckhardt et al., 2023). Considerati questi risultati, si rende necessaria un'ulteriore indagine di tali componenti

nelle popolazioni a rischio (depressione subclinica e familiarità per la depressione), per chiarire i meccanismi affettivi implicati nella predisposizione alla depressione.

Alla luce di queste premesse, l'obiettivo principale del presente lavoro era quello di indagare le diverse fasi del processo di elaborazione emozionale, come potenziali correlati di vulnerabilità alla depressione. A questo scopo, il segnale elettroencefalografico (EEG) è stato registrato durante un compito S1–S2 di visione passiva di immagini affettive (piacevoli, neutre e spiacevoli), selezionate dal *database International Affective Picture System* (IAPS; Lang et al., 2008) in un campione di giovani adulti diviso in due gruppi ad elevata vulnerabilità (familiarità per depressione, con depressione subclinica) e un gruppo di controllo privo di sintomi o vulnerabilità per il disturbo. In linea con la letteratura esistente e con i presupposti teorici del modello dell'insensibilità al contesto emozionale (*Emotion Context Insensitivity*, ECI; Rottenberg et al., 2005), sono state formulate le seguenti ipotesi:

- Si è ipotizzato che i partecipanti appartenenti ai due gruppi con vulnerabilità alla depressione (con familiarità e con depressione subclinica) mostrassero una ridotta anticipazione ed elaborazione degli stimoli emozionali, sia piacevoli che spiacevoli. Tale ridotta elaborazione sarebbe indicata da un'ampiezza inferiore delle componenti Cue-P300 e SPN nella fase anticipatoria, e della componente LPP durante l'elaborazione degli stimoli emozionali, rispetto al gruppo di controllo privo di vulnerabilità per il disturbo (ipotesi *between-subjects*).
- Si è ipotizzato che, nel gruppo di controllo, le immagini emozionali (sia piacevoli che spiacevoli) elicitassero una maggiore anticipazione ed elaborazione rispetto a quelle neutre, come indicato da un'ampiezza maggiore delle componenti Cue-P300, SPN e LPP rispetto agli stimoli neutri. Nei partecipanti con depressione subclinica e familiarità per la depressione, invece, ci si aspettava che l'ampiezza dei potenziali Cue-P300, SPN e LPP in risposta agli stimoli piacevoli e spiacevoli non differisse significativamente rispetto a quanto osservato in risposta agli stimoli neutri, suggerendo una ridotta anticipazione ed elaborazione degli stimoli affettivi (ipotesi *within-subjects*).

3.2 Metodi e materiali

3.2.1 Partecipanti

È stato reclutato su base volontaria un campione di 89 giovani adulti (62 F, età media = 22.97 ± 3.07, range 19-35 anni), principalmente studenti dell'Università degli Studi di Padova. Tutti i partecipanti reclutati non presentavano disturbi neurologici, mentali o di altra natura medica e non assumevano psicofarmaci, come accertato attraverso uno *screening online* e una successiva valutazione anamnestica *ad-hoc*.

Sono stati esclusi i soggetti con familiarità per disturbi psicotici, con un episodio depressivo in corso al momento della valutazione o che abbiano fatto uso di sostanze psicotrope o psicofarmaci nelle due settimane precedenti la partecipazione allo studio. Il campione è stato suddiviso in tre gruppi, sulla base di criteri prestabiliti: due gruppi a elevato rischio di sviluppare depressione, uno caratterizzato dalla presenza di familiarità per la depressione in assenza di sintomi attuali e l'altro dalla presenza di sintomi depressivi subclinici, e un gruppo di controllo privo di familiarità e sintomatologia depressiva.

Il Modulo A dell'Intervista Clinica Strutturata per i disturbi del DSM-5 (SCID-5-CV; First et al., 2016; versione italiana a cura di Fossati e Borroni, 2017) è stato utilizzato per valutare la presenza di episodi depressivi attuali o pregressi. A integrazione, è stato somministrato il *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II; Beck et al., 1996; versione italiana di Ghisi et al., 2006) per misurare la presenza e la gravità dei sintomi depressivi. La familiarità per la depressione è stata invece valutata attraverso il *Family History Screen* (FHS; Weissman et al., 2000), che ha consentito di identificare la presenza di disturbi depressivi nei familiari di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli) ed escludere la presenza di familiarità per altre psicopatologie.

Sono stati inclusi nel gruppo con depressione subclinica i partecipanti che riportavano almeno due sintomi depressivi al Modulo A della SCID-5-CV e un punteggio pari o superiore a 12 al BDI-II ($n = 39$, 25 F), senza soddisfare i criteri per l'episodio depressivo maggiore. Il gruppo con familiarità per la depressione comprendeva invece partecipanti con almeno un familiare di primo grado con depressione, privi di sintomi depressivi alla SCID-5-CV e con un punteggio inferiore a 12 al BDI-II ($n = 20$, 18 F). Infine, i partecipanti senza familiarità per la depressione, senza sintomi alla SCID-5-CV e con un punteggio inferiore a 12 al BDI-II sono stati inclusi nel gruppo di controllo ($n = 30$, 19 F). I due gruppi con vulnerabilità e il gruppo di controllo non differivano né rispetto all'età, né al sesso. Come atteso in base ai criteri di inclusione, i punteggi al BDI-II differivano in modo significativo tra i gruppi. Le analisi *post-hoc* hanno infatti evidenziato che il gruppo con depressione subclinica riportava punteggi significativamente più elevati rispetto sia al gruppo con familiarità sia al gruppo di controllo, mentre non sono emerse differenze significative tra questi ultimi due (Tabella 3.1). Tutti i partecipanti hanno letto, compreso e firmato il consenso informato. Lo studio è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki per la ricerca che coinvolge gli esseri umani ed è stato approvato dal Comitato Etico per la Ricerca Psicologica, Area 17, Università degli studi di Padova (protocollo n° 220-c). I soggetti non hanno ricevuto alcun tipo di compenso per la loro partecipazione allo studio.

Tabella 3.1 Caratteristiche demografiche e punteggi al BDI-II nei tre gruppi.

	Controllo <i>n</i> = 30	Depressione subclinica <i>n</i> = 39	Familiarità <i>n</i> = 20	<i>p-value</i>
Sesso (%F)	19 F (63%)	25 F (64%)	18 F (90%)	.19
Età	M = 22.4 (± 2.27)	M = 22.7 (± 3.42)	M = 23.6 (± 2.96)	.45
BDI-II	M = 5.2 (± 2.82)	M = 20.6 (± 7.04)	M = 5.8 (± 3.78)	< .001*

Note. Per le variabili continue (età, punteggio al BDI-II) il calcolo del *p-value* è stato ottenuto tramite un'analisi della varianza, mentre per la variabile categoriale sesso è stato utilizzato il test del chi-quadrato (χ^2). Per i punteggi del BDI-II è stato eseguito anche il test *post-hoc* Tukey HSD. Gli effetti significativi sono contrassegnati da un * ed evidenziati in grassetto.

3.2.2 Misure psicologiche e compito sperimentale

Durante la raccolta dati sono stati utilizzati un questionario *self-report* (BDI-II; Beck et al., 1996; Ghisi et al., 2006) e due interviste semi-strutturate (SCID-5-CV, First et al., 2016; FHS, Weissman et al., 2000).

Beck Depression Inventory-II (BDI-II; Beck et al., 1996). La versione italiana del BDI-II (Ghisi et al., 2006) è un questionario *self-report* costituito da 21 item, volto a valutare la presenza e la gravità della sintomatologia depressiva in una popolazione adulta o adolescente (> 13 anni; Beck et al., 1996). Gli item valutano sintomi specifici della sintomatologia depressiva e la loro gravità percepita lungo una scala Likert a quattro punti (0-3). Gli item fanno riferimento alle due settimane precedenti la compilazione del questionario. Il punteggio totale può variare da 0 a 63 punti e valori superiori riflettono un quadro sintomatologico più grave. Il BDI-II è uno strumento affidabile, in grado di rilevare anche sintomi sottosoglia. Il *cut-off* per la presenza di sintomi depressivi subclinici corrisponde ad un punteggio pari a 12 (Ghisi et al., 2006).

Modulo A della SCID-5-CV (SCID-5-CV; First et al., 2016). La versione italiana del modulo A per i disturbi dell'umore è stata impiegata in questo studio a scopo di ricerca con l'intento di valutare la presenza di sintomatologia subclinica e di escludere i soggetti con un episodio depressivo o un episodio maniacale in corso. L'intervista è stata somministrata da una Psicologa abilitata ed esperta.

Family History Screen (FHS; Weissman et al., 2000). È un'intervista semi-strutturata standardizzata, composta da 17 *item* volta a valutare la presenza di disturbi mentali attuali o pregressi, nei familiari di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli) dei partecipanti. L'intervista viene somministrata direttamente al partecipante, che fornisce informazioni sui propri familiari. Tra i disturbi indagati rientrano: il disturbo da uso di sostanze, il disturbo depressivo maggiore, i disturbi

d'ansia, il disturbo bipolare, i disturbi psicotici e i comportamenti suicidari (Weissman et al., 2000). La familiarità per la depressione è stata operazionalizzata sulla base delle risposte fornite al *Family History Screen* (FHS). In particolare, è stata considerata indicativa la presenza di almeno un familiare di primo grado per cui il partecipante ha riportato una risposta affermativa all'item 7 (“Qualcuno dei familiari indicati si è mai sentito triste o depresso per la maggior parte della giornata per almeno due settimane?”) o all'item 8 (“Qualcuno dei familiari indicati ha mai avuto periodi in cui si è sentito stanco, con meno energie e meno interessato alle attività abituali per almeno due settimane?”) (e.g., Bistricky et al., 2015; Dell'Acqua et al., 2024; Watters et al., 2013).

Compito sperimentale

I partecipanti sono stati sottoposti ad un compito S1-S2 affettivo, durante il quale è stato registrato il segnale elettroencefalografico (EEG). Le immagini sono state presentate su uno schermo da 16" posizionato ad una distanza di circa un metro dal partecipante. Il compito comprendeva un totale di 72 *trial*, somministrati tramite E-Prime (*Psychology Software Tools*). Ogni *trial* iniziava con una *baseline* di 500 ms (un punto di fissazione bianco su schermo grigio), seguita da un *cue* S1 della durata di 1500 ms che anticipava il contenuto emozionale (un segno – per spiacevole, un segno + per piacevole ed un cerchio per neutro) dell'immagine successiva (S2), presentata dopo un intervallo inter-stimolo (ISI) di 4500 ms e visibile per 2000 ms. L'immagine emozionale S2 era seguita da un intervallo variabile (ITI) di 3500-4500 ms, durante il quale appariva un punto di fissazione bianco (Figura 3.1).

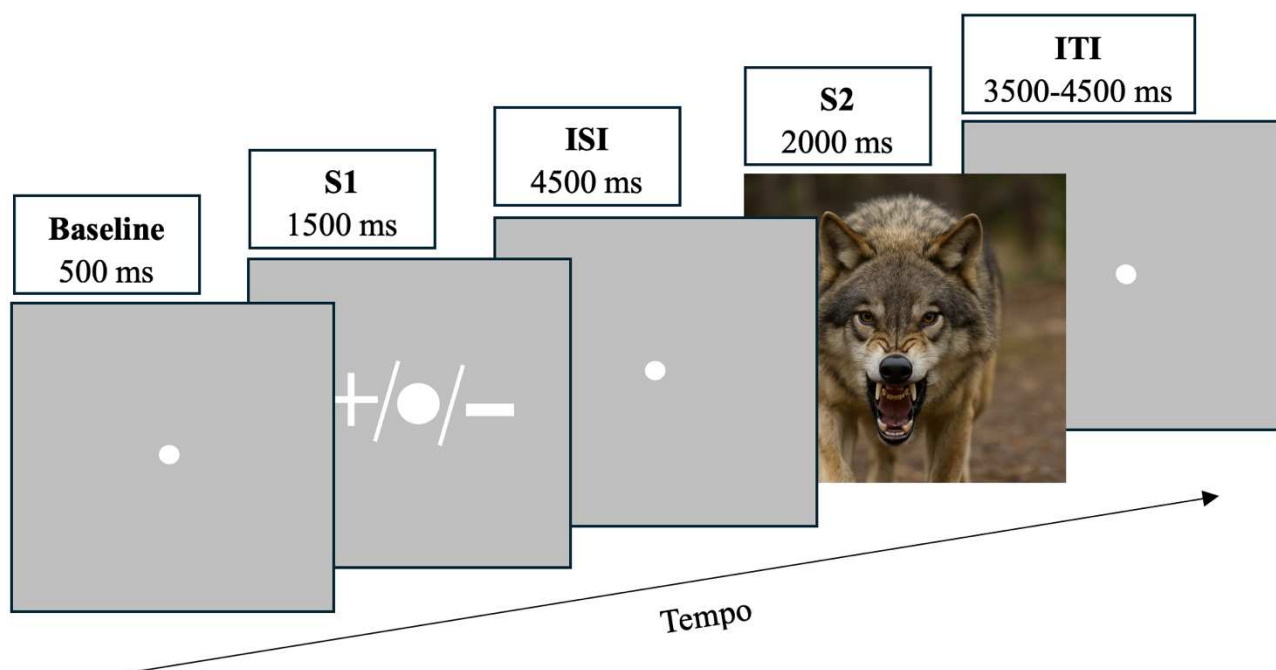


Figura 3.1 Compito sperimentale impiegato nello studio.

Durante il compito sperimentale veniva chiesto al partecipante di osservare attentamente i simboli e le immagini sullo schermo (S1, S2). Il compito non prevedeva nessuna risposta motoria da parte dei partecipanti. Le 72 immagini a colori (600 × 800 pixel) utilizzate come stimolo imperativo (S1) sono state tratte dall'*International Affective Picture System* (IAPS; Lang et al., 2008). Gli stimoli erano categorizzati in base alla valenza affettiva e al livello di *arousal* e suddivisi in tre condizioni, ciascuna composta da 24 immagini: immagini piacevoli e spiacevoli (entrambe a elevato *arousal*) e immagini neutre (a basso *arousal*). Le immagini piacevoli includevano scene erotiche esplicite e sport estremi, mentre quelle spiacevoli includevano contenuti minacciosi come aggressioni armate o animali pericolosi in posizione di attacco. Sia gli stimoli piacevoli sia quelli spiacevoli sono stati selezionati per avere livelli normativi di *arousal* comparabili tra loro (piacevoli, media (M) = 6.50 ± 0.40; spiacevoli, M = 6.50 ± 0.50; $p = .92$) e significativamente superiori a quelli degli stimoli neutri (M = 2.90 ± 0.70; $p < .001$). Questi ultimi includevano paesaggi urbani, oggetti di uso quotidiano o persone in atteggiamenti neutri. Al termine del compito, 36 immagini (12 per ciascuna categoria emozionale), già presentate durante la fase sperimentale, sono state riproposte ai partecipanti, che ne hanno valutato la valenza e il livello di attivazione emozionale percepita mediante una scala a 9 punti di una versione computerizzata del *Self-Assessment Manikin* (SAM; Bradley & Lang, 1994; Figura 3.2).

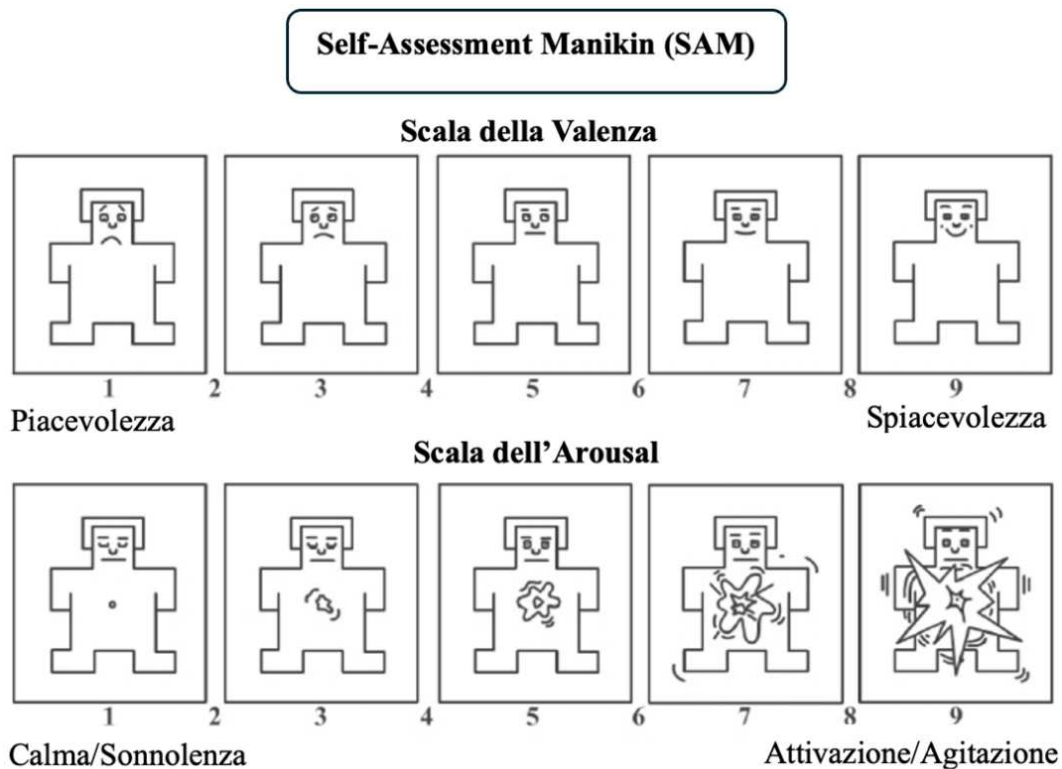


Figura 3.2 Le due scale (valenza, *arousal*) impiegate per la valutazione soggettiva degli stimoli (adattata da Bradley & Lang, 1994).

3.2.3 Procedura sperimentale

I partecipanti sono stati reclutati in seguito alla compilazione di un modulo *online* che includeva alcune domande anagrafiche e anamnestiche oltre alla compilazione del BDI-II. I partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono stati contattati tramite mail per fissare la data dell'appuntamento ed è stato chiesto loro di evitare il consumo di alcol, caffeina o sostanze stupefacenti nelle ore precedenti alla sessione sperimentale. All'arrivo in laboratorio, dopo aver letto attentamente e firmato il consenso informato per la partecipazione allo studio e il trattamento dei dati, ai partecipanti sono state somministrate alcune domande anamnestiche per verificare la correttezza delle informazioni fornite nel modulo *online*, per poi procedere con la somministrazione delle due interviste semistrutturate (FSH, SCID-5-CV). I soggetti sono stati poi fatti accomodare in una stanza acusticamente ed elettricamente isolata, su una sedia comoda, posta davanti allo schermo di un computer, adibito al compito sperimentale. I partecipanti sono stati messi a loro agio e informati riguardo ai passaggi necessari per la fase di montaggio degli elettrodi e del compito. Una volta ultimato il montaggio dell'elettrooculogramma e della cuffia EEG a 32 canali, lo sperimentatore spiegava al partecipante le istruzioni (presenti anche sullo schermo del computer) del compito S1-S2. Il compito sperimentale era preceduto da tre *trial* di prova (uno per ogni condizione emozionale), in modo da assicurarsi che il partecipante avesse compreso le istruzioni e familiarizzato con la procedura. La sessione sperimentale ha avuto una durata approssimativa di 90 minuti. Al termine del compito, è stato somministrato il *Self Assessment Manikin* (SAM). Infine, è stata effettuata una procedura di *debriefing* allo scopo di verificare che la partecipazione allo studio sperimentale non avesse alterato l'umore dei partecipanti ed eventualmente ripristinare un tono dell'umore adeguato.

3.2.4 Registrazione e riduzione dei dati EEG

Registrazione EEG. L'elettroencefalogramma (EEG) è stato registrato attraverso una cuffia elastica (Waveguard, ANT Neuro, Enschede, Paesi Bassi) a 32 canali da 8 mm ciascuno rivestiti in argento/cloruro di argento (Ag/AgCl) (Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FC5, FC1, FC2, FC6, C3, Cz, C4, CP5, CP1, CPz, CP2, CP6, T7, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, Poz, O1, Oz, O2). È stata utilizzata una derivazione monopolare con l'elettrodo CPz come sito di riferimento *online*. Per il posizionamento degli elettrodi è stato seguito il Sistema Internazionale 10-20 (Jasper, 1958). Il livello di impedenza degli elettrodi è stato mantenuto al di sotto di 10 k Ω . È stato registrato anche l'elettrooculogramma (EOG) in derivazione bipolare applicando due elettrodi in Ag/AgCl uno sopra e l'altro sotto l'occhio destro, in modo da identificare gli artefatti legati ai movimenti oculari verticali. L'attività elettrica dell'EEG e dell'EOG è stata campionata a 1000 Hz in DC, con un filtro passa-basso a 40 Hz.

Riduzione dei dati EEG. Il segnale EEG è stato successivamente ricampionato a 500 Hz e sottoposto a *preprocessing* utilizzando i *toolbox* Brainstorm ed EEGLAB (Tadel et al., 2011) all'interno dell'ambiente MATLAB. In particolare, è stato applicato un filtro passa-banda tra 0.01 e 30 Hz e i mastoidei bilaterali (M1 e M2) sono stati impostati come riferimento *offline*. Successivamente, i dati sono stati corretti per gli artefatti oculari mediante l'analisi delle componenti indipendenti (*Independent Component Analysis*, ICA). Il segnale EEG continuo è stato poi segmentato in epoche della durata di 8250 millisecondi, a partire da 250 ms prima della presentazione dello stimolo S1 fino a 2000 ms dopo l'*onset* di S2 (intervallo: -250 ms a +8000 ms rispetto a S1). È stata inoltre effettuata una correzione rispetto alla *baseline*, calcolata nell'intervallo da -250 ms a -50 ms prima di S1. Successivamente, è stata utilizzata una procedura semi-automatica per identificare ed eliminare le epoche contenenti artefatti, utilizzando come criterio di eliminazione una differenza di voltaggio del valore $\pm 100 \mu\text{V}$. Per escludere eventuali epoche rimanenti che contenessero artefatti è stata eseguita un'ispezione visiva del segnale. L'ispezione visiva dei *Grand average* ha confermato una predominanza dell'attività delle componenti Cue-P300 e LPP nei siti parietali, in linea con quanto osservato in studi precedenti (e.g., Dell'Acqua et al., 2022; Novak & Foti, 2015; Poli et al., 2007). Per questo motivo, per entrambe le componenti Cue-P300 e LPP è stato utilizzato un cluster parietale (P3, Pz e P4). In particolare, per la Cue-P300, è stata estratta l'ampiezza del picco tra 200 e 400 ms dopo S1 (Figura 3.3).

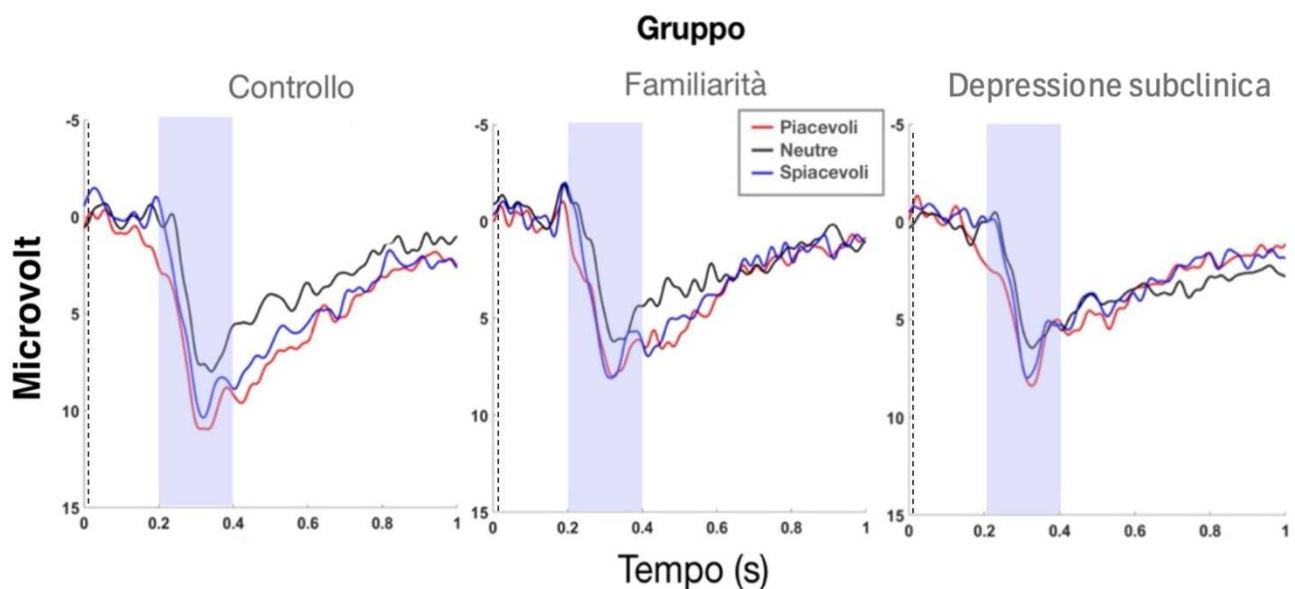


Figura 3.3 *Grand average* della componente Cue-P300 nei siti parietali (P3, Pz, P4) nel gruppo di controllo (a sinistra), con familiarità per la depressione (al centro) e con depressione subclinica (a destra). L'area colorata di viola rappresenta la finestra temporale 0.2-0.4 s in cui è stata calcolata l'ampiezza del picco della Cue-P300. La linea tratteggiata indica il momento di presentazione del *cue* (S1) a 0 s.

Per l'LPP, invece, è stata estratta l'ampiezza media tra 300 e 1000 ms dopo S2 (Figura 3.4). Al contrario di quanto osservato in studi precedenti (es., Ren et al., 2024), in cui la componente SPN

emergeva nei siti frontali (F3, Fz, F4) nella finestra temporale compresa tra -200 e 0 ms rispetto allo stimolo S2, nel presente studio l'SPN non è stato rilevato in tale intervallo. Di conseguenza, la componente SPN non è stata inclusa nelle analisi statistiche.

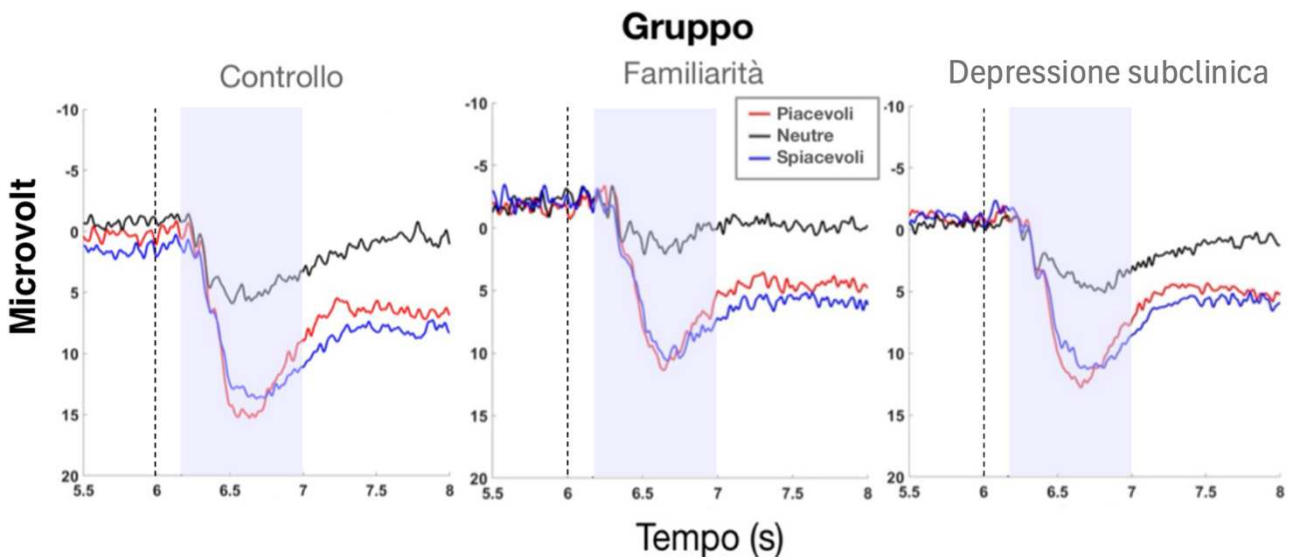


Figura 3.4 Grand average dell'LPP nei siti parietali (P3, Pz, P4) nel gruppo di controllo (a sinistra), con familiarità per la depressione (al centro) e con depressione subclinica (a destra) durante il compito S1-S2. L'area colorata di viola rappresenta la finestra temporale in cui è stato calcolato l'ERP 300-1000 ms dopo la comparsa dello stimolo S2. La linea tratteggiata indica il momento di presentazione dello stimolo (S2) a 6 s.

3.2.5 Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il *software* Rstudio (Rcore team, 2023). Il *cut-off* per la significatività statistica è stato impostato a un *p*-value di 0,05.

Valenza e Arousal. Per testare l'effetto della Categoria emozionale (piacevole, neutra, spiacevole), del Gruppo (con familiarità per depressione, con depressione subclinica e controlli) e della loro interazione (Categoria \times Gruppo), sui punteggi del SAM relativi alle dimensioni di valenza ed *arousal*, sono stati implementati 2 modelli lineari ad effetti misti (*Linear Mixed-Effect Models*, LMMs; Bates et al., 2014). Per calcolare i modelli è stato utilizzato il pacchetto *lme4* (Bates et al., 2015). Entrambi i modelli includevano la valutazione soggettiva (*arousal* o valenza) dello stimolo come variabile dipendente e le variabili Categoria (piacevole, neutra, spiacevole), Gruppo (con familiarità, depressione subclinica e di controllo) e la loro interazione (Categoria \times Gruppo) come predittori fissi. La variabile Sesso è stata inserita come covariata per controllare eventuali differenze legate al sesso biologico. I modelli sono specificati come segue: *Modello* \leftarrow *lmer* (*SAM Valenza o Arousal* \sim *Categoria* \times *Gruppo* + *Sesso* + (1|*Soggetto*)). Per ciascun parametro sono stati riportati i gradi di libertà (gdl), i valori di F, i *p*-value e gli intervalli di confidenza, calcolati tramite la funzione *Anova* (*lme4*, Bates et al., 2015). Gli effetti significativi sono stati poi approfonditi mediante test *post-hoc* di Tukey, utilizzando il pacchetto *emmeans* (Russell et al., 2024).

Cue P-300 e LPP. Cue P300 e LPP. Per testare l'ipotesi principale, sono stati utilizzati due modelli lineari a effetti misti per le componenti ERP considerate (Cue-P300 e LPP). Entrambi i modelli includevano come variabile dipendente l'ampiezza dell'ERP. Le variabili Categoria, Gruppo e la loro interazione (Categoria × Gruppo) sono state inserite come predittori fissi, mentre la variabile sesso è stata inserita come covariata per controllare eventuali differenze legate al sesso biologico. I modelli sono specificati come segue: $Modello \leftarrow lmer (Cue-P300 \text{ o } LPP \sim Categoria \times Gruppo + Sesso + (1|Soggetto), data = data_parietal)$.

Così come per le valutazioni soggettive degli stimoli, anche per i parametri dei modelli sugli ERPs sono stati riportati i gradi di libertà (gdl), i valori di F, i *p*-value e gli intervalli di confidenza, calcolati tramite la funzione *Anova* del pacchetto *lme4* (Bates et al., 2015). Gli effetti significativi sono stati esplorati approfonditi mediante test *post-hoc* di Tukey del pacchetto *emmeans* (Russell et al., 2024).

3.3 Risultati

Valenza e Arousal. L'analisi relativa alla dimensione dell'*arousal* ha evidenziato un effetto significativo della Categoria emozionale, mentre non sono emersi effetti principali del Gruppo né interazioni significative Gruppo × Categoria (Tabella 3.2 e 3.3). Le analisi *post-hoc* condotte sulla variabile Categoria hanno mostrato che, in tutti e tre i gruppi, gli stimoli piacevoli ($p < .001$) e quelli spiacevoli ($p < .001$) sono stati percepiti come significativamente più attivanti rispetto agli stimoli neutri. Inoltre, gli stimoli piacevoli sono stati valutati come significativamente meno attivanti rispetto a quelli spiacevoli ($p < .001$; Figura 3.5).

Tabella 3.2 Parametri stimati dell'ANOVA per la predizione dei punteggi di *arousal* percepito in risposta agli stimoli piacevoli, neutri e piacevoli nei tre gruppi (controlli, familiarità, depressione subclinica).

Arousal			
Predittori	<i>gdl</i>	<i>F</i>	<i>p-value</i>
Categoria	2	253.39	< .001***
Gruppo	2	1.32	.27
Categoria × Gruppo	6.69	1.66	.16

Note. Gli effetti statisticamente significativi sono evidenziati in grassetto. Il numero di asterischi indica il grado di significatività statistica (***) $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$).

Tabella 3.3 Valori medi e deviazione standard dei punteggi di *arousal* percepito in risposta agli stimoli spiacevoli, neutri e piacevoli nei tre gruppi (controlli, familiarità, depressione subclinica).

<i>Media (SD)</i>	<i>Spiacevoli</i>	<i>Piacevoli</i>	<i>Neutre</i>
<i>Controllo</i>	5.91 (0.37)	5.08 (0.32)	2.19 (0.17)
<i>Familiarità</i>	6.04 (0.37)	5.38 (0.35)	2.29 (0,30)
<i>Depressione subclinica</i>	5.10 (0.31)	4.73 (0.25)	2.17 (0.22)

Valori medi di *Arousal* percepito

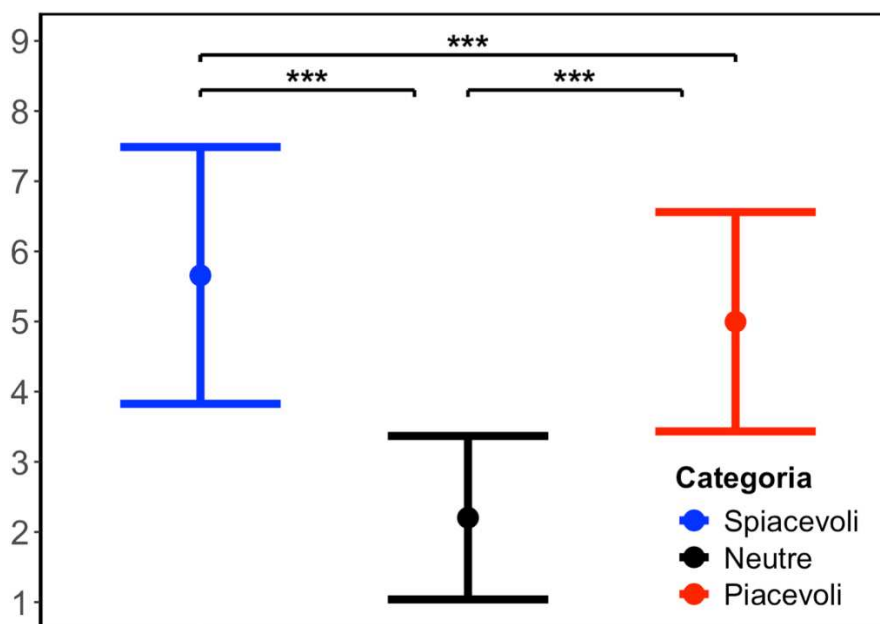


Figura 3.5 Media dei punteggi soggettivi di *arousal* dei partecipanti a seconda della Categoria emozionale (spiacevole = blu, neutra = nero, piacevole = rosso). *Note.* Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media e gli asterischi indicano il grado di significatività dei confronti *post-hoc* tra categorie emozionali (***) $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$).

Le analisi della dimensione della valenza hanno rilevato un effetto principale significativo della Categoria emozionale. Nessun effetto significativo è emerso per la variabile Gruppo o per l'interazione tra le due variabili Categoria \times Gruppo (Tabella 3.4 e 3.5). I confronti *post-hoc* per la variabile Categoria hanno evidenziato valori di valenza percepita più elevati per le immagini piacevoli rispetto alle neutre ($p < .001$) e alle spiacevoli ($p < .001$), così come valori meno elevati per le immagini spiacevoli rispetto alle neutre ($p < .001$; Figura 3.6).

Tabella 3.4 Parametri stimati dell'ANOVA per la predizione dei punteggi di valenza percepita in risposta agli stimoli spiacevoli, neutri e piacevoli nei tre gruppi (controlli, familiarità, depressione subclinica).

Valenza			
Predittori	<i>gdl</i>	<i>F</i>	<i>p-value</i>
Categoria	2	271.94	< .001***
Gruppo	2	1.18	.31
Categoria × Gruppo	4	0.93	.45

Note. Gli effetti statisticamente significativi sono evidenziati in grassetto. Il numero di asterischi indica il grado di significatività statistica (***) $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$).

Tabella 3.5 Valori medi e deviazione standard dei punteggi di valenza percepita in risposta agli stimoli spiacevoli, neutri e piacevoli nei tre gruppi (controlli, familiarità, depressione subclinica).

<i>Media (SD)</i>	<i>Spiacevoli</i>	<i>Piacevoli</i>	<i>Neutre</i>
<i>Controllo</i>	2.76 (0.21)	6.71 (0.19)	5.10 (0.12)
<i>Familiarità</i>	2.46 (0.17)	6.63 (0.22)	5.21 (0.15)
<i>Depressione subclinica</i>	3.30 (0.22)	6.59 (0.18)	5.24 (0.16)

Valori medi di Valenza percepita

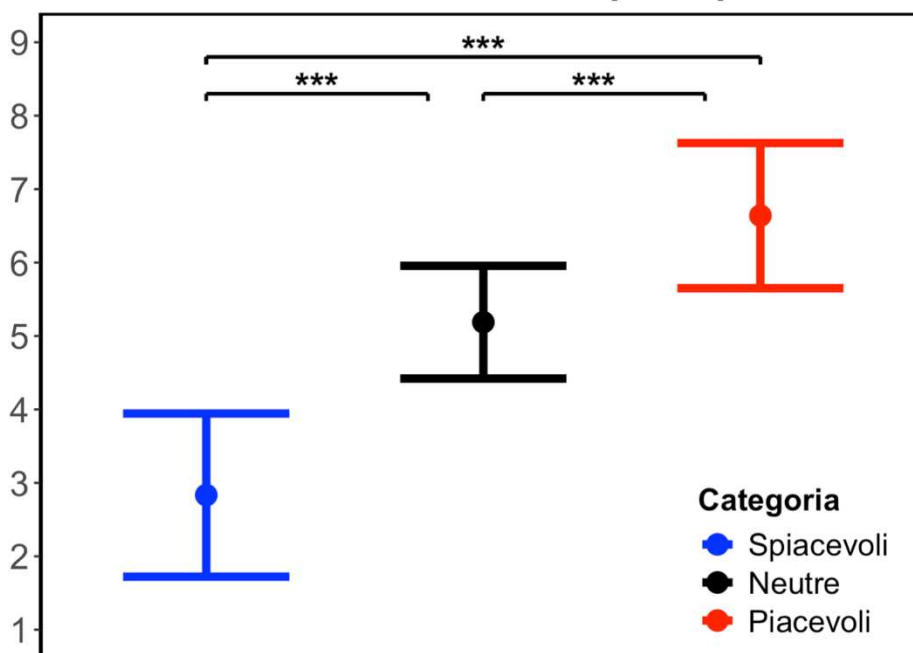


Figura 3.6 Media dei punteggi soggettivi di valenza dei partecipanti a seconda della Categoria emozionale (spiacevole = blu, neutra = nero, piacevole = rosso). *Note.* Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media e gli asterischi indicano il grado di significatività dei confronti *post-hoc* tra categorie emozionali (***) $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$).

Cue-P300. La Tabella 3.6 riporta i risultati del modello lineare a effetti misti sull'ampiezza della Cue-P300, in relazione alla Categoria emozionale, al Gruppo e alla loro interazione (Gruppo × Categoria). L'analisi degli effetti principali della componente Cue-P300 ha evidenziato effetti significativi per tutte le variabili considerate.

Le analisi *post-hoc within-subjects* sull'interazione significativa Gruppo × Categoria hanno evidenziato un'ampiezza significativamente maggiore della Cue-P300 per i *trial* emozionali piacevoli rispetto a quelli neutri (all $ps < .001$) in tutti e tre i gruppi esaminati (controlli, familiarità, depressione subclinica). Lo stesso pattern, una Cue-P300 aumentata si è verificato anche per i *trial* emozionali spiacevoli rispetto a quelli neutri nei gruppi di controllo e con familiarità (all $ps < .001$), mentre nei soggetti con depressione subclinica tale incremento, pur mantenendosi significativo, risultava attenuato ($p = .011$). Nessuna differenza significativa è emersa tra stimoli piacevoli e spiacevoli nei due gruppi a rischio (familiarità: $p = .99$; depressione subclinica: $p = .53$), mentre nel solo gruppo di controllo è stata riscontrata una Cue-P300 significativamente maggiore in risposta agli stimoli piacevoli rispetto a quelli spiacevoli ($p = .02$).

I confronti *post-hoc between-subjects* hanno mostrato una riduzione della Cue-P300 per i *trial* spiacevoli e piacevoli nei due gruppi con vulnerabilità rispetto ai controlli (spiacevoli: controllo – depressione subclinica, $p = .001$; controllo – familiarità, $p = .003$; piacevoli: controllo – depressione subclinica, $p < .001$; controllo – familiarità, $p < .001$). I tre gruppi hanno invece mostrato risposte comparabili per le immagini neutre, ad eccezione del gruppo con familiarità, per cui è stata osservata una Cue-P300 significativamente ridotta rispetto al gruppo di controllo ($p < .01$). I due gruppi con vulnerabilità non si differenziavano per l'ampiezza della Cue-P300 nelle tre categorie emozionali (all $ps > .15$).

Tabella 3.6 Parametri stimati dell'ANOVA per la componente Cue-P300.

Cue P-300			
Predittori	<i>gdl</i>	<i>F</i>	<i>p-value</i>
Categoria	2	49.11	< .001***
Gruppo	2	8.04	< .001***
Categoria × Gruppo	4	4.26	.002**
Sesso	1	5.57	.02*

Note. Il modello include come predittori fissi la Categoria emozionale dello stimolo (spiacevole, neutra, piacevole), il Gruppo di appartenenza (controlli, familiarità, depressione subclinica) e la loro interazione (Categoria × Gruppo). Gli effetti statisticamente significativi sono evidenziati in grassetto. Il numero di asterischi indica il grado di significatività statistica (*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$).

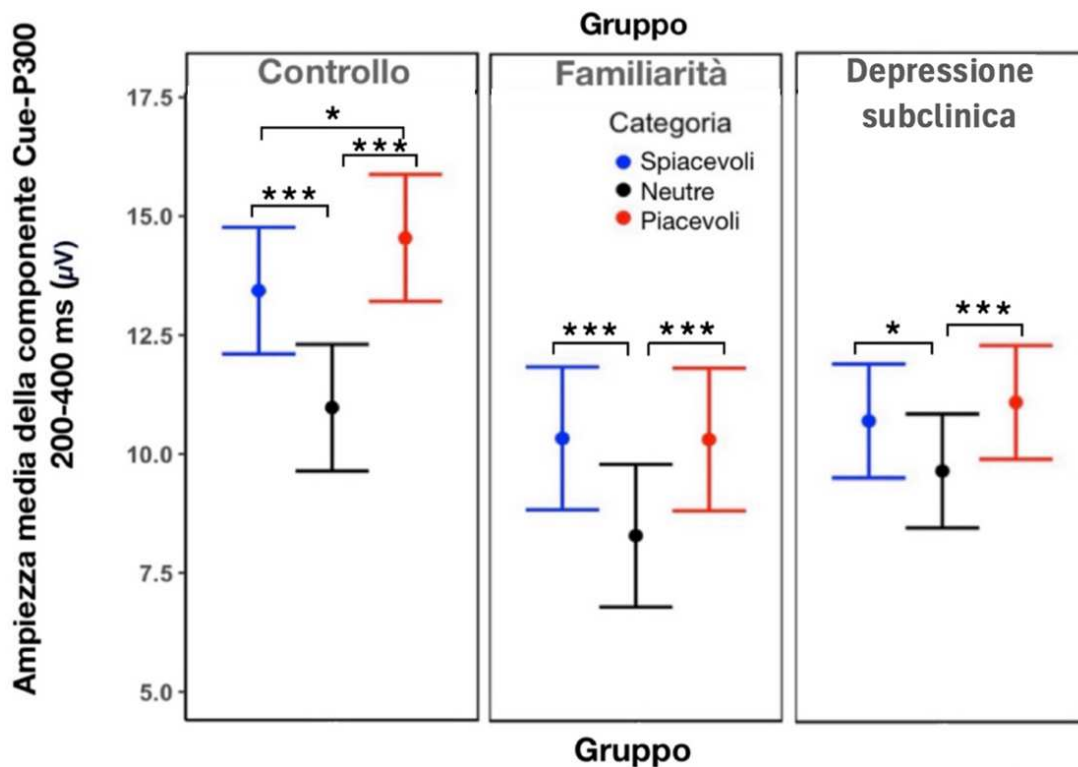


Figura 3.7 Ampiezza media del picco della Cue-P300 per la Categoria emozionale degli stimoli (spiacevole, neutra, piacevole) durante la visione del *cue* (S1) nel compito S1-S2, nei tre gruppi considerati: il gruppo di controllo (a sinistra), il gruppo con familiarità (al centro) e il gruppo con depressione subclinica (a destra). *Note.* Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media e gli asterischi indicano il grado di significatività dei confronti *post-hoc* tra categorie emozionali (***) $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$).

LPP. La Tabella 3.5 riporta i risultati del modello lineare a effetti misti sull'ampiezza dell'LPP, in funzione della Categoria emozionale, del Gruppo e della loro interazione (Gruppo \times Categoria). È emerso un effetto significativo per tutti i predittori inclusi nel modello.

Le analisi *post-hoc within-subjects* sull'interazione significativa Gruppo \times Categoria hanno evidenziato una maggior ampiezza dell'LPP per le immagini piacevoli e spiacevoli rispetto a quelle neutre in tutti e tre i gruppi (all $ps < .001$).

I confronti *post-hoc between-subjects* hanno invece evidenziato un'ampiezza dell'LPP significativamente maggiore nel gruppo di controllo rispetto ai gruppi a rischio in risposta agli stimoli spiacevoli (all $ps = .03$). Nei *trial* piacevoli, è emersa una differenza significativa tra il gruppo con familiarità e quello di controllo ($p = .02$) e marginalmente significativa tra il gruppo con depressione subclinica e i controlli sani ($p = .05$). Non sono invece emerse differenze significative nell'ampiezza dell'LPP tra i due gruppi a rischio (familiarità, depressione subclinica) in nessuna delle condizioni analizzate (spiacevole, neutra, piacevole). In relazione agli stimoli neutri, il gruppo con familiarità ha mostrato un'ampiezza dell'LPP significativamente ridotta sia rispetto al gruppo di controllo ($p = .003$) sia al gruppo con depressione subclinica ($p = .009$), mentre nessuna differenza significativa è emersa tra il gruppo di controllo e quello con depressione subclinica ($p = .56$).

Tabella 3.7 Parametri stimati del modello lineare a effetti misti per la componente LPP.

LPP			
Predittori	<i>gdl</i>	<i>F</i>	<i>p-value</i>
Categoria	2	140.46	< .001***
Gruppo	2	4.19	.02*
Categoria × Gruppo	4	2.55	.04*
Sesso	1	0.02	.89

Note. Il modello include come predittori fissi la Categoria emozionale dello stimolo (spiacevole, neutra, piacevole), il Gruppo di appartenenza (controlli, familiarità, depressione subclinica) e la loro interazione (Categoria × Gruppo). Gli effetti statisticamente significativi sono evidenziati in grassetto. Il numero di asterischi indica il grado di significatività statistica (*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$).

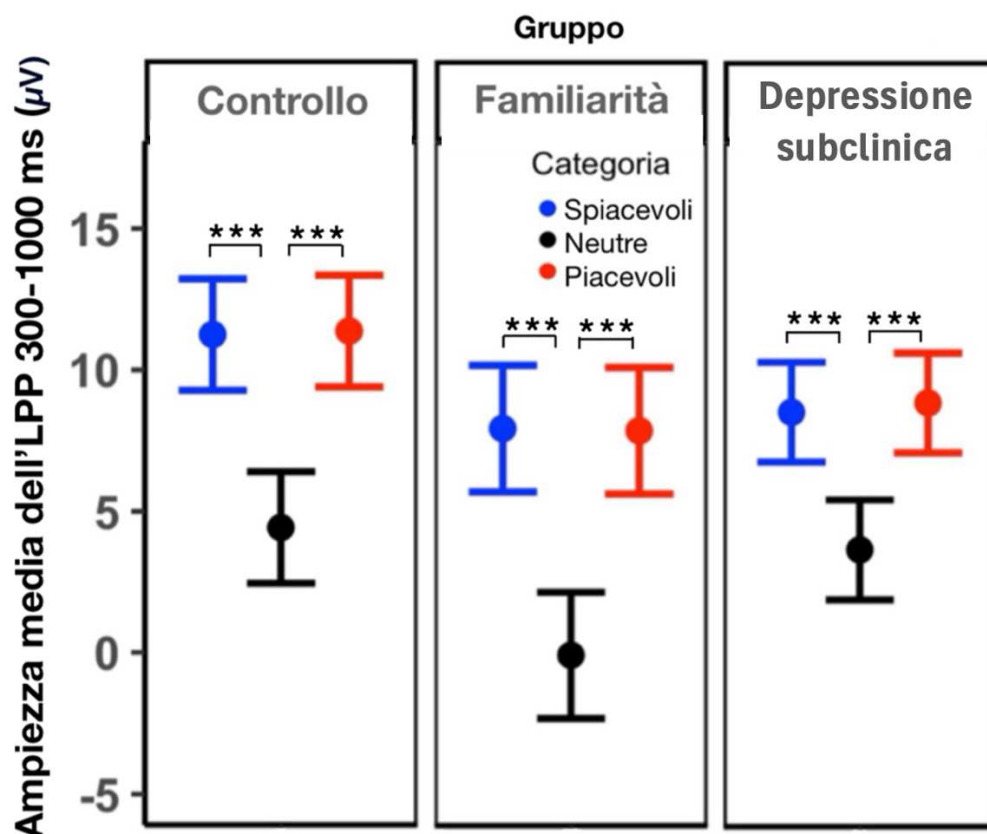


Figura 3.8 Ampiezza media dell'LPP per la Categoria emozionale degli stimoli (spiacevole, neutra, piacevole) durante la visione dello stimolo S2, nei tre gruppi considerati: il gruppo di controllo (a sinistra), il gruppo con familiarità (al centro) e il gruppo con depressione subclinica (a destra). *Note.* Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media e gli asterischi indicano il grado di significatività dei confronti *post-hoc* tra categorie emozionali (*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$).

3.4 Discussione e conclusioni

La depressione rappresenta una delle principali sfide per la salute pubblica a livello globale, sia per la sua elevata prevalenza sia per il significativo impatto che esercita sul funzionamento degli individui che ne sono affetti. Si tratta di un disturbo eterogeneo e multifattoriale, che complica il processo diagnostico e terapeutico (Cramer et al., 2016; Zimmerman et al., 2015). Inoltre, la depressione è spesso accompagnata da ricadute e, se non trattata, nel tempo tende a cronicizzare (Pine et al., 1999; Thunedborg et al., 1995).

In questo contesto, risulta fondamentale promuovere un approccio preventivo, mirato all'identificazione precoce dei principali fattori di rischio e meccanismi implicati nell'esordio del disturbo (Cuijpers et al., 2012). Lo studio delle popolazioni a rischio, come gli individui con familiarità per la depressione o con sintomi subclinici rappresenta un passo cruciale in questa direzione (Cuijpers et al., 2012; Kessler et al., 2014). Questi individui, pur in assenza di diagnosi clinica, mostrano un rischio aumentato di sviluppare depressione maggiore (Horwath et al., 1992; Leveni et al., 2018), potenzialmente legato a un'elaborazione disfunzionale degli stimoli emotivi (Moretta et al., 2021; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023; Ren et al., 2024).

Alla luce di queste premesse, il presente studio si è proposto di indagare i correlati neurali dei processi di anticipazione ed elaborazione emozionale in risposta a stimoli emotigeni in un campione di giovani adulti sani, con depressione subclinica o familiarità per la depressione ma privi di sintomi depressivi attuali. A tale scopo, è stato impiegato un compito S1-S2 di visione passiva di immagini a contenuto emozionale, che ha consentito di esaminare separatamente le componenti ERP (Cue-P300, SPN e LPP) associate alle diverse fasi della risposta emozionale (Buodo et al., 2012). In linea con i risultati presenti in letteratura, l'ipotesi principale era che i soggetti a rischio (familiarità, depressione subclinica) manifestassero ampiezze ridotte della Cue-P300 e dell'LPP rispetto al gruppo di controllo, sia nei *trial* piacevoli sia in quelli spiacevoli (e.g., Buodo et al., 2012; MacNamara et al., 2016; Moretta et al., 2021; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023; Weinberg et al., 2017). È stata inoltre ipotizzata un'attenuata differenziazione tra stimoli emozionali e neutri nei gruppi a rischio (Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023).

Per quanto riguarda la fase anticipatoria, i risultati delle analisi statistiche condotte sulla Cue-P300 hanno confermato la prima ipotesi, evidenziando che, a livello *between-subjects*, i due gruppi a rischio per la depressione (familiarità, depressione subclinica) hanno mostrato una significativa riduzione dell'ampiezza della Cue-P300 rispetto al gruppo di controllo, sia per gli stimoli piacevoli sia spiacevoli. Questa diminuzione dell'ampiezza della Cue-P300 in risposta agli stimoli emozionali nei soggetti con vulnerabilità per la depressione suggerisce la presenza di una ridotta allocazione delle risorse attentive verso stimoli salienti a livello affettivo. Tale risultato è in linea con quanto riscontrato

da studi precedenti (Luckhardt et al., 2023; Moretta et al., 2021; Thompson et al., 2023; White et al., 2021). Inoltre, il gruppo con familiarità per la depressione ha evidenziato una Cue-P300 significativamente ridotta rispetto al gruppo di controllo per i *trial* neutri. Questo dato suggerisce che i soggetti con familiarità per la depressione possano essere caratterizzati da un ridotto *engagement* affettivo anche verso stimoli neutri, che potrebbe riflettere una vulnerabilità stabile nella capacità di allocare risorse attentive a segnali ambientali, in linea con il modello dell'insensibilità al contesto emotivo (ECI; Rottenberg et al., 2005).

A livello *within-subjects* invece, parzialmente in contrasto con la seconda ipotesi di questo studio, tutti i partecipanti, indipendentemente dal gruppo di appartenenza, hanno mostrato un'ampiezza della Cue-P300 significativamente maggiore per gli stimoli emozionali sia piacevoli sia spiacevoli rispetto a quelli neutri, suggerendo che gli stimoli salienti a livello emozionale inducono un maggiore coinvolgimento emotivo rispetto agli stimoli neutri in tutti i gruppi analizzati. Nel gruppo di controllo è stato osservato anche un aumento marginalmente significativo dell'ampiezza della Cue-P300 nei *trial* piacevoli, rispetto ai *trial* spiacevoli. Questo effetto potrebbe indicare una maggiore allocazione delle risorse attentive verso gli stimoli piacevoli e quindi una predominanza dei Sistemi di Valenza Positiva su quelli di Valenza Negativa. Il fatto che questo incremento dell'ampiezza della Cue-P300 per gli stimoli piacevoli rispetto agli spiacevoli non si sia verificato invece nei gruppi sperimentali (familiarità, depressione subclinica) può suggerire una riduzione dell'allocatione delle risorse attentive verso gli stimoli piacevoli e una ridotta modulazione da parte del Sistema di Valenza Positiva, in linea con la seconda ipotesi di questo studio e con quanto osservato in studi precedenti (es., Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023).

Analogamente a quanto osservato per la Cue-P300 e in linea con la prima ipotesi, a livello *between-subjects*, è emersa un'ampiezza significativamente ridotta del potenziale LPP nei soggetti a rischio di depressione (familiarità, depressione subclinica) rispetto al gruppo di controllo. Questa attenuazione della componente LPP è stata riscontrata sia per i *trial* piacevoli, come ampiamente riscontrato in letteratura (e.g., Foti et al., 2010; MacNamara et al., 2016; Weinberg et al., 2017), sia in relazione ai *trial* spiacevoli, in linea con il modello dell'insensibilità al contesto emozionale (ECI; Rottenberg et al., 2005). Questi risultati supportano l'idea che la depressione clinica (e.g., MacNamara et al., 2016; Weinberg et al., 2017), così come le condizioni di vulnerabilità (e.g., Moretta et al., 2021; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023), siano caratterizzate da una ridotta attenzione motivata per gli stimoli emozionali, indipendentemente dalla loro valenza (Bylsma et al., 2008). In relazione agli stimoli neutri, e similmente a quanto riscontrato in relazione alla Cue-P300 il gruppo con familiarità ha mostrato un'ampiezza dell'LPP significativamente ridotta sia rispetto al gruppo di controllo sia al gruppo con depressione subclinica, mentre nessuna differenza significativa

è emersa tra il gruppo di controllo e quello con depressione subclinica. Questi risultati suggeriscono che i soggetti con familiarità per la depressione possano presentare oltre a un ridotto *engagement* affettivo verso stimoli neutri, anche una compromissione nell'allocazione dell'attenzione e nell'elaborazione efficace di stimoli ambientali privi di salienza motivazionale.

A livello *within-subjects*, tutti i gruppi hanno mostrato un LPP significativamente più ampio in risposta a stimoli emozionali (indipendentemente dalla loro valenza) rispetto a quelli neutri, mentre non sono emerse differenze significative tra stimoli piacevoli e spiacevoli. Il fatto che non siano emerse differenze tra i gruppi a rischio e il gruppo di controllo è in contrasto con la seconda ipotesi, che prevedeva una ridotta differenziazione tra stimoli emozionali e neutri nei due gruppi a rischio (familiarità, depressione subclinica), rispetto ai controlli, suggerendo una ridotta elaborazione degli stimoli emotigeni. I risultati ottenuti indicano, piuttosto, che le immagini affettivamente salienti evocano un maggiore coinvolgimento motivazionale e attenzionale nella fase di elaborazione, a prescindere dalla valenza e dalla vulnerabilità per il disturbo.

In contrasto con quanto atteso, e con quanto emerso in studi precedenti (Buodo et al., 2012; Poli et al., 2007; Takeuchi et al., 2005), questa ricerca non ha evidenziato un effetto di modulazione affettiva per l'SPN in nessuno dei gruppi considerati, motivo per cui questo indice non è stato incluso nelle analisi statistiche. Di conseguenza, non è stato possibile esaminare la fase di anticipazione affettiva immediatamente precedente allo stimolo S2. Una possibile interpretazione può essere legata al grado di prevedibilità all'interno del compito S1-S2 adottato. In questo studio, i *cue* preannunciavano sempre la valenza dello stimolo successivo, riducendo così la componente di incertezza, che è stata invece indicata da vari studi come un elemento cruciale per la generazione della SPN (e.g., Tanovic & Joormann, 2019). È plausibile ipotizzare che utilizzare stimoli più salienti dal punto di vista motivazionale, o introdurre un certo grado di incertezza nella predizione dello stimolo, potrebbe potenziare la risposta anticipatoria e favorire la rilevazione della SPN (Kotani et al., 2003; Tanovic & Joormann, 2019).

Le valutazioni soggettive di valenza e *arousal*, rilevate mediante il *Self-Assessment Manikin* (SAM; Bradley & Lang, 1994), non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i gruppi (controllo, familiarità, depressione subclinica), suggerendo un'elaborazione affettiva comparabile a livello soggettivo. Nello specifico, gli stimoli spiacevoli e piacevoli sono stati valutati come significativamente più attivanti rispetto a quelli neutri da tutti i gruppi, con una maggiore attivazione riferita per le immagini spiacevoli. Tale pattern è coerente con quanto frequentemente riscontrato in letteratura, secondo cui gli stimoli spiacevoli tendono a elicitare un *arousal* soggettivo maggiore rispetto a quelli piacevoli (es., Poli et al., 2007; Takeuchi et al., 2005).

Relativamente alla dimensione della valenza, invece, tutti e tre i gruppi hanno attribuito punteggi più elevati di piacevolezza agli stimoli piacevoli, intermedi agli stimoli neutri e valori bassi agli stimoli spiacevoli. Nel complesso, l'assenza di differenze significative tra i gruppi nelle valutazioni soggettive di valenza e *arousal* indica che l'appartenenza al gruppo, e più specificatamente la condizione di vulnerabilità per la depressione (familiarità, depressione subclinica) non ha influenzato in modo rilevante la percezione consapevole delle proprietà affettive degli stimoli. Al contrario, le misure psicofisiologiche hanno evidenziato differenze marcate tra i gruppi, indicando che l'analisi degli ERPs rappresenta un indicatore sensibile di vulnerabilità, capace di rilevare soggetti ad alto rischio anche in assenza di variazioni nelle valutazioni soggettive di valenza e *arousal*.

Dal punto di vista clinico, emerge, l'importanza di adottare un approccio multidimensionale nella valutazione dei disturbi mentali e delle condizioni di rischio, integrando le misure fisiologiche a quelle soggettive e comportamentali. Questo approccio consente di identificare con maggiore precisione i soggetti vulnerabili, anche in assenza di sintomi evidenti, migliorando così l'efficacia degli interventi preventivi e terapeutici a diversi livelli. I risultati emersi dalle misure relative alla Cue-P300 e all'LPP mostrano, infatti, potenziali applicazioni nella prevenzione primaria (ad esempio, tali indici potrebbero essere integrati in protocolli di *screening* finalizzati all'identificazione precoce dei soggetti a rischio di sviluppare il disturbo, anche in assenza di sintomi clinici manifesti), nella prevenzione secondaria (nell'identificazione precoce e nello sviluppo di interventi mirati su soggetti con sintomatologia subclinica o familiarità per la depressione) e nella prevenzione terziaria (nel monitoraggio dell'efficacia degli interventi proposti e nella prevenzione delle ricadute, nel caso di popolazioni cliniche). Oltre alle misure proposte, il riconoscimento tempestivo della vulnerabilità individuale consentirebbe di sviluppare anche interventi psicoeducativi mirati, volti a promuovere una maggiore consapevolezza dei meccanismi sottesi alla depressione, dei fattori di rischio e delle strategie comportamentali utili a ridurre la probabilità di esordio (nel caso della familiarità per la depressione) o di peggioramento dei sintomi (nel caso della depressione subclinica).

Dal punto di vista terapeutico, diversi studi hanno osservato che gli stessi approcci adottati nella depressione maggiore, pur risultando efficaci nel ridurre i sintomi e il rischio di cronicizzazione, mostrano una minore efficacia nelle fasi subcliniche e precliniche del disturbo (Buntrock et al., 2016; Cuijpers et al., 2014; Yun et al., 2017). Questa ridotta efficacia sembrerebbe derivare da una comprensione ancora limitata dei meccanismi eziopatologici specifici delle fasi prodromiche e dal fatto che molti dei trattamenti attualmente disponibili sono indirizzati a processi implicati nel mantenimento della patologia conclamata, spesso assenti nelle fasi iniziali. Pertanto, è necessario promuovere ulteriori ricerche volte all'identificazione di biomarcatori specifici nelle condizioni di

rischio, al fine di sviluppare protocolli di intervento più mirati e maggiormente efficaci per queste fasi.

In questo contesto, gli indici elettrofisiologici come la Cue-P300 e l'LPP potrebbero rappresentare strumenti preziosi per il monitoraggio longitudinale del funzionamento affettivo e cognitivo, supportando la valutazione dell'efficacia degli interventi preventivi e, in caso di sviluppo di patologia conclamata, anche di quelli terapeutici, non solo sul piano soggettivo e comportamentale, ma anche a livello fisiologico. Inoltre, l'evidenza di una modulazione ridotta di questi potenziali nelle fasi di anticipazione ed elaborazione affettiva apre alla possibilità di sviluppare interventi mirati, come il *neurofeedback*, che permetterebbe di intervenire sulla modulazione di questi ERPs e potenziare i meccanismi di regolazione emozionale intervenendo tempestivamente, prima che la condizione cronicizzi ed evolva in un disturbo conclamato (Cuijpers et al., 2014).

Questo studio presenta però alcuni limiti che è importante considerare ai fini dell'interpretazione dei risultati ottenuti. In primo luogo, sebbene la numerosità complessiva del campione sia generalmente soddisfacente, la distribuzione tra i gruppi non è completamente bilanciata, con un numero inferiore di partecipanti nel gruppo con familiarità per la depressione (n=20) rispetto ai gruppi con depressione subclinica (n=39) e controlli (n=30). Tale discrepanza potrebbe limitare la potenza statistica dello studio, riducendo la possibilità di rilevare differenze specifiche soprattutto nel gruppo con familiarità.

Inoltre, la predominanza del sesso femminile, soprattutto nel gruppo con familiarità (90%) rispetto ai gruppi: subclinico (64%) e di controllo (63%) limita la generalizzabilità dei risultati. Sebbene il sesso sia stato incluso come covariata nelle analisi, risultando marginalmente significativo per la componente Cue-P300 e non significativo per l'LPP, la sua distribuzione asimmetrica e la prevalenza di partecipanti di sesso femminile, tutte studentesse dell'Università di Padova, riduce la possibilità di estendere i risultati a popolazioni più varie per sesso, età e provenienza geografica. Infine, la natura trasversale dello studio limita la possibilità di stabilire relazioni causali tra la riduzione dell'ampiezza degli ERPs e lo sviluppo futuro della sintomatologia depressiva. Il fatto di aver effettuato una sola valutazione non permette, infatti, di distinguere se le differenze osservate rappresentino fattori di vulnerabilità preclinica, marcatori precoci di evoluzione verso una depressione conclamata o semplicemente variazioni temporanee non correlate a un esito clinico specifico. Pertanto, sono necessari studi longitudinali con campioni più ampi e rappresentativi per chiarire la direzionalità e la stabilità di tali alterazioni nel tempo, migliorandone la rilevanza clinica e predittiva.

In conclusione, lo studio ha permesso di individuare un pattern specifico di riduzione nell'ampiezza degli ERPs associati al reclutamento delle risorse attentive verso stimoli affettivi

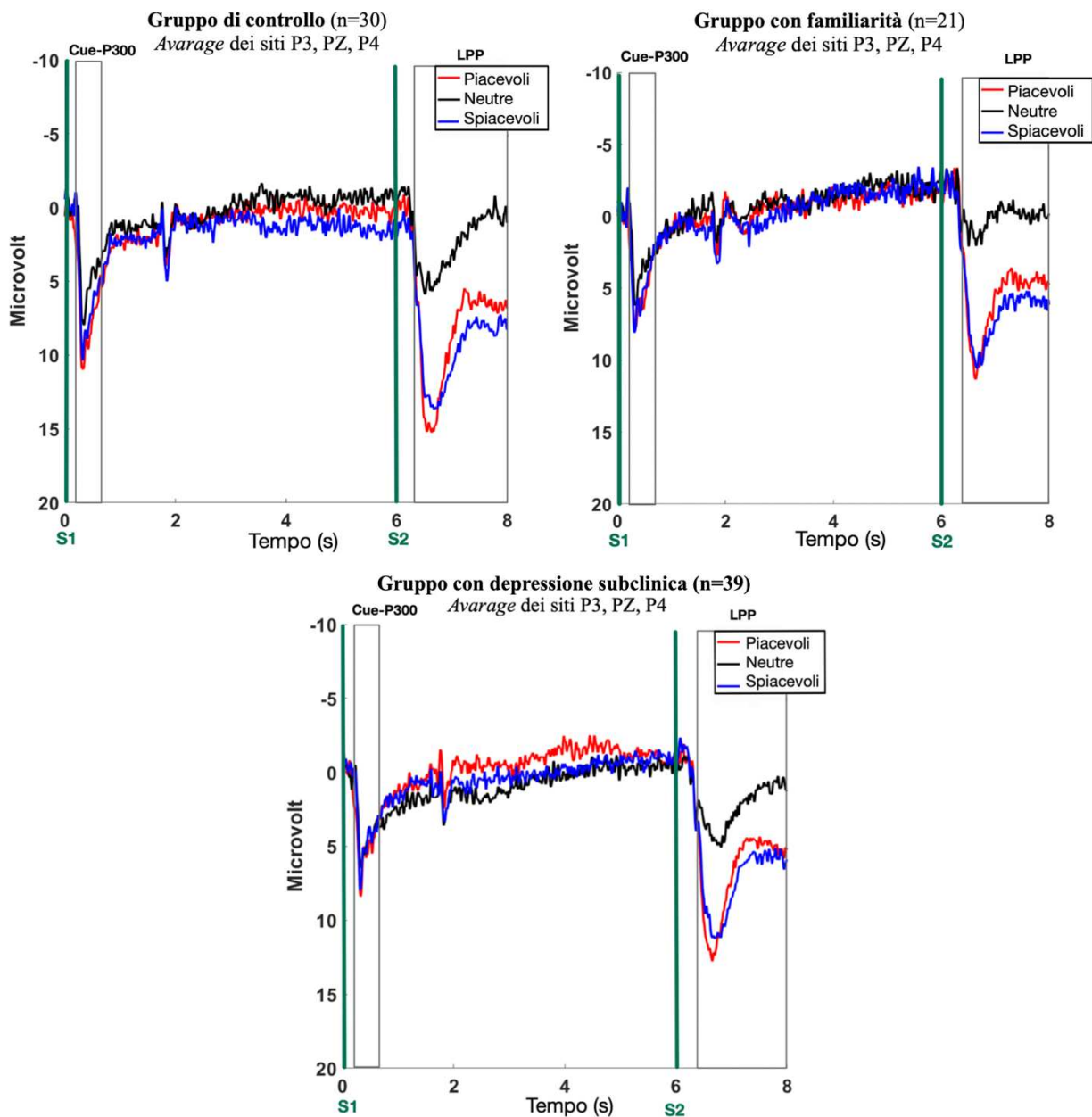
anticipati (Cue-P300) e all'attenzione motivata (LPP) nei gruppi a rischio di sviluppare depressione, rappresentati da soggetti con sintomatologia subclinica e familiarità per il disturbo, indipendentemente dalla valenza degli stimoli presentati. Questi indicatori psicofisiologici potrebbero rappresentare strumenti preziosi per lo *screening* precoce, la progettazione di interventi mirati e personalizzati e la valutazione dell'efficacia di strategie preventive.

APPENDICE

Allegato 1

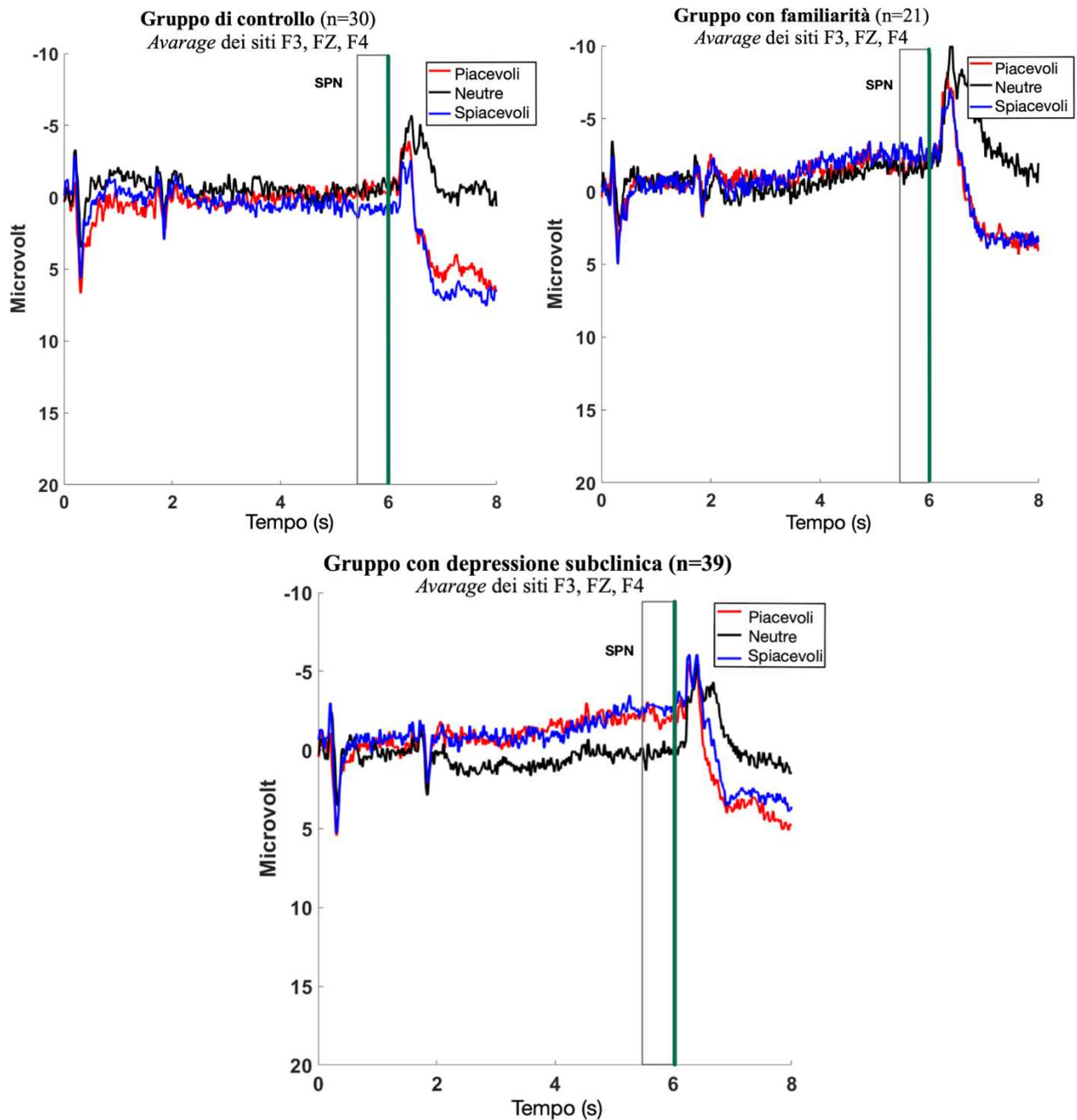
Grand average degli ERP negli elettrodi parietali

Grand average degli ERPs durante il compito S1-S2 negli elettrodi parietali (P3, Pz, P4) nei tre gruppi (controllo, familiarità per la depressione e depressione subclinica). Il segnale anticipatorio *cue* (S1) è stato presentato a 0 s, mentre lo stimolo emozionale (S2) a 6 s (in corrispondenza delle due linee verde scuro). La Cue-P300 è stata valutata, nei siti parietali, come l'ampiezza del picco massimo nella prima finestra evidenziata dal riquadro nero (200 – 400 ms). L'LPP è stato valutato, nei siti parietali, come la media dell'ampiezza nella seconda finestra evidenziata dal riquadro nero (300-1000 ms).



Allegato 2 **Grand average degli ERP negli elettrodi frontali**

Grand average degli ERPs durante il compito S1-S2 negli elettrodi frontali (F3, Fz, F4) nei tre gruppi (controllo, familiarità per la depressione e depressione subclinica). Il segnale anticipatorio *cue* (S1) è stato presentato a 0 s, mentre lo stimolo emozionale (S2) a 6 s (in corrispondenza della linea verde scuro). Il riquadro nero indica la finestra temporale in cui la componente SPN dovrebbe emergere (200 ms prima della presentazione di S2).



BIBLIOGRAFIA

- Adam, E. K., Doane, L. D., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Craske, M. G., and Griffith, J. W. (2010). Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology* 35, 921–931.
- Ait Oumeziane, B., Jones, O., & Foti, D. (2019). Neural sensitivity to social and monetary reward in depression: Clarifying general and domain-specific deficits. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, 199.
- Allen, N. B., Trinder, J., & Brennan, C. (1999). Affective startle modulation in clinical depression: preliminary findings. *Biological psychiatry*, 46(4), 542–550.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th edn, American Psychiatric Publishing, Inc.
- Antypa, N., Drago, A., & Serretti, A. (2013). The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(8), 1597–1610.
- Augustinavicius, J. L., Zanjani, A., Zakzanis, K. K., & Shapiro, C. M. (2014). Polysomnographic features of early-onset depression: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 158, 11–18.
- Baddeley, A. D., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2009). *La memoria*. Il Mulino.
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalter, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., & 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.
- Bandura, A. (1986). *Social foundations of thought and action: A social cognitive theory*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
- Bartels, A., & Zeki, S. (2004). The neural correlates of maternal and romantic love. *NeuroImage*, 21(3), 1155–1166.
- Bat-Pitault, F., Da Fonseca, D., Cortese, S., Le Strat, Y., Kocher, L., Rey, M., Adrien, J., Deruelle, C., & Franco, P. (2013). The sleep macroarchitecture of children at risk for depression recruited in sleep centers. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 28(3), 168–173.
- Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S (2015). “Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4.” *Journal of Statistical Software*, 67(1), 1–48.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2015). *Neuroscienze: esplorando il cervello* (4ª ed.). Ambrosiana.
- Beck A. T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *The American journal of psychiatry*, 165(8), 969–977.
- Beck, A. T. *Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects*. (Harper & Row, New York, 1967)
- Beck, A. T., & Bredemeier, K. (2016). A Unified Model of Depression: Integrating Clinical, Cognitive, Biological, and Evolutionary Perspectives. *Clinical Psychological Science*, 4(4), 596-619.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck depression inventory–II. *Psychological assessment*.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1987). Beck depression inventory. *San Antonio, TX*.
- Bekhuis, E., Boschloo, L., Rosmalen, J. G., de Boer, M. K., & Schoevers, R. A. (2016). The impact of somatic symptoms on the course of major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 205, 112–118.
- Benning, S. D., & Ait Oumeziane, B. (2017). Reduced positive emotion and underarousal are uniquely associated with subclinical depression symptoms: Evidence from psychophysiology, self-report, and symptom clusters. *Psychophysiology*, 54(7), 1010–1030.

- Berking, M., & Wupperman, P. (2012). Emotion regulation and mental health: recent findings, current challenges, and future directions. *Current opinion in psychiatry*, 25(2), 128–134.
- Berpohl, F., Pascual-Leone, A., Amedi, A., Merabet, L.B., Fregni, F., Gaab, N., Alsop, D., Schlaug, G. and Northoff, G. (2006), Attentional modulation of emotional stimulus processing: An fMRI study using emotional expectancy. *Hum. Brain Mapp.*, 27: 662-677.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain research. Brain research reviews*, 28(3), 309–369.
- Bhagwagar, Z., Hafizi, S., and Cowen, P. J. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology* 182, 54–57.
- Bistricky, S. L., Atchley, R. A., Ingram, R., and O'Hare, A. (2014). Biased processing of sad faces: an ERP marker candidate for depression susceptibility. *Cogn. Emot.* 28, 470–492.
- Bistricky, S. L., Ingram, R. E., Siegle, G. J., & Short, M. (2015). Parental depression risk and reduced physiological responses during a valence identification task. *Cognitive Therapy and Research*, 39, 318-331.
- Blackburn IM, Roxborough HM, Muir WJ, Glabus M, Blackwood DH. *Perceptual and physiological dysfunction in depression. Psychological Medicine.* 1990;20(1):95–103. doi: 10.1017/s003329170001326x.
- Blackwood, D. H. R., Whalley, L. J., Christie, J. E., Blackburn, I. M., Clair, D. M. S., & McInnes, A. (1987). Changes in Auditory P3 Event-related Potential in Schizophrenia and Depression. *British Journal of Psychiatry*, 150(2), 154–160.
- Böcker, K. B. E., Baas, J. M. P., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2001). Stimulus-preceding negativity induced by fear: a manifestation of affective anticipation. *International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 77-90.
- Boecker, L., and Pauli, P. (2019). Affective startle modulation and psychopathology: implications for appetitive and defensive brain systems. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 103, 230–266.
- Boukezzi, S., Costi, S., Shin, L. M., Kim-Schulze, S., Cathomas, F., Collins, A., Russo, S. J., Morris, L. S., & Murrough, J. W. (2022). Exaggerated amygdala response to threat and association with immune hyperactivity in depression. *Brain, behavior, and immunity*, 104, 205–212.
- Bowyer, C. B., Brush, C. J., Patrick, C. J., & Hajcak, G. (2022). Effort and appetitive responding in depression: Examining deficits in motivational and consummatory stages of reward processing using the effort-doors task. *Biological Psychiatry Global Open Science*, 3(4), 1073-1082.
- Boyce, P., & Barriball, E. (2010). Circadian rhythms and depression. *Australian family physician*, 39(5), 307–310.
- Bradley, M. M. (2000). Emotion and motivation. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (2nd ed., pp. 602–642). Cambridge University Press.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 25(1), 49–59.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2007). Emotion and Motivation. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 581–607). chapter, Cambridge: Cambridge University Press.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion (Washington, D.C.)*, 1(3), 276–298.
- Bradley, M. M., Sabatinelli, D., Lang, P. J., Fitzsimmons, J. R., King, W., & Desai, P. (2003). Activation of the visual cortex in motivated attention. *Behavioral neuroscience*, 117(2), 369.
- Bradley, MM, Cuthbert, BN e Lang, PJ (1999). Affetto e riflesso di sussulto. In ME Dawson, AM Schell e AH Böhmelt (a cura di), *Modificazione dello sussulto: implicazioni per le neuroscienze, le scienze cognitive e la scienza clinica* (pp. 157-183). Cambridge University Press.

- Branco, D., Gonçalves, Ó. F., & Badia, S. B. I. (2023). A Systematic Review of International Affective Picture System (IAPS) around the World. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 23(8), 3866.
- Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 68(5), 815–834.
- Bronfenbrenner, U. (1979). *The ecology of human development: Experiments by nature and design*. Harvard University Press.
- Brudner, E. G., Denkova, E., Paczynski, M., & Jha, A. P. (2018). The role of expectations and habitual emotion regulation in emotional processing: An ERP investigation. *Emotion (Washington, D.C.)*, 18(2), 171–180.
- Brunia, C. H. M., & Van Boxtel, G. J. M. (2001). Wait and see. *International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 59–75.
- Brunia, C. H., Hackley, S. A., van Boxtel, G. J., Kotani, Y., & Ohgami, Y. (2011). Waiting to perceive: reward or punishment? *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 858–868.
- Buntrock, C., Ebert, D. D., Lehr, D., Smit, F., Riper, H., Berking, M., & Cuijpers, P. (2016). Effect of a Web-Based Guided Self-help Intervention for Prevention of Major Depression in Adults With Subthreshold Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(17), 1854–1863.
- Buodo, G. (2023). Psicofisiologia clinica e modelli nosografici in psicopatologia: il progetto Research Domain Criteria. In Palomba, D. (2023). *Prospettive della psicofisiologia clinica*. Carocci editore
- Buodo, G., Sarlo, M., Poli, S., Giada, F., Madalosso, M., Rossi, C., & Palomba, D. (2012). Emotional anticipation rather than processing is altered in patients with vasovagal syncope. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(7), 1319–1327.
- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical psychology review*, 27(8), 959–985.
- Burkhouse, K. L., & Kujawa, A. (2023). Annual Research Review: Emotion processing in offspring of mothers with depression diagnoses - a systematic review of neural and physiological research. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 64(4), 583–607.
- Bylsma, L. M. (2021). Emotion context insensitivity in depression: Toward an integrated and contextualized approach. *Psychophysiology*, 58(2), e13715.
- Bylsma, L. M., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clinical psychology review*, 28(4), 676–691.
- Byrne, E. M., Heath, A. C., Madden, P. A., Pergadia, M. L., Hickie, I. B., Montgomery, G. W., Martin, N. G., & Wray, N. R. (2014). Testing the role of circadian genes in conferring risk for psychiatric disorders. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 165B(3), 254–260.
- Cacioppo, J. T., & Berntson, G. G. (1994). Relationships between attitudes and evaluative space: A critical review with emphasis on the separability of positive and negative substrates. *Psychological Bulletin*, 115, 401–423.
- Casey, B. J., Craddock, N., Cuthbert, B. N., Hyman, S. E., Lee, F. S., & Ressler, K. J. (2013). DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research?. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(11), 810–814.
- Casper, R. C., Redmond, D. E., Jr, Katz, M. M., Schaffer, C. B., Davis, J. M., & Koslow, S. H. (1985). Somatic symptoms in primary affective disorder. Presence and relationship to the classification of depression. *Archives of general psychiatry*, 42(11), 1098–1104.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ... & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386–389.

- Chou, L. C., Pan, Y. L., & Lee, C. L. (2020). Emotion anticipation induces emotion effects in neutral words during sentence reading: Evidence from event-related potentials. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 20(6), 1294–1308.
- Christensen, M. V., Kyvik, K. O., and Kessing, L. V. (2006). Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol. Med.* 36, 1119–1129.
- Cisler, J. M., & Koster, E. H. (2010). Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clinical Psychology Review*, 30(2), 203–216.
- Clark, L. A., Cuthbert, B., Lewis-Fernández, R., Narrow, W. E., & Reed, G. M. (2017). Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychological science in the public interest: a journal of the American Psychological Society*, 18(2), 72–145.
- Clark, L. A., Watson, D., & Reynolds, S. (1995). Diagnosis and classification of psychopathology: challenges to the current system and future directions. *Annual review of psychology*, 46, 121–153.
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data: Theory and practice*. The MIT Press
- Connor, W. H., & Lang, P. J. (1969). Cortical slow-wave and cardiac rate responses in stimulus orientation and reaction time conditions. *Journal of Experimental Psychology*, 82(2), 310–320.
- Cook, E. W., Davis, T. L., Hawk, L. W., Spence, E. L., & Gautier, C. H. (1992). Fearfulness and Startle Potentiation during Aversive Visual Stimuli. *Psychophysiology*, 29(6), 633–645.
- Cramer, A. O., van Borkulo, C. D., Giltay, E. J., van der Maas, H. L., Kendler, K. S., Scheffer, M., & Borsboom, D. (2016). Major Depression as a Complex Dynamic System. *PloS one*, 11(12), e0167490.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet (London, England)*, 381(9875), 1371–1379.
- Cuijpers, P., & Smit, F. (2004). Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 109(5), 325–331.
- Cuijpers, P., Beekman, A. T., & Reynolds, C. F., 3rd (2012). Preventing depression: a global priority. *JAMA*, 307(10), 1033–1034.
- Cuijpers, P., de Graaf, R., & van Dorsselaer, S. (2004). Minor depression: risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression. *Journal of affective disorders*, 79(1-3), 71–79.
- Cuijpers, P., Koole, S. L., van Dijke, A., Roca, M., Li, J., & Reynolds, C. F., 3rd (2014). Psychotherapy for subclinical depression: meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 205(4), 268–274.
- Cuijpers, P., Smit, F., Oostenbrink, J., de Graaf, R., Ten Have, M., & Beekman, A. (2007). Economic costs of minor depression: a population-based study. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 115(3), 229–236.
- Cuijpers, P., Vogelzangs, N., Twisk, J., Kleiboer, A., Li, J., & Penninx, B. W. (2013). Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 202(1), 22–27.
- Culpepper, L., Lam, R. W., & McIntyre, R. S. (2017). Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(9), 1383–1394.
- Cuthbert B. N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(1), 28–35.
- Cuthbert B. N. (2022). Research Domain Criteria (RDoC): Progress and Potential. *Current directions in psychological science*, 31(2), 107–114.

Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine*, 11, 126.

Cuthbert, B., Schupp, H., Bradley, M., Birbaumer, N., & Lang, P. (2000). Brain potentials in affective picture processing: Covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology*, 52(2), 95–111.

Damen, E. J., & Brunia, C. H. (1987). Changes in heart rate and slow brain potentials related to motor preparation and stimulus anticipation in a time estimation task. *Psychophysiology*, 24(6), 700–713.

Damme, K. S. F., Park, J. S., Vargas, T., Walther, S., Shankman, S. A., & Mittal, V. A. (2022). Motor abnormalities, depression risk, and clinical course in adolescence. *Biological psychiatry global open science*, 2(1), 61–69.

Davidson, R. J. (1992). Emotion and affective style: Hemispheric substrates. *Psychological Science*, 3(1), 39–43.

Davidson, R. J. (1992). Prolegomenon to the structure of emotion: Gleanings from neuropsychology. *Cognition and Emotion*, 6(3-4), 245–268.

De Moor, M. H., Beem, A. L., Stubbe, J. H., Boomsma, D. I., & De Geus, E. J. (2006). Regular exercise, anxiety, depression and personality: a population-based study. *Preventive medicine*, 42(4), 273–279.

De Zorzi, L., Ranfaing, S., Honoré, J., and Sequeira, H. (2021). Autonomic reactivity to emotion: a marker of sub-clinical anxiety and depression symptoms? *Psychophysiology* 58:e13774.

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

Dell'Acqua, C., Brush, C. J., Burani, K., Santopetro, N. J., J., Messerotti Benvenuti, S., et al. (2022). Reduced electrocortical responses to pleasant pictures in depression: a brief report on time-domain and time-frequency delta analyses. *Biol. Psychol.* 170:108302.

Dell'Acqua, C., Messerotti Benvenuti, S., Cellini, N., Brush, C. J., Ruggerone, A., & Palomba, D. (2024). Familial risk for depression is associated with reduced physical activity in young adults: evidence from a wrist-worn actigraphy study. *Translational psychiatry*, 14(1), 219.

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

Denny, B. T., Ochsner, K. N., Weber, J., & Wager, T. D. (2014). Anticipatory brain activity predicts the success or failure of subsequent emotion regulation. *Social cognitive and affective neuroscience*, 9(4), 403–411.

Dichter, G. S., and Tomarken, A. J. (2008). The chronometry of affective startle modulation in unipolar depression. *J. Abnorm. Psychol.* 117:1.

Dickey, L., Polite-Corn, M., & Kujawa, A. (2021). Development of emotion processing and regulation: Insights from event-related potentials and implications for internalizing disorders. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 170, 121–132.

Dillon, D. G., Rosso, I. M., Pechtel, P., Killgore, W. D., Rauch, S. L., & Pizzagalli, D. A. (2014). Peril and pleasure: an rdoc-inspired examination of threat responses and reward processing in anxiety and depression. *Depression and anxiety*, 31(3), 233–249.

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

Distefano, A., Jackson, F., Levinson, A. R., Infantolino, Z. P., Jarcho, J. M., and Nelson, B. D. (2018). A comparison of the electrocortical response to monetary and social reward. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 13, 247–255.

Donchin, E. (1981). Surprise!... Surprise? *Psychophysiology*, 18(5), 493–513.

Duan, J., Zhang, Y., Tao, J., & Fan, X. (2025). Prevalence and Correlates of Diurnal Mood Variation in Chinese Adolescents with Major Depressive Disorder and Anxiety Symptoms: A Cross-Sectional Study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 21, 347–353.

Ekman, P. (1971). Universals and cultural differences in facial expressions of emotion. Cacioppo, John T.; Tassinary, Louis G.; Berntson, Gary G. (Eds.), *Handbook of psychophysiology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.

Ekman, P. (1992). An argument for basic emotions. *Cognition and Emotion*, 6(3–4), 169–200.

Elsayed, N. M., Fields, K. M., Olvera, R. L., & Williamson, D. E. (2019). The role of familial risk, parental psychopathology, and stress for first-onset depression during adolescence. *Journal of Affective Disorder*, 253, 232–239.

Everaert, J., Koster, E. H., & Derakshan, N. (2012). The combined cognitive bias hypothesis in depression. *Clinical psychology review*, 32(5), 413–424.

Fabiani, M., Gratton, G., & Federmeier, K. D. (2007). Event-Related Brain Potentials: Methods, Theory, and Applications. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 85–119). chapter, Cambridge: Cambridge University Press.

Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Ridder, E. M., & Beautrais, A. L. (2005). Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Archives of general psychiatry*, 62(1), 66–72.

Ferster C. B. (1973). A functional analysis of depression. *The American psychologist*, 28(10), 857–870.

Fields E. C. (2023). The P300, the LPP, context updating, and memory: What is the functional significance of the emotion-related late positive potential?. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 192, 43–52.

First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). *Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders – Clinician Version (SCID-5-CV)*. Ed. italiana a cura di A. Fossati & S. Borroni (2017). Raffaello Cortina Editore, Milano.

First, M. B., Williams, J. B., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). *User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version*. American Psychiatric Publishing, Inc.

Forbes, E. E., Miller, A., Cohn, J. F., Fox, N. A., & Kovacs, M. (2005). Affect-modulated startle in adults with childhood-onset depression: relations to bipolar course and number of lifetime depressive episodes. *Psychiatry research*, 134(1), 11–25.

Ford, D. E., & Cooper-Patrick, L. (2001). Sleep disturbances and mood disorders: an epidemiologic perspective. *Depression and anxiety*, 14(1), 3–6.

Foti, D., & Hajcak, G. (2009). Depression and reduced sensitivity to non-rewards versus rewards: Evidence from event-related potentials. *Biological psychology*, 81(1), 1–8.

Foti, D., Olvet, D. M., Klein, D. N., & Proudfit Hajcak, G. (2010). Reduced electrocortical response to threatening faces in major depressive disorder. *Depression and Anxiety*, 27(9), 813–820.

Freeman, C., Ethridge, P., Banica, I., Sandre, A., Dirks, M. A., Kujawa, A., et al. (2022). Neural response to rewarding social feedback in never-depressed adolescent girls and their mothers with remitted depression: associations with multiple risk indices. *J. Psychopat. Clin. Sci.* 131:141.

Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., DeFries, J. C., Corley, R. P., and Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J. Exp. Psychol. Gen.* 137, 201–225.

Galbally, M., & Lewis, A. J. (2017). Depression and parenting: the need for improved intervention models. *Current opinion in psychology*, 15, 61–65.

Ghisi, M., Sanavio, E., Sica, C., Flebus, G., & Montano, A. (2006). Beck Depression Inventory-II. Manuale.

- Glazer, J. E., Kelley, N. J., Pornpattananangkul, N., Mittal, V. A., & Nusslock, R. (2018). Beyond the FRN: Broadening the time-course of EEG and ERP components implicated in reward processing. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 132(Pt B), 184–202.
- Goldney, R. D., Fisher, L. J., Dal Grande, E., & Taylor, A. W. (2004). Subsyndromal depression: prevalence, use of health services and quality of life in an Australian population. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 39(4), 293–298.
- Goldstein, B. L., & Klein, D. N. (2014). *A review of selected candidate endophenotypes for depression*. *Clinical Psychology Review*, 34(5), 417–427.
- Goldstein, R. Z., Cottone, L. A., Jia, Z., Maloney, T., Volkow, N. D., & Squires, N. K. (2006). The effect of graded monetary reward on cognitive event-related potentials and behavior in young healthy adults. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 62(2), 272–279.
- Goodyer, I. M., Herbert, J., Tamplin, A., and Altham, P. M. E. (2000). Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *BJ Psych*, 177, 499–504.
- Gorwood, P., Richard-Devantoy, S., Baylé, F., & Cléry-Melun, M. L. (2014). Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *European Neuropsychopharmacology*, 24(10), 1630-1640.
- Gotlib, I. H., & Colich, N. L. (2014). Children of parents with depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 240–258). The Guilford Press.
- Gotlib, I. H., & Hammen, C. L. (Eds.). (2009). *Handbook of Depression* (2a ed.). The Guilford Press.
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annual review of clinical psychology*, 6, 285–312.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645.
- Gray, H. M., Ambady, N., Lowenthal, W. T., and Deldin, P. (2004). P 300 as an index of attention to self-relevant stimuli. *J. Exper. Soc. Psychol.* 40, 216–224.
- Greden, J. F., Albala, A. A., Smokler, I. A., Gardner, R., & Carroll, B. J. (1981). Speech pause time: A marker of psychomotor retardation among endogenous depressives. *Biological Psychiatry*, 16(9), 851-859.
- Greenberg, P. E., Fournier, A. A., Sisitsky, T., Simes, M., Berman, R., Koenigsberg, S. H., & Kessler, R. C. (2021). The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). *Pharmacoeconomics*, 39(6), 653–665.
- Gross, J. J. (Ed.). (2014). *Handbook of emotion regulation* (2nd ed.). The Guilford Press.
- Grunewald, M., Döhnert, M., Brandeis, D., Klein, A. M., Von Klitzing, K., Matuschek, T., & Stadelmann, S. (2019). Attenuated LPP to emotional face stimuli associated with parent-and self-reported depression in children and adolescents. *Journal of abnormal child psychology*, 47(1), 109-118.
- Gruppo di lavoro “Consensus sulle terapie psicologiche per ansia e depressione”. Consensus Conference sulle terapie psicologiche per ansia e depressione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. (Consensus ISS 1/2022).
- Grynberg, D., Chang, B., Corneille, O., Maurage, P., Vermeulen, N., Berthoz, S., & Luminet, O. (2012). Alexithymia and the processing of emotional facial expressions (EFEs): Systematic review, unanswered questions and further perspectives. *PLoS One*, 7(8), e42429.
- Hajcak, G., & Foti, D. (2020). Significance? & Significance! Empirical, methodological, and theoretical connections between the late positive potential and P300 as neural responses to stimulus significance: An integrative review. *Psychophysiology*, 57(7), e13570.
- Hajcak, G., & Olvet, D. M. (2008). The persistence of attention to emotion: brain potentials during and after picture presentation. *Emotion (Washington, D.C.)*, 8(2), 250–255.

- Hajcak, G., Dunning, J. P., & Foti, D. (2009). Motivated and controlled attention to emotion: time-course of the late positive potential. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(3), 505–510.
- Hamilton, J. P., Sacchet, M. D., Hjørnevik, T., Chin, F. T., Shen, B., Kämpe, R., Park, J. H., Knutson, B. D., Williams, L. M., Borg, N., Zaharchuk, G., Camacho, M. C., Mackey, S., Heilig, M., Drevets, W. C., Glover, G. H., Gambhir, S. S., & Gotlib, I. H. (2018). Striatal dopamine deficits predict reductions in striatal functional connectivity in major depression: a concurrent ¹¹C-raclopride positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging investigation. *Translational psychiatry*, 8(1), 264.
- Hammen, C. (2018). Risk factors for depression: an autobiographical review. *Annual Review of Clinical Psychology*, 14, 1–28.
- Hammen, C. L., & Shih, J. (2014). Depression and interpersonal processes. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (3rd ed., pp. 277–295). The Guilford Press.
- Haroz, E. E., Ritchey, M., Bass, J. K., Kohrt, B. A., Augustinavicius, J., Michalopoulos, L., & Bolton, P. (2017). How is depression experienced around the world? A systematic review of qualitative literature. *Social Science & Medicine*, 183, 151–162.
- Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., & Grant, B. F. (2018). Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA psychiatry*, 75(4), 336–346.
- Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2004). *Discovering endophenotypes for major depression*. *Neuropsychopharmacology*, 29(10), 1765–1781.
- Hasyim, F. F., Setyowibowo, H., & Purba, F. D. (2024). Factors Contributing to Quarter Life Crisis on Early Adulthood: A Systematic Literature Review. *Psychology research and behavior management*, 17, 1–12.
- Hawes, M. T., Szenczy, A. K., Klein, D. N., Hajcak, G., & Nelson, B. D. (2022). Increases in depression and anxiety symptoms in adolescents and young adults during the COVID-19 pandemic. *Psychological medicine*, 52(14), 3222–3230.
- Horwath, E., Johnson, J., Klerman, G. L., & Weissman, M. M. (1992). Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of general psychiatry*, 49(10), 817–823.
- Hovens, J. G., Giltay, E. J., Wiersma, J. E., Spinhoven, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2012). Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta psychiatrica scandinavica*, 126(3), 198–207.
- Howard, R., Longmore, F., & Mason, P. (1992). Contingent negative variation as an indicator of sexual object preference: revisited. *International journal of psychophysiology*, 13(2), 185–188.
- Huang, Y., & Zhao, N. (2020). Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry research*, 288, 112954.
- Hyman, S. (2014). Mental health: depression needs large human-genetics studies. *Nature*, 515(7526), 189–191.
- Iacoviello, B. M., Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Whitehouse, W. G., & Hogan, M. E. (2006). The course of depression in individuals at high and low cognitive risk for depression: a prospective study. *Journal of affective disorders*, 93(1-3), 61–69.
- Indirli, R., Lanzi, V., Arosio, M., Mantovani, G., & Ferrante, E. (2023). The association of hypogonadism with depression and its treatments. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1198437.
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American journal of psychiatry*, 167(7), 748–751.
- Isen, A. M. (1999). Positive affect. In T. Dalgleish & M. Power (Eds.), *The handbook of cognition and emotion* (pp. 521–539). New York: Wiley.

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

Istituto Superiore di Sanità. (2021, 18 febbraio). *Screening e gestione della depressione: efficacia nella pratica*. Istituto Superiore di Sanità. https://www.iss.it/prevenzione-e-promozione-della-salute/-/asset_publisher/GUim0fKOBzE2/content/efficacia-nella-pratica-e-rapporto-costibenefici-di-un-programma-di-screening-e-gestione-della-depressione-in-diversi-contesti-medici

Istituto Superiore di Sanità. (2022, 26 aprile). Depressione: incremento dei sintomi durante i periodi di lockdown, per la prima volta aumento del rischio tra i giovani. Istituto Superiore di Sanità. https://www.iss.it/en/primo-piano//asset_publisher/3f4alMwzN1Z7/content/depressione-incremento-dei-sintomi-durante-i-periodi-di-lockdown-per-la-prima-volta-aumento-del-rischio-tra-i-giovani

Istituto Superiore di Sanità. (2023). Depressione – Sistema di Sorveglianza PASSI. Epicentro. [dati per il periodo 2022-2023]. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/depressione?tab-container-1=tab1#dati>

Istituto Superiore di Sanità. (2023). Depressione – Sistema di Sorveglianza PASSI. Epicentro. [dati

James, W. (1884). *What is an emotion?* *Mind*, 9(34), 188–205

Jasper H.H. (1958). The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10: 371-375. (citato da) PIVIK R.T., BROUGHTON R.J., COPPOLA R., DAVIDSON R.J., FOX N. & NUWER M.R. (1993), Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, 30: 547-558

Jones, DJ, Beach, SRH, & Forehand, R. (2001). Generazione di stress nelle famiglie di comunità intatte: sintomi depressivi, stress percepito nelle relazioni familiari e implicazioni per l'adattamento adolescenziale. *Journal of Social and Personal Relationships*, 18 (4), 443–462.

Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition. *Cognition & emotion*, 24(2), 281–298.

Just, N., & Alloy, LB (1997). La teoria degli stili di risposta della depressione: test e un'estensione della teoria. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 221-229.

Kamphuis, J. H., & Noordhof, A. (2009). On categorical diagnoses in *DSM-V*: Cutting dimensions at useful points? *Psychological Assessment*, 21(3), 294–301.

Kaser, M., Zaman, R., & Sahakian, B. J. (2017). Cognition as a treatment target in depression. *Psychological medicine*, 47(6), 987–989.

Kasper, S., Caraci, F., Forti, B., Drago, F., & Aguglia, E. (2010). Efficacy and tolerability of Hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 20(11), 747–765.

Kaviani, H., Gray, J. A., Checkley, S. A., Raven, P. W., Wilson, G. D., & Kumari, V. (2004). Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *Journal of affective disorders*, 83(1), 21–31.

Kayser, J., Bruder, G. E., Tenke, C. E., Stewart, J. E., & Quitkin, F. M. (2000). Event-related potentials (ERPs) to hemifield presentations of emotional stimuli: differences between depressed patients and healthy adults in P3 amplitude and asymmetry. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 36(3), 211–236.

Keltner, D., & Kring, A. M. (1998). Emotion, Social Function, and Psychopathology. *Review of General Psychology*, 2(3), 320-342.

Keltner, D., & Shiota, M. N. (2003). New displays and new emotions: A commentary on Rozin and Cohen (2003). *Emotion*, 3(1), 86–91.

Kendler, K. S. (1996). Major Depression and Generalised Anxiety Disorder: Same Genes, (Partly) Different Environments – Revisited. *British Journal of Psychiatry*, 168(S30), 68–75.

- Kessler, R. C., De Jonge, P., Shahly, V., Van Loo, H. M., Wang, P. S. E., & Wilcox, M. A. (2014). Epidemiology of Depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression*. The Guildford Press.
- Kim, A. Y., Jang, E. H., Choi, K. W., Jeon, H. J., Byun, S., Sim, J. Y., Choi, J. H., & Yu, H. Y. (2019). Skin conductance responses in Major Depressive Disorder (MDD) under mental arithmetic stress. *PLOS ONE*, *14*(4), e0213140.
- Klawohn, J., Burani, K., Bruchnak, A., Santopetro, N., & Hajcak, G. (2021). Reduced neural response to reward and pleasant pictures independently relate to depression. *Psychological Medicine*, *51*(5), 741-749.
- Knutson, B., & Greer, S. M. (2008). Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *363*(1511), 3771–3786.
- Kontinen, H., van Strien, T., Männistö, S., Jousilahti, P., & Haukkala, A. (2019). Depression, emotional eating and long-term weight changes: a population-based prospective study. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*, *16*(1), 28.
- Kotani, Y., Hiraku, S., Suda, K. and Aihara, Y. (2001), Effect of positive and negative emotion on stimulus-preceding negativity prior to feedback stimuli. *Psychophysiology*, *38*: 873-878.
- Kotani, Y., Kishida, S., Hiraku, S., Suda, K., Ishii, M., & Aihara, Y. (2003). Effects of information and reward on stimulus-preceding negativity prior to feedback stimuli. *Psychophysiology*, *40*(5), 818–826.
- Kotani, Y., Ohgami, Y., Ishiwata, T., Arai, J., Kiryu, S., & Inoue, Y. (2015). Source analysis of stimulus-preceding negativity constrained by functional magnetic resonance imaging. *Biological psychology*, *111*, 53–64.
- Kozak, M. J., & Cuthbert, B. N. (2016). The NIMH Research Domain Criteria Initiative: Background, Issues, and Pragmatics. *Psychophysiology*, *53*(3), 286–297.
- Kraemer, H. C., Noda, A., & O'Hara, R. (2004). Categorical versus dimensional approaches to diagnosis: methodological challenges. *Journal of psychiatric research*, *38*(1), 17–25.
- Kring, A. M., & Johnson, S. L. (2023). *Psicologia clinica* (6^a ed. it. condotta sulla 15^a ed. americana). Zanichelli Editore. (Traduzione di C. Dell'Acqua, Revisione di S. Messerotti Benvenuti).
- Kropf, J. W., and Simons, R. F. (2009). Electrophysiological indicators of emotion processing biases in depressed undergraduates. *Biol. Psychol.* *81*, 153–163.
- Kujawa, A., & Burkhouse, K. L. (2017). Vulnerability to depression in youth: Advances from affective neuroscience. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *2*(1), 28–37.
- Kujawa, A., Hajcak, G., Torpey, D., Kim, J., & Klein, D. N. (2012). Electrocutaneous reactivity to emotional faces in young children and associations with maternal and paternal depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *53*(2), 207-215.
- Kujawa, A., Proudfoot, G. H., & Klein, D. N. (2014). Neural reactivity to rewards and losses in offspring of mothers and fathers with histories of depressive and anxiety disorders. *Journal of abnormal psychology*, *123*(2), 287.
- LACEY, J. I., & LACEY, B. C. (1958). The relationship of resting autonomic activity to motor impulsivity. *Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, *36*, 144–209.
- Lane RD, Chua PM, Dolan RJ (1999): Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures. *Neuropsychologia* *37*:989–997.
- Lang, P. J. (1984). Cognition and Emotion: Concept and Action. In C. Izard, R. Kegan, & R. Zajonc, *Emotion, Cognition and Behaviour* (pp. 192-226). New York: Cambridge University Press.
- Lang, P. J. (1994). The varieties of emotional experience: A meditation on James-Lange
- Lang, P. J., & Bradley, M. M. (2013). Appetitive and defensive motivation: Goal-directed or goal-determined?. *Emotion Review*, *5*(3), 230-234.

- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological Review*, *97*, 377–398.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997b). International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. Center of Research in Psychophysiology, University of Florida, Gainesville. *NIMH Center for the Study of Emotion and Attention*, 39-58.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, Motivation, and Anxiety: Brain Mechanism and Psychophysiology. *Biological Psychiatry*, *44*, 1248-1263.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.
- Lang, P., Bradley, M., & Cuthbert, B. N. (1997a). Motivated attention: Affect, activation, and action. In P. J. Lang, R. F. Simons, & M. Bala-ban (Eds.), *Attention and orienting: Sensory and motivational processes* (pp. 97–135). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Lange, C. G. (1885). The Emotions: A Psychophysiological Study, The emotions. *Baltimore: Williams and Wilkins*.
- Lazarus, R. S. (1984). On the primacy of cognition. *American Psychologist*, *39*(2), 124–129.
- LeDoux J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience*, *23*, 155–184.
- LeDoux J.E. (2002). Fear and the Brain: where have we been and where are we going? In Stegagno, L. (a cura di), *Psicofisiologia: Dalla genetica comportamentale alle attività cognitive* (pp. 90-129). Bologna: Zanichelli.
- Leveni, D., Paolo, M., & Piacentini, D. (2018). *Superare la depressione. Un programma di terapia cognitivo-comportamentale*. Edizioni Centro Studi Erickson S.p.A.
- Levinson, A. R., Speed, B. C., & Hajcak, G. (2018). Neural Response to Pleasant Pictures Moderates Prospective Relationship Between Stress and Depressive Symptoms in Adolescent Girls. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *48*(4), 643–655.
- Lewinsohn, P. M., Solomon, A., Seeley, J. R., & Zeiss, A. (2000). Clinical implications
- Li, J., Kuang, S., Liu, Y., Wu, Y., & Li, H. (2024). Structural and functional brain alterations in subthreshold depression: A multimodal coordinate-based meta-analysis. *Human brain mapping*, *45*(7), e26702.
- Lilienfeld, S. O., & Treadway, M. T. (2016). Clashing Diagnostic Approaches: DSM-ICD Versus RDoC. *Annual review of clinical psychology*, *12*, 435–463.
- Lin, H., Xiang, J., Li, S., Liang, J., & Jin, H. (2015). Anticipation of Negative Pictures Enhances the P2 and P3 in Their Later Recognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*.
- Liu, H., Funkhouser, C. J., Langenecker, S. A., & Shankman, S. A. (2021). Set Shifting and Inhibition Deficits as Potential Endophenotypes for Depression. *Psychiatry research*, *300*, 113931.
- Loades, M. E., Chatburn, E., Higson-Sweeney, N., Reynolds, S., Shafran, R., Brigden, A., Linney, C., McManus, M. N., Borwick, C., & Crawley, E. (2020). Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *59*(11), 1218–1239.e3.
- Lopez, J., Hoffmann, R., & Armitage, R. (2010). Reduced sleep spindle activity in early-onset and elevated risk for depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*(9), 934–943.
- Loveless, N. E., & Sanford, A. J. (1974). Effects of age on the contingent negative variation and preparatory set in a reaction-time task. *Journal of Gerontology*, *29*(1), 52–63.

- Lu, S., Gao, W., Huang, M., Li, L., & Xu, Y. (2016). *In search of the HPA axis activity in unipolar depression patients with childhood trauma: Combined cortisol awakening response and dexamethasone suppression test. Journal of Psychiatric Research, 78*, 24–30.
- Luchini, F., Cosentino, L., Pensabene, L., Mauri, M., & Lattanzi, L. (2014). Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte. Parte I. Nosografia e clinica. *Rivista di Psichiatria, 49*(5), 207-216.
- Luck, S. J., Woodman, G. F., & Vogel, E. K. (2000). Event-related potential studies of attention. *Trends in cognitive sciences, 4*(11), 432-440.
- Luckhardt, C., Mühlherr, A. M., Schütz, M., Jarczok, T. A., Jungmann, S. M., Howland, V., Veit, L., Althen, H., & Freitag, C. M. (2023). Reward processing in adolescents with social phobia and depression. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 150*, 205–215.
- Luking, K. R., Gilbert, K., Kelly, D., Kappenman, E. S., Hajcak, G., Luby, J. L., & Barch, D. M. (2021). The relationship between depression symptoms and adolescent neural response during reward anticipation and outcome depends on developmental timing: Evidence from a longitudinal study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 6*(5), 527–535.
- Lyons-Ruth, K., Lyubchik, A., Wolfe, R., & Bronfman, E. (2002). Parental depression and child attachment: Hostile and helpless profiles of parent and child behavior among families at risk. In S. H. Goodman & I. H. Gotlib (Eds.), *Children of depressed parents* (pp. 89–120). Washington, DC: American Psychological Association.
- MacNamara, A., Joyner, K., & Klawohn, J. (2022). Event-related potential studies of emotion regulation: A review of recent progress and future directions. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology, 176*, 73–88.
- MacNamara, A., Kotov, R., & Hajcak, G. (2016). Diagnostic and Symptom-Based Predictors of Emotional Processing in Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder: An Event-Related Potential Study. *Cognitive Therapy and Research, 40*(3), 275–289.
- Maier, W., Lichtermann, D., Minges, J., Hallmayer, J., Heun, R., Benkert, O., & Levinson, D. F. (1993). Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Archives of general psychiatry, 50*(11), 871–883.
- Mammen, G., & Faulkner, G. (2013). Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *American journal of preventive medicine, 45*(5), 649–657.
- Margulies, D. M., Weintraub, S., Basile, J., Grover, P. J., & Carlson, G. A. (2012). Will disruptive mood dysregulation disorder reduce false diagnosis of bipolar disorder in children?. *Bipolar disorders, 14*(5), 488–496.
- Markus, H. (1977). Self-schemata and processing information about the self. *Journal of Personality and Social Psychology, 35*(2), 63–78.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews, 87*(3), 873–904.
- McGhie, S. F., Holbrook, A., Arienzo, D., & Amir, N. (2021). Psychometric properties of the late positive potential in adult females. *Biological psychology, 163*, 108145.
- McNiel, J. M., & Fleeson, W. (2006). The causal effects of extraversion on positive affect and neuroticism on negative affect: Manipulating state extraversion and state neuroticism in an experimental approach. *Journal of Research in Personality, 40*(5), 529-550.
- McTeague L. M. (2016). Reconciling RDoC and DSM approaches in clinical psychophysiology and neuroscience. *Psychophysiology, 53*(3), 323–327.
- Mendlowicz, M. V., Jean-Louis, G., von Gizycki, H., Zizi, F., & Nunes, J. (1999). Actigraphic predictors of depressed mood in a cohort of non-psychiatric adults. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry, 33*(4), 553–558.

- Mercado, F., Hinojosa, J. A., Peñacoba, C., & Carretié, L. (2008). The emotional S1-S2 paradigm for exploring brain mechanisms underlying affective modulation of expectancy. *Brain mapping research developments*, 197-209.
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Dal Bò, E., & Palomba, D. (2020). Attention and affect in dysphoria: Insights from startle reflex modulation and cardiac deceleration. *Behaviour research and therapy*, 131, 103626.
- Messerotti Benvenuti, S., Mennella, R., Buodo, G., and Palomba, D. (2015). Dysphoria is associated with reduced cardiac vagal withdrawal during the imagery of pleasant scripts: evidence for the positive attenuation hypothesis. *Biol. Psychol.* 106, 28–38.
- Mestanikova, A., Ondrejka, I., Mestanik, M., Hrtanek, I., Snircova, E., Tonhajzerova, I. (2016). Electrodermal Activity in Adolescent Depression. In: Pokorski, M. (eds) *Pulmonary Infection and Inflammation. Advances in Experimental Medicine and Biology()*, vol 935. Springer, Cham.
- Mesulam, M. -M., & Mufson, J. E. (1985). The insula of reil in man and monkey. Architectonics, connectivity and function. In A. Peters & E. G. Jones (Eds.), *Association and auditory cortices* (Vol. 4, pp. 179–226). New York: Plenum.
- Michael, A., Jenaway, A., Paykel, E. S., and Herbert, J. (2000). Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biol. Psychiatry* 48, 989–995.
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology*, 16(1), 22–34.
- Miller, G. A., Rockstroh, B. S., Hamilton, H. K., & Yee, C. M. (2016). Psychophysiology as a core strategy in RDoC. *Psychophysiology*, 53(3), 410–414.
- Miller, N. E. (1959). Liberalization of basic S-R concepts: Extensions to conflict behavior, motivation and social learning. In: Koch, S. (Ed.): *Psychology: A study of a science* (Vol 2). New York: McGraw-Hill.
- Miller, N., & Zimbardo, P. G. (1966). Motives for fear-induced affiliation: emotional comparison or interpersonal similarity? *Journal of personality*, 34(4), 481–503.
- Mini, A., Palomba, D., Angrilli, A., & Bravi, S. (1996). Emotional information processing and visual evoked brain potentials. *Perceptual and motor skills*, 83(1), 143- 152.
- Ministero della Salute. (2024, 20 dicembre). *Salute mentale: Cos'è la salute mentale*. Salute.gov.it. <https://www.salute.gov.it/portale/saluteMentale/dettaglioContenutiSaluteMentale.jsp?lingua=italiano&id=171&area=salute%20mentale&menu=vuoto#:~:text=La%20salute%20mentale%20%C3%A8%20parte,di%20malattia%20o%20di%20infermit%C3%A0%22>.
- Mneimne, M., McDermut, W., & Powers, A. S. (2008). Affective ratings and startle modulation in people with nonclinical depression. *Emotion*, 8(4), 552–559.
- Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: Implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin*, 110(3), 406–425.
- Monroe, S. M., Slavich, G. M., & Georgiades, K. (2014). The social environment and depression: The roles of life stress. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (3rd ed., pp. 296–314). The Guilford Press.
- Moran, E. K., Mehta, N., & Kring, A. M. (2012). Emotional responding in depression: distinctions in the time course of emotion. *Cognition & emotion*, 26(7), 1153–1175.
- Moretta, T. & Patron, E. (2023). I biosegnali in psicofisiologia clinica. In Palomba, D. (2023). *Prospettive della psicofisiologia clinica* (pp. 65-100). Carocci editore
- Moretta, T., Dal Bò, E., Dell'Acqua, C., Messerotti Benvenuti, S., & Palomba, D. (2021). Disentangling emotional processing in dysphoria: An ERP and cardiac deceleration study. *Behaviour research and therapy*, 147, 103985.
- Mueller, E. M., Pechtel, P., Cohen, A. L., Douglas, S. R., & Pizzagalli, D. A. (2015). Potentiated processing of negative feedback in depression is attenuated by anhedonia. *Depression and Anxiety*, 32(4), 296–305.

Munafò, M. R., Clark, T. G., Roberts, K. H., & Johnstone, E. C. (2006). Neuroticism mediates the association of the serotonin transporter gene with lifetime major depression. *Neuropsychobiology*, 53(1), 1–8.

Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES (1999): Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* 29:1307–1321.

National Institute of Mental Health (2019). *Sensorimotor Domain Added to the RDoC Framework*. NIMH. Retrieved from: <https://www.nimh.nih.gov/news/scienceupdates/2019/sensorimotor-domain-added-to-the-rdoc-framework>

National Institute of Mental Health (2023). Department of Health and Human Services. Disponibile in: NIMH» Home (nih.gov).

National Institute of Mental Health. (2008, November 6). The National Institute of Mental Health strategic plan (Strategy 1.4). NIMH. Retrieved from: <https://web.archive.org/web/20081217154853/http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml>

Nederhof, E., Van Oort, F. V. A., Bouma, E. M. C., Laceulle, O. M., Oldehinkel, A. J., and Ormel, J. (2015). Predicting mental disorders from hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning: a 3-year follow-up in the TRAILS study. *Psychol. Med.* 45, 2403–2412.

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. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00653-0)

Niu, G. F., Shi, X. H., Yao, L. S., Yang, W. C., Jin, S. Y., & Xu, L. (2022). Social Exclusion and Depression among undergraduate students: the mediating roles of rejection sensitivity and social self-efficacy. *Current psychology (New Brunswick, N.J.)*, 1–10. Advance online publication.

Noble R. E. (2005). Depression in women. *Metabolism: clinical and experimental*, 54(5 Suppl 1), 49–52.

Nolen-Hoeksema, S. (1987). Sex differences in unipolar depression: Evidence and theory. *Psychological Bulletin*, 101(2), 259–282.

Nolen-Hoeksema, S. (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4), 569–582.

Nolen-Hoeksema, S. (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4), 569–582.

Nolen-Hoeksema, S., Morrow, J., & Fredrickson, B. L. (1993). Response styles and the duration of episodes of depressed mood. *Journal of Abnormal Psychology*, 102(1), 20–28.

Novak, K. D., & Foti, D. (2015). Teasing apart the anticipatory and consummatory processing of monetary incentives: An event-related potential study of reward dynamics. *Psychophysiology*, 52(11), 1470–1482.

Öhman, A., Flykt, A., & Esteves, F. (2001). Emotion drives attention: detecting the snake in the grass. *Journal of experimental psychology. General*, 130(3), 466–478.

Ormel, J., Oldehinkel, A. J., Nolen, W. A., & Vollebergh, W. (2004). Psychosocial disability before, during, and after a major depressive episode: a 3-wave population-based study of state, scar, and trait effects. *Archives of general psychiatry*, 61(4), 387–392.

Pacheco, J., Garvey, M. A., Sarampote, C. S., Cohen, E. D., Murphy, E. R., & Friedman-Hill, S. R. (2022). Annual Research Review: The contributions of the RDoC research framework on understanding the neurodevelopmental origins, progression and treatment of mental illnesses. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 63(4), 360–376.

Palomba, D. (2010). Neuroscienze dell'emozione: tra cognizione e azione. In Stegagno, L. (a cura di), *Psicofisiologia: Dalla genetica comportamentale alle attività cognitive* (pp. 90-129). Bologna: Zanichelli.

Palomba, D., Angrilli, A., & Mini, A. (1997). Visual evoked potentials, heart rate responses and memory to emotional pictorial stimuli. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 27(1), 55–67.

Panayiotou, G., Panteli, M., & Vlemincx, E. (2021). Adaptive and maladaptive emotion processing and regulation, and the case of alexithymia. *Cognition & emotion*, 35(3), 488–499.

Pariante, C. M., and Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 31, 464–468.

Pastor, M. C., Poy, R., Segarra, P., & Moltó, J. (2014). Emotional Reactivity during Anticipation and Perception of Affective Pictures. *The Spanish Journal of Psychology*, 17, E110.

Pataki, C., & Carlson, G. A. (2016). Major Depressive Disorder Among Children and Adolescents. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 14(1), 10–14.

Patel, K. V., Guralnik, J. M., Dansie, E. J., & Turk, D. C. (2013). Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain*, 154(12), 2649–2657.

Peckham, A. D., McHugh, R. K., & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression.

Penninx, B. W., Nolen, W. A., Lamers, F., Zitman, F. G., Smit, J. H., Spinhoven, P., ...& Beekman, A. T. (2011). Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of affective disorders*, 133(1-2), 76-85.

Penninx, B.W., Milaneschi, Y., Lamers, F., Vogelzangs, N. (2013) Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*; 11:129.

Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). *Indici elettrofisiologici in psicologia*. CLEUP.
per il periodo 2022-2023]. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/depressione?tab-container-1=tab1#dati>

Pesonen, A. K., Gradisar, M., Kuula, L., Short, M., Merikanto, I., Tark, R., Räikkönen, K., & Lahti, J. (2019). REM sleep fragmentation associated with depressive symptoms and genetic risk for depression in a community-based sample of adolescents. *Journal of affective disorders*, 245, 757–763.

Pessoa L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(2), 148–158.

Pfabigan, D. M., Seidel, E.-M., Sladky, R., Hahn, A., Paul, K., Grahl, A., Küblböck, M., Kraus, C., Hummer, A., Kranz, G. S., Windischberger, C., Lanzenberger, R., & Lamm, C. (2014). P300 amplitude variation is related to ventral striatum BOLD response during gain and loss anticipation: An EEG and fMRI experiment. *NeuroImage*, 96, 12–21.

Pietrzak, R. H., Kinley, J., Afifi, T. O., Enns, M. W., Fawcett, J., & Sareen, J. (2013). Subsyndromal depression in the United States: prevalence, course, and risk for incident psychiatric outcomes. *Psychological Medicine*, 43(7), 1401–1414.

Pilhatsch, M., Vetter, N. C., Hübner, T., Ripke, S., Müller, K. U., Marxen, M., Rodehake, S., Mennigen, E., Schmidt, D., Kroemer, N. B., & Smolka, M. N. (2014). Amygdala-function perturbations in healthy mid-adolescents with familial liability for depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(5), 559–68.e6.

Pillai, V., Kalmbach, D. A., & Ciesla, J. A. (2011). A meta-analysis of electroencephalographic sleep in depression: evidence for genetic biomarkers. *Biological psychiatry*, 70(10), 912–919.

Pine, D. S., Cohen, E., Cohen, P., & Brook, J. (1999). Adolescent Depressive Symptoms as Predictors of Adult Depression: Moodiness or Mood Disorder *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 133–135.

Pizzagalli D. A. (2022). Toward a Better Understanding of the Mechanisms and Pathophysiology of Anhedonia: Are We Ready for Translation?. *The American journal of psychiatry*, 179(7), 458–469.

- Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., Goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., ... Fava, M. (2009). Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals With Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166(6), 702–710.
- Pizzagalli, D. A., Iosifescu, D., Hallett, L. A., Ratner, K. G., & Fava, M. (2008). Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *Journal of psychiatric research*, 43(1), 76–87.
- Poli, S., Sarlo, M., Bortoletto, M., Buodo, G., & Palomba, D. (2007). Stimulus-Preceding Negativity and heart rate changes in anticipation of affective pictures. *International Journal of Psychophysiology*, 65, 32–39.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical neurophysiology*, 118(10), 2128–2148.
- Polich, J., & Margala, C. (1997). P300 and probability: comparison of oddball and singlestimulus paradigms. *International Journal of Psychophysiology*, 25(2), 169–176.
- Potts G. F. (2011). Impact of reward and punishment motivation on behavior monitoring as indexed by the error-related negativity. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 81(3), 324–331.
- Pourtois, G., Schettino, A., & Vuilleumier, P. (2013). Brain mechanisms for emotional influences on perception and attention: what is magic and what is not. *Biological psychology*, 92(3), 492–512.
- Pritchard, W. S. (1981). Psychophysiology of P300. *Psychological Bulletin*, 89(3), 506–540.
- Proudfit, G. H., Bress, J. N., Foti, D., Kujawa, A., & Klein, D. N. (2015). Depression and Event-related Potentials: Emotional disengagement and reward insensitivity. *Current opinion in psychology*, 4, 110–113.
- Rao, U., Hammen, C. L., and Poland, R. E. (2009). Risk markers for depression in adolescents: sleep and HPA measures. *Neuropsychopharmacology* 34, 1936–1945.
- Regan, M., & Howard, R. (1995). Fear conditioning, preparedness, and the contingent negative variation. *Psychophysiology*, 32(3), 208–214.
- Ren, X., White, E. J., Nacke, M., Mayeli, A., Touthang, J., Al Zoubi, O., Kuplicki, R., Victor, T. A., Paulus, M. P., Aupperle, R. L., & Stewart, J. L. (2024). Blunted stimulus-preceding negativity during reward anticipation in major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 362, 779–787.
- Richards D. (2011). Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clinical psychology review*, 31(7), 1117–1125.
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(10), 2029–2040.
- Rosebrock, L. E., Hoxha, D., Norris, C., Cacioppo, J. T., & Gollan, J. K. (2016). Skin conductance and subjective arousal in anxiety, depression, and comorbidity. *Journal of Psychophysiology*. 31(4), 1453157.
- Rottenberg, J., & Hindash, A. C. (2015). Emerging evidence for emotion context insensitivity in depression. *Current Opinion in Psychology*, 4, 1-5.
- Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *Journal of abnormal psychology*, 114(4), 627–639.
- Rum, R., Birg, J. A., Silva, G., Rottenberg, J., Clayson, P. E., & Goodman, F. R. (2024). Social Motivation Differentiates Social Anxiety and Depression: A Daily Diary Study. *Behavior therapy*, 55(4), 698–711.
- Sandre, A., Bagot, R. C., & Weinberg, A. (2019). Blunted neural response to appetitive images prospectively predicts symptoms of depression, and not anxiety, during the transition to university. *Biological psychology*, 145, 31–41.
- Santopetro, N. J., Brush, C. J., Bruchnak, A., Klawohn, J., & Hajcak, G. (2021). A reduced P300 prospectively predicts increased depressive severity in adults with clinical depression. *Psychophysiology*, 58(4), e13767.

- Santopetro, N. J., Kallen, A. M., Threadgill, A. H., & Hajcak, G. (2020). Reduced flanker P300 prospectively predicts increases in depression in female adolescents. *Biological psychology*, *156*, 107967.
- Sarapas, C., Shankman, S. A., Harrow, M., and Goldberg, J. F. (2012). Parsing trait and state effects of depression severity on neurocognition: evidence from a 26-year longitudinal study. *J. Abnorm. Psychol.*
- Sarchiapone, M., Gramaglia, C., Iosue, M., Carli, V., Mandelli, L., Serretti, A., Marangon, D., & Zeppegno, P. (2018). The association between electrodermal activity (EDA), depression and suicidal behaviour: A systematic review and narrative synthesis. *BMC psychiatry*, *18*(1), 22.
- Sateia M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, *146*(5), 1387–1394.
- Schachter, S., & Singer, J. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, *69*(5), 379–399.
- Scherer, K. R. (2005). What are emotions? And how can they be measured? *Social Science Information*, *44*(4), 695-729.
- Schuch, F. B., Vancampfort, D., Richards, J., Rosenbaum, S., Ward, P. B., & Stubbs, B. (2016). Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *Journal of psychiatric research*, *77*, 42–51.
- Schuch, F., Vancampfort, D., Firth, J., Rosenbaum, S., Ward, P., Reichert, T., Bagatini, N. C., Bgeginski, R., & Stubbs, B. (2017). Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, *210*, 139–150.
- Schuch, J. B., Genro, J. P., Bastos, C. R., Ghisleni, G., & Tovo-Rodrigues, L. (2018). The role of CLOCK gene in psychiatric disorders: Evidence from human and animal research. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *177*(2), 181–198.
- Schupp, H. T., Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., Cacioppo, J. T., Ito, T., & Lang, P. J. (2000). Affective picture processing: the late positive potential is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology*, *37*(2), 257–261.
- Schupp, H. T., Junghöfer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2004a). The selective processing of briefly presented affective pictures: an ERP analysis. *Psychophysiology*, *41*(3), 441-449.
- Schupp, H. T., Öhman, A., Junghöfer, M., Weike, A. I., Stockburger, J., & Hamm, A. O. (2004b). The facilitated processing of threatening faces: an ERP analysis. *Emotion*, *4*(2), 189.
- Schupp, H., Stockburger, J., Codispoti, M., Jung- höfer, M., Weike, A., & Hamm, A. (2007). Selective visual attention to emotion. *Journal of Neuroscience*, *27*(5), 1082–1089.
- Schwartz, G. E., Fair, P. L., Salt, P., Mandel, M. R., & Klerman, G. L. (1976). Facial expression and imagery in depression: an electromyographic study. *Psychosomatic medicine*, *38*(5), 337–347.
- Schwert, C., Aschenbrenner, S., Weisbrod, M., & Schröder, A. (2017). Compromissioni cognitive nella depressione unipolare: l'impatto della ruminazione. *Psychopathology*, *50*(5), 347–354.
- Sekhon, S., & Marwaha, R. (2023). Depressive Cognitive Disorders. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Semkovska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., Knittle, H., Ahern, E., & Gload, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, *6*(10), 851–861.
- Semkovska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., Knittle, H., Ahern, E., & Gload, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, *6*(10), 851–861.
- Serretti, A., & Fabbri, C. (2013). Shared genetics among major psychiatric disorders. *Lancet (London, England)*, *381*(9875), 1339–1341.

- Shankman, S. A., & Gorka, S. M. (2015). Psychopathology research in the RDoC era: Unanswered questions and the importance of the psychophysiological unit of analysis. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 98(2 Pt 2), 330–337.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological psychiatry*, 50(9), 651–658.
- Silk, J. S., Shaw, D. S., Skuban, E. M., Oland, A. A., & Kovacs, M. (2006). Emotion regulation strategies in offspring of childhood-onset depressed mothers. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(1), 69–78.
- Slavich, G. M., Thornton, T., Torres, L. D., Monroe, S. M., & Gotlib, I. H. (2009). TARGETED REJECTION PREDICTS HASTENED ONSET OF MAJOR DEPRESSION. *Journal of social and clinical psychology*, 28(2), 223–243.
- Sloan, D. M., Bradley, M. M., Dimoulas, E., & Lang, P. J. (2002). Looking at facial expressions: dysphoria and facial EMG. *Biological psychology*, 60(2-3), 79–90.
- Sloan, D. M., Strauss, M. E., & Wisner, K. L. (2001). Diminished response to pleasant stimuli by depressed women. *Journal of abnormal psychology*, 110(3), 488–493.
- Smagula, S. F., Capps, C. S., & Krafty, R. T. (2021). Evaluating the timing of differences in activity related to depression symptoms across adulthood in the United States. *Journal of affective disorders*, 284, 64–68.
- Smith, C. A. & Lazarus, R. S. (1990). *Emotion and Adaptation*. In L. A. Pervin (Ed.). *Handbook of Personality: Theory and Research* (pp. 609–637). New York: Guilford.
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol. Bull.* 139, 81–132.
- Sobin, C., & Sackeim, H. A. (1997). Psychomotor symptoms of depression. *American Journal of Psychiatry*, 154(1), 4–17.
- Sobin, C., Mayer, L., & Endicott, J. (1998). The motor agitation and retardation scale: A scale for the assessment of motor abnormalities in depressed patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(1), 85–92.
- Squires, K. C., Squires, N. K., & Hillyard, S. A. (1975). Decision-related cortical potentials during an auditory signal detection task with cued observation intervals. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, 1(3), 268–279.
- Stange, J. P., MacNamara, A., Barnas, O., Kennedy, A. E., Hajcak, G., Phan, K. L., & Klumpp, H. (2017). Neural markers of attention to aversive pictures predict response to cognitive behavioral therapy in anxiety and depression. *Biological psychology*, 123, 269–277.
- Stavropoulos, K. K. M., & Carver, L. J. (2018). An Electrophysiology Protocol to Measure Reward Anticipation and Processing in Children. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (140), 58348.
- Stegagno, L. (2009). *Psicofisiologia. Dalla genetica comportamentale alle attività cognitive*.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of Major Depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1552–1562.
- Sun, Y., Huang, Z., Gao, X., Chen, L., Wang, J., Zhou, Z., & Zhou, H. (2023). Neural Correlates of Anhedonia in Major Depressive Disorder: Insights from Concurrent Analysis of Feedback-Related Negativity and Stimulus-Preceding Negativity. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 19, 2549–2560.
- Suslow, T., Wildenauer, K., & Günther, V. (2019). Ruminative response style is associated with a negative bias in the perception of emotional facial expressions in healthy women without a history of clinical depression. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 62, 125–132.
- Szabadi, E., Bradshaw, C. M., & Besson, J. A. (1976). Elongation of pause-time in speech: A simple, objective measure of motor retardation in depression. *British Journal of Psychiatry*, 129(6), 592–597.

Takeuchi, S., Mochizuki, Y., Masaki, H., Takasawa, N., & Yamazaki, K. (2005). Stimulus preceding negativity represents arousal induced by affective picture. *International Congress Series*, 1278, 385–388.

Tanovic, E., & Joormann, J. (2019). Anticipating the unknown: The stimulus-preceding negativity is enhanced by uncertain threat. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 139, 68–73.
theory. *Psychological Review*, 101(2), 211–221.

Thiruchselvam, R., Blechert, J., Sheppes, G., Rydstrom, A., & Gross, J. J. (2011). The temporal dynamics of emotion regulation: an EEG study of distraction and reappraisal. *Biological psychology*, 87(1), 84–92.

Thompson, B., Santopetro, N. J., Brush, C. J., Foti, D., & Hajcak, G. (2023). Neural deficits in anticipatory and consummatory reward processing are uniquely associated with current depressive symptoms during adolescence. *Psychophysiology*, 60(7), e14257.

Thunborg, K., Black, C. H., & Bech, P. (1995). Beyond the Hamilton Depression Scores in Long-Term Treatment of Manic-Melancholic Patients: Prediction of Recurrence of Depression by Quality-of-Life Measurements. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 64(3–4), 131–140.

Trew, J. L. (2011). Exploring the roles of approach and avoidance in depression: An integrative model. *Clinical psychology review*, 31(7), 1156–1168.

Ulrike, S., Reinhold, L., & Dirk, H. (2013). Major depression in young girls is related to altered cortisol awakening response. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 22(6), 379–384.

Umemoto, A., & Holroyd, C. B. (2017). Neural mechanisms of reward processing associated with depression-related personality traits. *Clinical Neurophysiology*, 128(7), 1184–1196.

Unal, G., & Canbeyli, R. (2019). Psychomotor retardation in depression: A critical measure of the forced swim test. *Behavioural brain research*, 372, 112047.

Vaccarino, A. L., Sills, T. L., Evans, K. R., and Kalali, A. H. (2008a). Prevalence and association of somatic symptoms in patients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 110, 270–276.

Vaccarino, V., Lampert, R., Bremner, J. D., Lee, F., Su, S., Maisano, C., et al. (2008b). Depressive symptoms and heart rate variability: evidence for a shared genetic substrate in a study of twins. *Psychosom. Med.* 70, 628–636.

Van Boxtel, G. J., & Böcker, K. B. (2004). Cortical measures of anticipation. *Journal of psychophysiology*, 18(2/3), 61–76.

van Oostrom, I., Franke, B., Arias Vasquez, A., Rinck, M., Tendolkar, I., Verhagen, M., van der Meij, A., Buitelaar, J. K., & Janzing, J. G. E. (2013). Never-depressed females with a family history of depression demonstrate affective bias. *Psychiatry Research*, 205 (1–2), 54–58.

Visioli, C., Senatore, R., Lepri, B., & Tondo, L. (2012). Bassa qualità dei legami d’attaccamento precoci come fattore predittivo di disturbi depressivi nell’adulto [Low quality in early attachment bondings as possible predictor of adult depressive disorder]. *Journal of Psychopathology*, 18, 273–280.

Vreeburg, S. A., Hartman, C. A., Hoogendijk, W. J., van Dyck, R., Zitman, F. G., Ormel, J., et al. (2010). Parental history of depression or anxiety and the cortisol awakening response. *B. J. Psychiatry* 197, 180–185.

Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., van Pelt, J., DeRijk, R. H., Verhagen, J. C., van Dyck, R., et al. (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 617–626.

Vrshek-Schallhorn, S., Doane, L. D., Mineka, S., Zinbarg, R. E., Craske, M. G., and Adam, E. K. (2013). The cortisol awakening response predicts major depression: predictive stability over a 4-year follow-up and effect of depression history. *Psychol. Med.* 43, 483–493.

Vuilleumier P. (2005). How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends in cognitive sciences*, 9(12), 585–594.

Wang, C., Pan, R., Wan, X., Tan, Y., Xu, L., Ho, C. S., & Ho, R. C. (2020). Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *International journal of environmental research and public health*, 17(5), 1729.

Watson, J. (1924). *Behaviorism*. New York: People's Institute.

Watters, A. J., Gotlib, I. H., Harris, A. W., Boyce, P. M., & Williams, L. M. (2013). Using multiple methods to characterize the phenotype of individuals with a family history of major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 150(2), 474–480.

Webb, C. A., Dillon, D. G., Pechtel, P., Goer, F. K., Murray, L., Huys, Q. J., et al. (2016). Neural correlates of three promising endophenotypes of depression: evidence from the EMBARC study. *Neuropsychopharmacology* 41, 454–463.

Weinberg, A., & Hajcak, G. (2010). Beyond good and evil: the time-course of neural activity elicited by specific picture content. *Emotion (Washington, D.C.)*, 10(6), 767–782.

Weinberg, A., May, A. M., Klonsky, E. D., Kotov, R., & Hajcak, G. (2017). Decreased neural response to threat differentiates patients who have attempted suicide from nonattempters with current ideation. *Clinical Psychological Science*, 5(6), 952-963.

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

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

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

Wells, A. (2009). *Metacognitive therapy for anxiety and depression*. The Guilford Press.

White, E. J., Nacke, M., Akeman, E., Cannon, M. J., Mayeli, A., Touhng, J., Zoubi, O. A., McDermott, T. J., Kirlic, N.,

Santiago, J., Kuplicki, R., Bodurka, J., Paulus, M. P., Craske, M. G., Wolitzky-Taylor, K., Abelson, J., Martell, C., Clausen, A., Stewart, J. L., & Aupperle, R. L. (2021). P300 amplitude during a monetary incentive delay task predicts future therapy completion in individuals with major depressive disorder.

Widlocher, D. J. (1983). Psychomotor retardation: Clinical, theoretical, and psychometric aspects. *Psychiatric Clinics of North America*, 6, 27-40.

Woody, M. L., & Gibb, B. E. (2015). Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into Depression Research. *Current opinion in psychology*, 4, 6–12.

World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2020). *Global Health Estimates 2019: Disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2019*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

World Health Organization. (2021). *Comprehensive mental health action plan 2013–2030*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2021). *Suicide worldwide in 2019: global health estimates*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2022). *World mental health report: transforming mental health for all*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2025). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th ed.)*.

Yee, C. M., Javitt, D. C., & Miller, G. A. (2015). Replacing DSM Categorical Analyses With Dimensional Analyses in Psychiatry Research: The Research Domain Criteria Initiative. *JAMA Psychiatry*, *72*(12), 1159–1160.

Young, E. A., Vazquez, D., Jiang, H., and Pfeffer, C. R. (2006). Saliva cortisol and response to dexamethasone in children of depressed parents. *Biol. Psychiatry* *60*, 831–836.

Yun, J. Y., Choi, Y., Kwon, Y., Lee, H. Y., Choi, S. H., & Jang, J. H. (2017). Hubness of strategic planning and sociality influences depressive mood and anxiety in College Population. *Scientific reports*, *7*(1), 17856.

Zhai, L., Zhang, Y., & Zhang, D. (2015). Sedentary behaviour and the risk of depression: a meta-analysis. *British journal of sports medicine*, *49*(11), 705–709.

Zhang, B., Qi, S., Liu, S., et al. (2021). Altered spontaneous neural activity in the precuneus, middle and superior frontal gyri, and hippocampus in college students with subclinical depression. *BMC Psychiatry*, *21*(1), 280.

Zhang, T., Zhao, B., Shi, C., Nie, B., Liu, H., Yang, X., Sun, Y., Li, P., Lin, L., Yang, X., Li, J., Gao, X., Feng, S., Li, X.,

Sun, X., Pan, T., Feng, T., Bao, T., & Shan, B. (2020). Subthreshold depression may exist on a spectrum with major depressive disorder: Evidence from gray matter volume and morphological brain network. *Journal of Affective Disorders*, *266*, 243–251.

Zheng, K., Liu, Z., Miao, Z., Xiong, G., Yang, H., Zhong, M., & Yi, J. (2024). Impaired cognitive flexibility in major depressive disorder: Evidences from spatial-temporal ERPs analysis. *Journal of affective disorders*, *365*, 406–416.

Zhou, J., Zhou, J., Feng, L., Feng, Y., Xiao, L., Chen, X., ... Wang, G. (2023). The associations between depressive symptoms, functional impairment, and quality of life, in patients with major depression: undirected and Bayesian network analyses. *Psychological Medicine*, *53*(14), 6446–6458.

Zhou, L., Wang, G., Nan, C., Wang, H., Liu, Z., & Bai, H. (2019). Abnormalities in P300 components in depression: an ERP-sLORETA study. *Nordic journal of psychiatry*, *73*(1), 1–8.

Zhu, C., Kwok, N. T., Chan, T. C., Chan, G. H., & So, S. H. (2021). Inflexibility in Reasoning: Comparisons of Cognitive

Flexibility, Explanatory Flexibility, and Belief Flexibility Between Schizophrenia and Major Depressive Disorder. *Frontiers in psychiatry*, *11*, 609569.

Zimmerman, M., Ellison, W., Young, D., Chelminski, I., & Dalrymple, K. (2015). How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder?. *Comprehensive psychiatry*, *56*, 29–34.