



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e**

**Riabilitazione Neuropsicologica**

**Tesi di laurea Magistrale**

**Vulnerabilità alla depressione e ridotta attività fisica: uno studio  
con actigrafia**

**Depression vulnerability and reduced physical activity: an  
actigraphy-based study**

*Relatore*

**Prof. Simone Messerotti Benvenuti**

*Correlatrice*

**Dr.ssa Carola Dell'Acqua**

***Laureanda: Valentina Cau***

***Matricola: 2048571***

Anno accademico 2022/2023

*Per tutte le volte che ho pensato di non farcela*

*E a NMRK*

# INDICE

<b>RIASSUNTO.....</b>	<b>5</b>
-----------------------	----------

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
-----------------------	----------

## *PARTE PRIMA*

<b>CAPITOLO 1. LA DEPRESSIONE .....</b>	<b>8</b>
---	----------

1.1 Definizione, caratteristiche cliniche e sintomatologia .....	8
--	---

1.2. Epidemiologia, comorbidità e fattori di rischio .....	13
--	----

1.2.1 La familiarità per la depressione .....	20
---	----

1.3 RDoC: un approccio dimensionale allo studio della depressione .....	26
---	----

<b>CAPITOLO 2. DISTURBI DEL RITMO SONNO-VEGLIA NEL RISCHIO DI DEPRESSIONE.....</b>	<b>34</b>
--	-----------

2.1 L'attività motoria nella depressione .....	34
--	----

2.1.1 I correlati neurali alla base dei disturbi psicomotori .....	36
--	----

2.1.2 L'actigrafia come misura oggettiva dell'attività motoria .....	39
--	----

2.1.3. L'attività motoria nel rischio di depressione .....	42
--	----

2.2 Il ritmo sonno-veglia nella depressione .....	44
---	----

2.2.1. I correlati neurali e le implicazioni cliniche delle alterazioni del sonno nella depressione .....	47
---	----

2.2.2. I disturbi del sonno nel rischio di depressione .....	49
--	----

## *PARTE SECONDA*

<b>CAPITOLO 3. LA RICERCA.....</b>	<b>52</b>
------------------------------------	-----------

3.1. Introduzione e ipotesi sperimentali .....	52
--	----

3.2. Metodo .....	53
-------------------	----

3.2.1. Partecipanti.....	53
--------------------------	----

3.2.2. Strumenti .....	54
------------------------	----

3.2.3. Procedura sperimentale .....	56
3.2.4. Elaborazione dei dati .....	57
3.2.5. Analisi statistiche.....	57
3.3. Risultati .....	58
3.4. Discussione.....	62
<b>APPENDICE.....</b>	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>70</b>

## RIASSUNTO

**Presupposti dello studio:** Dato il significativo impatto della depressione, è fondamentale identificare indicatori precoci del disturbo. La depressione spesso si caratterizza per una ridotta attività fisica e alterazioni del ritmo sonno-veglia, in linea con i Sistemi Sensorimotori e i Sistemi di Arousal e Regolazione descritti nel modello dimensionale *Research Domain Criteria* (RDoC). Tali alterazioni sono state riscontrate anche negli individui a rischio di depressione in diversi studi che hanno utilizzato principalmente misure soggettive. Tuttavia, pochi sono gli studi che hanno utilizzato l'actigrafia come misura oggettiva dell'attività fisica e del ritmo sonno-veglia in individui a rischio di depressione.

**Scopo dello studio:** L'obiettivo del presente studio era indagare l'attività fisica e il ritmo sonno-veglia mediante actigrafia in giovani adulti senza sintomi depressivi, ma con una storia familiare di depressione, una condizione ad alto rischio per lo sviluppo di depressione maggiore.

**Materiale e metodo:** Il campione era costituito da 20 (13 F) giovani adulti con familiarità per la depressione (i.e., almeno un familiare di primo grado con una storia di depressione) e 32 (21 F) partecipanti di controllo senza familiarità. Entrambi i gruppi non presentavano sintomi depressivi attuali. I partecipanti hanno indossato un actigrafo sul polso non dominante per un periodo di sette giorni consecutivi. L'attività fisica è stata calcolata come accelerazione giornaliera e minuti di attività fisica moderata-vigorosa (MVPA, da *Moderate Vigorous Physical Activity*). Inoltre, la finestra temporale del periodo di sonno (SPT, Sleep Period Time), la durata effettiva del sonno all'interno della SPT (TSD, Total Sleep Duration) e l'efficienza del sonno sono state calcolate per valutare i ritmi sonno-veglia dei partecipanti.

**Risultati e conclusioni:** Il gruppo con familiarità per depressione, rispetto al gruppo di controllo, ha mostrato una riduzione dell'accelerazione quotidiana e del tempo trascorso in MVPA, in particolare durante il fine settimana. I due gruppi non si differenziavano nei parametri volti a valutare la qualità del sonno. Nel complesso, la ridotta attività fisica, ma non le alterazioni del ritmo sonno-veglia, sembrano essere associate alla vulnerabilità alla depressione. Questi risultati supportano il coinvolgimento dei Sistemi Sensorimotori dell'RDoC nel rischio di depressione e hanno importanti implicazioni sia per l'identificazione precoce che per lo sviluppo di protocolli di prevenzione.

**Parole chiave:** Familiarità per depressione; attività fisica; actigrafia; ritmo sonno-veglia.

## ABSTRACT

**Study assumptions:** Given the significant burden of Major Depressive Disorder (MDD), identifying early indicators of the disorder is a core priority. Depression is often characterized by reduced physical activity and alterations in sleep-wake rhythms, aligning with the Sensorimotor Systems and the Arousal and Regulatory Systems described in the dimensional model *Research Domain Criteria* (RDoC). Such alterations have also been found in individuals at risk for depression in several studies that used mainly subjective measures. However, few studies have used actigraphy as an objective measure of physical activity and sleep-wake rhythm in individuals at risk of depression.

**Study aims:** The aim of the present study was to investigate physical activity, and sleep-wake rhythm by actigraphy in young adults without depressive symptoms, but with a familiar history of depression, a high-risk condition for the development of MDD.

**Materials and methods:** The sample included 20 (13 F) young adults with familiarity for depression (i.e., at least one first-degree family member with a history of depression) and 32 (21 F) control participants without a familial risk for MDD. Both groups had no ongoing depressive symptoms. The participants wore an actigraphy device on their nondominant wrist for a period of seven consecutive days. Physical activity was quantified as daily acceleration and time spent on moderate-vigorous physical activity (MVPA, from *Moderate Vigorous Physical Activity*). In addition, the time window of the sleep period time (SPT, Sleep Period Time), the effective sleep duration within SPT (TSD, Total Sleep Duration), and sleep efficiency were calculated to assess sleep-wake rhythm.

**Results and conclusions:** The group with a familial risk for depression, compared with the control group, showed reduced daily acceleration and time spent in MVPA particularly during the weekend. The two groups did not differ in the parameters aimed at assessing sleep quality. In sum, reduced physical activity, but not alterations in sleep-wake rhythms, appear to be associated with vulnerability to depression. These results support the involvement of the Sensorimotor Systems of the RDoC in depression risk and have important implications for early identification and for the development of prevention protocols.

**Key words:** Familiarity for depression; physical activity; actigraphy; sleep-wake rhythm.



# ***PARTE PRIMA***

## **CAPITOLO 1**

### **LA DEPRESSIONE**

#### **1.1 Definizione, caratteristiche cliniche e sintomatologia**

##### **Definizione**

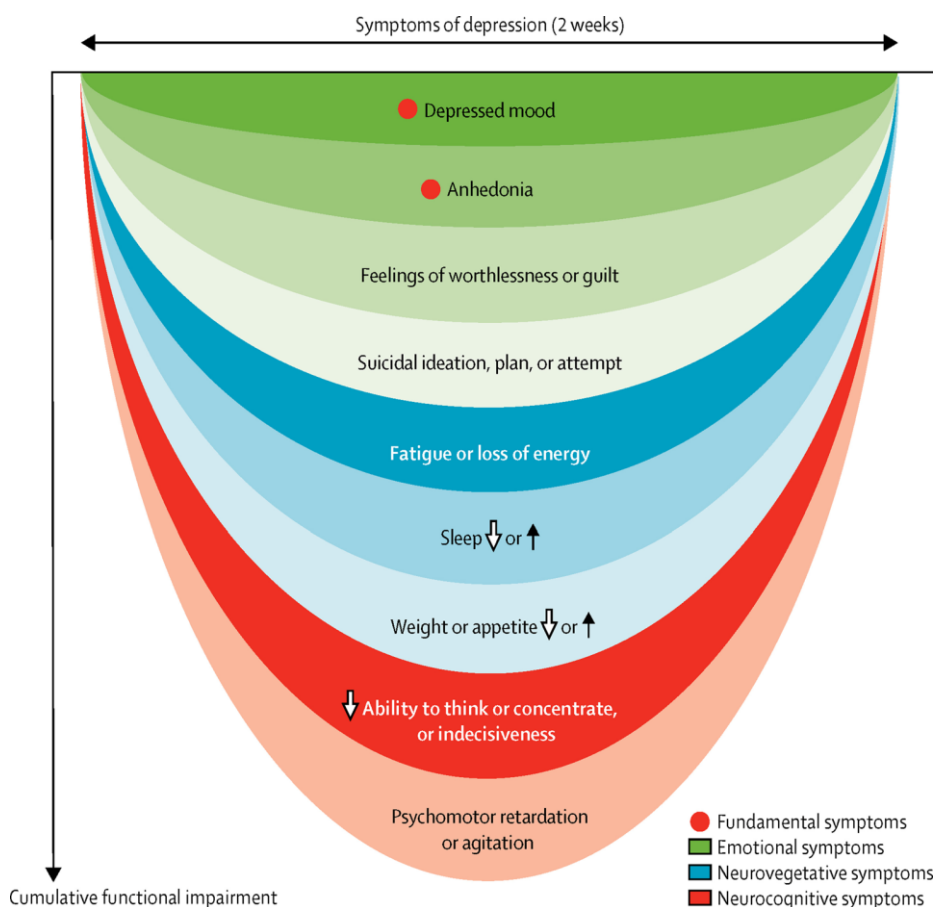
I disturbi depressivi sono i più frequenti disturbi mentali e si caratterizzano per la presenza di umore triste, vuoto o irritabile, accompagnato da modificazioni somatiche e cognitive e da un alterato funzionamento sociale e lavorativo (Favaro & Sambataro, 2021). I criteri diagnostici dei vari disturbi depressivi si differenziano per la durata o la presunta eziologia. Nel corso del tempo la classificazione dei disturbi depressivi ha subito delle variazioni nei diversi manuali diagnostici, in particolare nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM), la cui stesura è stata curata dall'associazione americana dei medici psichiatri e si trova attualmente alla sua quinta edizione (APA, 2013).

Il DSM-5 è un sistema di classificazione diagnostica che descrive le caratteristiche principali dei disturbi mentali avvalendosi di un approccio categoriale (APA, 2013). Rappresenta, insieme all'ICD-11 (undicesima versione della Classificazione Internazionale delle Malattie) (WHO, 2019), uno dei sistemi nosografici più utilizzati per la classificazione dei disturbi mentali, sia nella clinica che nella ricerca. Il DSM-5 è la prima revisione significativa dei criteri diagnostici e della classificazione dei disturbi mentali dalla pubblicazione del DSM-IV nel 1994. La necessità di effettuare tale revisione è stata dettata dai progressi scientifici, dalle esigenze cliniche e di salute pubblica e dalla volontà di garantire un migliore allineamento con l'ICD-11 (Regier, Kuhl & Kupfer, 2013).

Il disturbo depressivo maggiore rappresenta la condizione prototipica in questo gruppo di disturbi. Per poter porre diagnosi di disturbo depressivo maggiore è necessario che sia presente umore depresso o la perdita di piacere o interesse in quasi tutte le attività (anedonia) per un periodo di almeno due settimane. In aggiunta, devono essere presenti altri quattro o più sintomi tra i seguenti: variazioni ponderali significative, insonnia o ipersonnia, agitazione o rallentamento psicomotorio, faticabilità e perdita di energia, sentimenti di autosvalutazione o di colpa, ridotte capacità di pensare, concentrarsi o prendere decisioni e pensieri ricorrenti di morte, ideazione suicidaria o tentativi di suicidio. L'episodio deve essere accompagnato da



disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti (APA, 2013) (Figura 1.1).



**Figura 1.1** Sintomi chiave del disturbo depressivo maggiore secondo i criteri diagnostici del DSM-5 (Tratto da Malhi & Mann, 2018).

Se l'alterazione del tono dell'umore si protrae per un periodo di almeno due anni si ha una diagnosi di Disturbo Depressivo Persistente, il quale rappresenta l'unione del disturbo depressivo maggiore cronico e del disturbo distimico definiti dal DSM-IV-TR (APA, 2013).

Un ulteriore disturbo depressivo è il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente, il quale fa riferimento al quadro clinico di bambini con irritabilità persistente e frequenti episodi di discontrollo comportamentale estremo. L'inserimento di questa nuova categoria diagnostica nel DSM-5 deriva dal tentativo di far fronte al rischio di un eccesso nella diagnosi e trattamento del disturbo bipolare nei bambini. Inoltre, nel DSM-5, il disturbo disforico premenstruale è stato spostato da un'appendice del DSM-IV alla sezione II. Si tratta di una forma specifica di disturbo depressivo, che comincia delle volte dopo l'ovulazione e termina dopo pochi giorni dal ciclo mestruale e ha un impatto significativo sul funzionamento (APA, 2013). Per poter porre diagnosi di tale disturbo è necessario che i sintomi fisici, affettivi e/o comportamentali

identificati siano presenti durante la maggior parte dei cicli mestruali nell'ultimo anno (Hantsoo & Epperson, 2015).

Si parla di disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci e di disturbo depressivo dovuto a un'altra condizione medica quando la sintomatologia depressiva del soggetto deriva da sostanze di abuso, alcuni farmaci prescritti o da alcune condizioni mediche generali. Infine, si possono verificare dei casi nei quali sono presenti i sintomi caratteristici di un disturbo depressivo, che causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento, ma che non soddisfano pienamente i criteri per uno qualsiasi dei disturbi della categoria diagnostica dei disturbi depressivi. In questo caso si pone la diagnosi di disturbo depressivo con altra specificazione o di disturbo depressivo senza specificazione (APA, 2013).

### **Caratteristiche cliniche e sintomatologia della depressione**

Risulta evidente che il disturbo depressivo maggiore sia un disturbo multidimensionale che coinvolge un'ampia gamma di sintomi affettivi e motivazionali, cognitivi, somatici e psicomotori in continua interazione dinamica tra di loro tanto da comportare un'elevata eterogeneità di quadri clinici (Cramer et al., 2016).

**Sintomi affettivi e motivazionali.** Uno dei due sintomi centrali della sfera affettivo-motivazionale è l'abbassamento del tono dell'umore, per il quale l'umore viene spesso descritto dall'individuo come depresso, triste, senza speranza per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, e questo è osservabile e riferito anche dagli altri. Il secondo sintomo cardine della sfera affettivo-motivazionale è l'anedonia, definita come perdita di interesse o piacere per quasi tutte le attività (APA, 2013). Infatti, gli individui affetti da depressione subiscono una riduzione dell'interesse e/o piacere per le normali attività e provano sentimenti di distacco e inadeguatezza nello svolgimento del loro lavoro abituale. I familiari spesso notano il ritiro sociale o il rifiuto di occupazioni piacevoli. In aggiunta, in alcuni individui si riducono significativamente i livelli precedenti di interesse o di desiderio sessuale (Gigli, De Vincenzi & De Cesare, 2012).

**Sintomi cognitivi.** I sintomi cognitivi includono una compromissione delle funzioni esecutive sia in contesti affettivi che non strettamente associati alla presenza di un contesto emozionale (Favaro & Sambataro, 2021). Ricercatori e clinici riconoscono da tempo che la cognizione svolge un ruolo critico nell'insorgenza e nel mantenimento dei disturbi depressivi. Beck (1967) sosteneva che le rappresentazioni mentali interne, o schemi, influenzano il modo in cui gli individui affetti da depressione percepiscono sé stessi e il mondo circostante. Egli sosteneva che gli individui con depressione hanno schemi coerenti con l'umore, caratterizzati da temi di perdita, fallimento, inutilità e rifiuto che li portano ad avere una percezione negativa

di sé stessi, del mondo e del futuro, fenomeno definito triade cognitiva (Beck, 1967; LeMoult & Gotlib, 2019). Tali schemi cognitivi che dirigono l'attenzione e la memoria verso temi negativi contribuiscono alla deflessione del tono dell'umore negli individui affetti da depressione e sono stati concettualizzati come una caratteristica fondamentale del disturbo depressivo maggiore (Chakrabarty, Hadjipavlou & Lam, 2016). Il lavoro di Beck ha dato il via a decenni di ricerca e teoria sulla cognizione e la depressione, grazie ai quali è stato riconosciuto l'importante ruolo delle distorsioni nell'elaborazione delle informazioni emotive, delle distorsioni legate all'umore nell'elaborazione autoreferenziale, nell'attenzione, nella memoria e nell'interpretazione per quanto riguarda l'insorgenza, il mantenimento e la ricorrenza dei disturbi depressivi (Beck, 1967; LeMoult et al., 2019). Le funzioni cognitive che risultano maggiormente compromesse negli individui affetti da depressione sono le funzioni esecutive, la memoria di lavoro e la velocità di elaborazione in contesti affettivi e non affettivi (LeMoult et al., 2019).

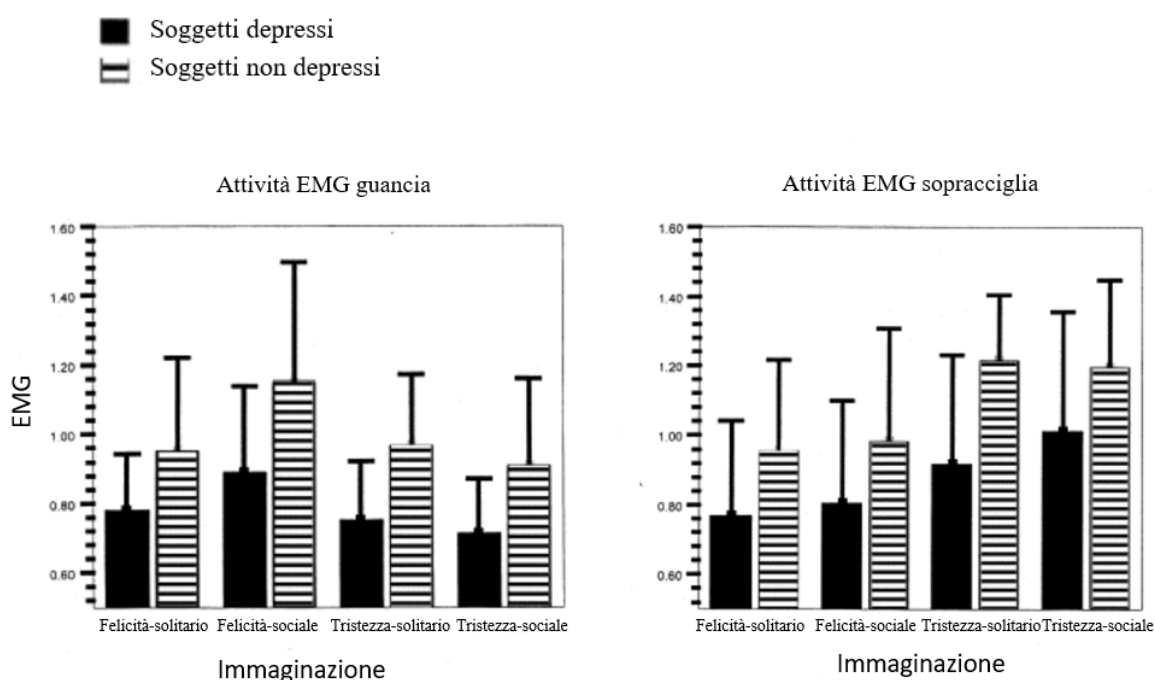
**Sintomi somatici e psicomotori.** I sintomi somatici e neurovegetativi sono presenti nella maggior parte degli individui affetti da disturbo depressivo maggiore e riguardano alterazioni del sonno, dell'alimentazione e del desiderio sessuale (APA, 2013).

Per quanto riguarda l'alterazione del sonno, può consistere in insonnia o in ipersonnia. L'insonnia è un importante criterio diagnostico per la depressione e circa il 90% dei pazienti affetti da depressione presenta tali sintomi (Xu et al., 2021). Quando è presente, essa può assumere la forma di insonnia centrale, caratterizzata da un risveglio durante la notte con conseguente difficoltà a riaddormentarsi, oppure di insonnia terminale caratterizzata da un risveglio precoce a cui segue un'incapacità di riaddormentarsi. Può essere presente anche insonnia iniziale, ovvero difficoltà ad addormentarsi (APA, 2013). L'ipersonnia è meno frequente tra gli individui affetti da disturbo depressivo maggiore e interessa il 15-35% di essi (Steiger & Pawlowski, 2019).

L'alterazione dei comportamenti alimentari può consistere sia nella riduzione che nell'aumento dell'appetito. Alcuni individui con depressione riferiscono di doversi sforzare di mangiare mentre altri affermano di desiderare intensamente cibi particolari come dolci o altri carboidrati e di mangiare di più. Quando le alterazioni dell'appetito sono gravi si può verificare un aumento o una perdita di peso significativi (APA, 2013). Il disturbo depressivo maggiore è, infatti, un fattore di rischio per l'obesità (Mills et al., 2018) e si presenta spesso in comorbidità con l'anoressia nervosa, con il 50-75% delle donne che soffrono di anoressia nervosa che presentano anche depressione (Panero et al., 2021). La relazione tra disturbo depressivo maggiore e obesità è, in realtà, bidirezionale in quanto la depressione aumenta il rischio di

sviluppare obesità e gli individui obesi hanno un rischio più elevato di sviluppare disturbo depressivo maggiore (Mills et al., 2018).

I disturbi psicomotori sono caratteristiche fondamentali del disturbo depressivo e stanno sempre di più acquisendo importanza nello studio della depressione. Tra le varie motivazioni, le ricerche più recenti evidenziano la possibilità che le anomalie motorie siano indicatori importanti di maggiore gravità dei sintomi, di un peggioramento del decorso, di una minore qualità di vita e di una peggiore risposta al trattamento antidepressivo (Damme et al., 2022). Le alterazioni psicomotorie sono presenti nel 60-70% degli episodi depressivi acuti e si manifestano in vari domini motori (Bennabi et al., 2013). Queste si possono manifestare come agitazione e incapacità di stare fermi o, più spesso, come ritardo e rallentamento nell'esecuzione dei movimenti (APA, 2013). Il ritardo e rallentamento psicomotorio coinvolgono le espressioni facciali, i movimenti oculari, il linguaggio, l'attività mentale e il comportamento motorio fine e grossolano, in particolare l'andamento, la postura e il movimento degli arti (Cantisani et al., 2015). Per quanto riguarda le espressioni facciali, la mimica facciale risulta appiattita. Ad esempio, la Figura 1.2 mostra che le persone con sintomi depressivi presentano una riduzione dell'attività elettromiografica (EMG) della mimica facciale, in particolare delle guance e delle sopracciglia, durante un compito di immaginazione guidata (Gehricke & Shapiro, 2000).



**Figura 1.2** È stata misurata l'attività EMG della guancia e delle sopracciglia durante un compito di immaginazione mentale nel quale veniva chiesto ai partecipanti di immaginare due situazioni felici e due situazioni tristi, per entrambe una in un contesto solitario e una in un contesto sociale. I dati EMG facciali sono stati raccolti separatamente per la regione della guancia, a sinistra, e della fronte, a destra, di pazienti con depressione a confronto con soggetti sani (Adattata da Gehricke & Shapiro, 2000).

I movimenti oculari caratteristici dei pazienti affetti da depressione con ritardo psicomotorio sono lo sguardo fisso e lo scarso mantenimento del contatto visivo (Buyukdura, McClintock & Croarkin, 2011). Il linguaggio è caratterizzato da una prosodia ridotta, un eloquio uniforme, monotono e lento e un tono di voce basso (Buyukdura, McClintock & Croarkin, 2011; Schrijvers, Hulstijn & Sabbe, 2008) e l'attività mentale è caratterizzata da processi di ideazione lenti e sensazioni di vuoto mentale (Bennabi et al., 2013). Infine, per quanto riguarda il comportamento motorio fine e grossolano è presente una riduzione e/o rallentamento dei movimenti delle mani, delle gambe, del busto e della testa e la postura è accasciata (Buyukdura, McClintock & Croarkin, 2011).

## **1.2. Epidemiologia, comorbidità e fattori di rischio**

### **Epidemiologia**

Insieme ai disturbi d'ansia, i disturbi depressivi sono i due più comuni disturbi mentali a livello globale. In particolare, i disturbi depressivi hanno un tasso di prevalenza in continua crescita che nel 2019 corrispondeva al 3.8% della popolazione mondiale. Questo significa che nel 2019 circa 280 milioni di persone nel mondo hanno vissuto con un disturbo depressivo e, in particolare, 193 milioni di persone hanno vissuto con il disturbo depressivo maggiore (WHO, 2023). Rappresenta una delle principali cause di disabilità e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che sarà nel 2030 la prima causa di disabilità tra tutte le malattie (Favaro et al., 2021).

Negli ultimi 50 anni la prevalenza della depressione è aumentata anche a causa della crescita della popolazione e dell'invecchiamento (Xu et al., 2021). Al contempo, si è abbassata l'età di esordio del primo episodio depressivo, con un'età media di insorgenza intorno ai 20 anni (Malhi & Mann, 2018). La depressione può manifestarsi in qualsiasi momento della vita. La sua incidenza aumenta durante l'adolescenza, con i giovani di età compresa tra 13 e 18 anni particolarmente a rischio (Elsayed et al., 2019). Gli studi epidemiologici riportano che le donne sono colpite da depressione più spesso rispetto agli uomini, con un rapporto 2:1 (Favaro et al., 2021; Gigli et al., 2012).

Per comprendere come i tassi di prevalenza del disturbo variano sulla base dell'area geografica, l'OMS ha sviluppato un'iniziativa (*World Mental Health Survey*) in cui sono stati raccolti i dati provenienti da 18 paesi utilizzando la *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI). Tramite tale progetto, la prevalenza una tantum è stata stimata del 14,6% nei

paesi ad alto reddito e del 11,1% nei paesi a basso e medio reddito (Alvarado & Burrone, 2022). Per la ricchezza materiale più elevata e per il più alto tenore di vita dei Paesi ad alto reddito rispetto ai Paesi a reddito medio-basso, può non sembrare intuitivo che nei primi vi sia una maggiore prevalenza della depressione rispetto ai secondi. Tuttavia, vari altri fattori tipici della società dei Paesi ad alto reddito sembrano essere implicati nel maggior rischio di depressione. Uno di questi è la disuguaglianza della distribuzione del reddito nella popolazione, che è maggiore nei Paesi ad alto reddito rispetto a quelli a reddito medio-basso, la quale porta ad un'ampia varietà di condizioni croniche, tra cui la depressione (Bromet et al., 2011). Inoltre, la modernizzazione tipica dei Paesi ad alto reddito si associa ad un incremento della cattiva alimentazione e ad una riduzione dell'attività fisica, le quali aumentano la probabilità di una disfunzione endocrina dovuta all'esposizione inadeguata alla luce solare e al sonno (Hidaka, 2012). Tuttavia, nell'interpretare tali dati, bisogna tenere in considerazione che la prevalenza inferiore della depressione nei Paesi a reddito medio-basso potrebbe non essere indicativa dell'effettiva prevalenza del disturbo in tali aree geografiche. Infatti, alcuni studi suggeriscono che i Paesi a reddito medio-basso hanno una probabilità inferiore di offrire alla popolazione accesso ai servizi sanitari al fine di ottenere una diagnosi e, successivamente, di ricevere un trattamento. In particolare, il *World Mental Health Survey* (WMHS) ha rilevato un tasso di accesso all'assistenza sanitaria al fine di ottenere una diagnosi per la depressione pari al 8,1% per i Paesi a reddito medio-basso e al 29,3% per i Paesi ad alto reddito. I tassi di accesso al trattamento per la depressione, invece, sono risultati pari al 7,1% nei Paesi a reddito medio-basso e al 66,4% nei Paesi ad alto reddito (Araya et al., 2018).

Oltre al genere e allo sviluppo economico, altre variabili sembrano essere associate ad un maggior rischio di depressione che saranno approfondite successivamente. Tuttavia, questi dati sono da prendere in considerazione e interpretare con cautela in quanto derivano principalmente da studi condotti nei paesi occidentali. Le variabili socioeconomiche, infatti, rappresentano concetti complessi, soggetti a influenze culturali oltre che sociali che possono acquisire significati differenti a seconda del Paese nel quale si prendono in considerazione (Araya et al., 2003).

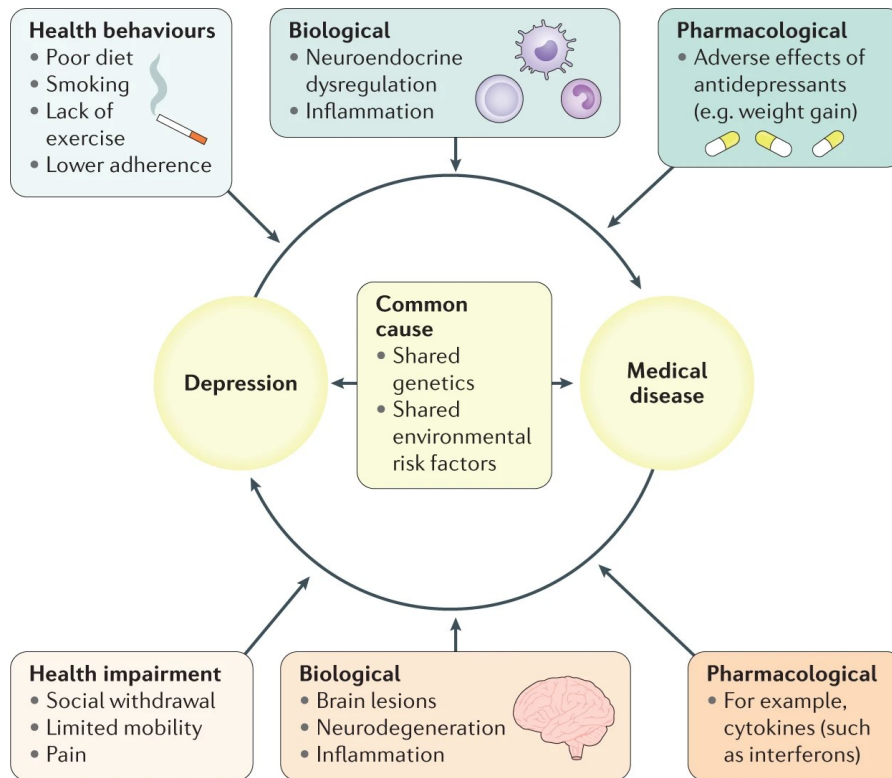
Il decorso del disturbo depressivo maggiore è eterogeneo, con notevoli variazioni nella remissione e nella cronicizzazione. La durata media dell'episodio è di circa 23 settimane e solo il 25% dei pazienti guarisce entro 6 mesi e più del 50% dei pazienti presenta ancora sintomi di depressione dopo 2 anni. Nella fase di remissione, il cui tasso è di circa il 30%, spesso permangono sintomi residui e compromissione funzionale. Inoltre, la possibilità di ricorrenza nel disturbo depressivo è elevata, poiché circa l'80% dei pazienti in remissione presenta almeno una ricaduta nel corso della vita (Favaro & Sambataro, 2021).

La traiettoria del decorso negli adulti sembra essere leggermente meno favorevole con l'aumentare dell'età rispetto ai pazienti più giovani (Otte et al., 2016). A causa degli elevati tassi di ricaduta e di ricorrenza, gli episodi depressivi spesso si trasformano in una condizione cronica ed estremamente pesante. Rispetto ad altre condizioni croniche, la depressione è associata alla maggiore diminuzione della salute a livello globale (Hardeveld et al., 2010).

Per valutare l'impatto totale di un disturbo, si utilizza il metodo del calcolo dell'indice DALY (*Disability-Adjusted Life Years*). Questo indice tiene conto sia della mortalità che della morbilità, sommando gli anni di vita persi a causa di morte prematura (YLL, *Years of Life Lost*) e gli anni di vita vissuti con malattia o disabilità (YLD, *Years Lived with Disability*). Nel 2019 i disturbi depressivi rappresentavano la seconda causa a livello globale di anni vissuti con una disabilità (YLDs) e la prima causa se si considerano soltanto i disturbi mentali (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022).

### **Comorbidità**

La depressione è una delle comorbidità più comuni di molte patologie mediche. Tra le malattie fisiche che hanno una maggiore comorbidità con la depressione vi sono cancro, malattie metaboliche come il diabete, malattie infiammatorie, disturbi neurologici, dell'alimentazione e cardiovascolari (Xu et al., 2021). Il rischio di depressione e quello di malattie fisiche sono collegati in modo bidirezionale, ovvero i pazienti con depressione hanno un maggiore rischio di incorrere in una malattia fisica e viceversa (Favaro et al., 2021). Diversi meccanismi e le loro interazioni sembrano essere alla base di tale relazione bidirezionale. Come mostrato in Figura 1.3, sia i fattori di rischio genetici che quelli ambientali condivisi possono contribuire alla depressione in comorbidità con altre patologie mediche (Gold et al., 2020).



**Figura 1.3** Descrizione grafica dell’eziopatogenesi della depressione in comorbilità. Sono riportati i fattori di rischio genetici e ambientali condivisi che possono contribuire alla depressione in comorbilità negli individui con malattie mediche. (Tratto da Gold et al., 2020).

Sembra quindi che il legame bidirezionale tra la depressione e le malattie mediche coinvolga fattori comportamentali, biologici e farmacologici.

Per quanto riguarda i fattori di rischio genetici, diversi studi hanno utilizzato la crescente disponibilità di grandi set di dati genetici per comprendere se vi sia una sovrapposizione genetica tra depressione e varie patologie mediche con le quali è in comorbilità. Tali studi hanno rilevato alcune sovrapposizioni genetiche tra depressione e altri disturbi psichiatrici come l’ansia, con disturbi cardiovascolari come la cardiopatia ischemica e ipercolesterolemia, con disturbi gastrointestinali, infiammatori, emorragici e metabolici (Mulugeta et al., 2020).

Per quanto riguarda i fattori biologici e neurobiologici condivisi che potrebbero essere alla base della relazione tra disturbo depressivo maggiore e disturbi medici, sembrano avere un ruolo importante l’aumentata attivazione e la ridotta regolazione del feedback dei sistemi di risposta allo stress come l’asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e il sistema nervoso simpatico (Gold et al., 2020). Ad esempio, studi condotti da Otte e colleghi (2005) suggeriscono che l’aumento dei livelli urinari di noradrenalina e di cortisolo siano associati a sintomi depressivi nei pazienti con malattia coronarica.



L'infiammazione ha ricevuto una crescente attenzione come importante substrato biologico della depressione, e marker infiammatori come elevati livelli di citochine nel disturbo depressivo maggiore sono stati confermati da diverse meta-analisi (Enache, Pariente & Mondelli, 2019).

Per quanto riguarda i fattori farmacologici, la comorbidità della depressione e dei disturbi medici potrebbe anche essere correlata agli effetti (negativi) dei farmaci usati per il trattamento della malattia medica o della depressione (Gold et al., 2020).

Infine, per quanto riguarda i fattori comportamentali, aspetti dello stile di vita come il fumo, la mancanza di esercizio fisico, il consumo eccessivo di alcol e una dieta malsana contribuiscono a una serie di comorbidità fisiche e potrebbero, in parte, mediare l'influenza della depressione sul rischio e sugli esiti della malattia fisica (Gold et al., 2020).

È importante notare che la depressione in comorbidità ha notevoli implicazioni cliniche, in quanto influisce negativamente sulla qualità di vita dei pazienti, è associata a una prognosi peggiore e anche a un aumento della mortalità del 60-80% (Gold et al., 2020; Otte et al., 2016).

La mancanza di aderenza alle cure e ai consigli medici potrebbe essere alla base dell'associazione tra depressione e disturbi medici e potrebbe in parte spiegare perché i pazienti con malattie croniche e depressione abbiano una prognosi peggiore rispetto ai pazienti senza depressione. Una relazione tra depressione e scarsa aderenza ai farmaci è stata segnalata più di 20 anni fa ed è stata confermata in molte indagini successive (Gold et al., 2020).

Oltre ad un incremento della mortalità dovuto alla comorbidità della depressione con varie malattie mediche, essa può portare alla morte per suicidio. Si stima che fino al 50% degli 800.000 suicidi all'anno in tutto il mondo avvengano all'interno di un episodio depressivo e che i pazienti con disturbo depressivo maggiore abbiano un rischio di suicidio 20 volte superiore rispetto alla popolazione generale (Otte et al., 2016). Pur essendo influenzati da diversi fattori socioculturali, come crisi economiche, familiari o personali, i casi di suicidio sono, infatti, spesso correlati alla depressione maggiore, che costituisce un significativo fattore di rischio (McGirr et al., 2007). Inoltre, il rischio di suicidio è ulteriormente aumentato dalla presenza di comorbidità con altri disturbi psicopatologici, come l'abuso di sostanze, soprattutto di alcol (Sullivan et al., 2005).

Oltre a un intenso disagio personale, all'incremento del rischio di mortalità e morbilità e al rischio suicidario più elevato, la depressione è associata ad un importante onere economico. La componente più grande di questo onere economico deriva dalla perdita di produttività lavorativa causata dalla depressione (Wang, Simon & Kessler, 2003).

## **Fattori di rischio**

Date queste premesse, l'identificazione di fattori e meccanismi che incrementano il rischio di depressione, soprattutto nei giovani adulti, è di fondamentale importanza per prevenire efficacemente e identificare precocemente la depressione (Wahlbeck & Mäkinen, 2008). Per identificare i potenziali fattori di rischio di depressione, è possibile studiare campioni ad alto rischio, ovvero individui sani ma maggiormente vulnerabili alla malattia. Tra questi individui a rischio, vi sono coloro che hanno una storia familiare di disturbo depressivo maggiore, gli individui con disforia (sintomi depressivi subclinici) e gli individui con una storia di depressione pregressa. Oltre queste tre condizioni, tra i fattori di rischio per la depressione vi sono fattori comportamentali, genetici, eventi di vita stressanti, fattori ambientali, cognitivi e sociodemografici e determinate condizioni fisiche e psicologiche (Hankin, 2012). Tra i fattori comportamentali abbiamo visto avere un ruolo come fattori di rischio il fumo, la mancanza di esercizio fisico, l'abuso di alcol e di altre sostanze e una dieta malsana (Gold et al., 2020). La prevalenza del fumo di sigaretta, così come la dipendenza da nicotina, sono più elevate tra le persone con depressione rispetto a quelle che non presentano il disturbo. Poiché il fumo è un fattore di rischio per alcuni tipi di cancro, malattie cardiovascolari e disturbi neurologici, questo potrebbe contribuire almeno in parte anche alla comorbidità con tali malattie fisiche croniche (Gold et al., 2020). Tramite studi longitudinali su adolescenti condotti da Chaiton e colleghi (2009) è emerso che probabilmente esiste un'associazione bidirezionale tra il fumo e i sintomi depressivi. Studi sulla mortalità della popolazione, inoltre, hanno suggerito che il fumo spiega una parte considerevole dell'eccesso di mortalità associato alla depressione.

Anche il disturbo da uso di alcol è fortemente associato al rischio di depressione e diversi studi mettono in evidenza che l'alcol stimola i cambiamenti neurofisiologici e metabolici che aumentano il rischio di depressione (Gold et al., 2020).

Ricerche approfondite hanno collegato l'inattività fisica alla depressione. In effetti, studi longitudinali hanno dimostrato che bassi livelli di attività fisica predicono l'incidenza di futuri sintomi depressivi. Viceversa, le persone con depressione tendono ad essere più sedentarie di quelle senza depressione, e questo potrebbe aumentare il rischio di diversi disturbi cronici o avere altre conseguenze sulla salute (Gold et al., 2020).

Per quanto riguarda i fattori genetici, da oltre un secolo è stato identificato che il disturbo depressivo maggiore ha un'elevata ereditarietà. Infatti, i parenti di primo grado dei pazienti affetti da depressione hanno un rischio da tre a quattro volte maggiore di sviluppare il disturbo (Weissman et al., 2016), il che suggerisce l'implicazione di fattori genetici nello sviluppo della malattia. Tuttavia, finora le ricerche sui principali fattori genetici coinvolti nel disturbo depressivo maggiore non hanno portato a risultati significativi, a causa della sua natura

altamente poligenica che coinvolge molte centinaia di geni e dell'eterogeneità della depressione (Hyman, 2014).

Oltre alla predisposizione genetica, diversi fattori ambientali aumentano il rischio per lo sviluppo del disturbo depressivo. Tra questi fattori, rientrano eventi recenti della vita che sono particolarmente stressanti. Ad esempio, la perdita di una persona amata, la malattia, la gravidanza, lo stress post-partum, l'aborto, i problemi economici, sociali e la perdita del lavoro sono considerati fattori di rischio. Oltre questi, rientrano in tali fattori anche eventi di vita passata tra cui aver avuto incidenti, aver subito una violenza sessuale, una rapina, l'essere stati vittima di calamità naturali e l'aver subito traumi infantili.

Tuttavia, non tutte le persone che affrontano le stesse esperienze di vita stressanti soffrono di depressione, suggerendo che sono coinvolti anche altri fattori (Otte et al., 2016; Xu et al., 2021). È importante notare che Beck (1967) ha ipotizzato che le prime avversità della vita conferiscano vulnerabilità per il disturbo depressivo maggiore, promuovendo lo sviluppo di schemi depressivi che potrebbero essere attivati da eventi negativi interni o esterni. Beck sosteneva che questi schemi negativi rimangono presenti, anche se "latenti", anche dopo la guarigione dall'episodio depressivo e innescano pensieri automatici e stati d'animo negativi quando vengono attivati da eventi negativi, spiegando così l'insorgenza di episodi depressivi sia iniziali che successivi (LeMoult & Gotlib, 2019). In linea con la teoria cognitiva di Beck, oltre alle teorie biologiche della depressione che sostengono che fattori genetici e biochimici anomali predispongono alcuni individui alla depressione, vi è la prospettiva cognitiva. Questa sostiene che siano gli stili cognitivi, cioè il modo in cui le persone interpretano e comprendono gli eventi della loro vita, in particolare gli stili cognitivi negativi, ad essere un fattore di vulnerabilità per la depressione (Alloy, Abramson & Francis, 1999).

Come visto in precedenza, tra i fattori di rischio socioeconomici rientrano il genere (identificarsi nel sesso femminile) e lo sviluppo economico del Paese nel quale si vive. Oltre a questi, vi sono lo stato sociale, il reddito, lo stato occupazionale e il livello di istruzione. Nella maggior parte dei paesi, le persone separate, divorziate o vedove hanno mostrato tassi di prevalenza più elevati per la depressione rispetto a coloro che erano sposati (Girolamo et al., 2006; Gold et al., 2020).

Bromet e colleghi (2011) identificano anche il livello di reddito come un possibile fattore di rischio per la depressione, affermando che il reddito elevato è considerato il meno rischioso per lo sviluppo del disturbo depressivo maggiore. Infine, un livello di istruzione basso, lo stato occupazionale ovvero l'essere disoccupato o casalinga e il possedere una disabilità sono associati ad un maggiore rischio di depressione (Girolamo et al., 2006).

Anche alcuni fattori di personalità sono dei fattori di rischio per la depressione, quali il nevroticismo e la bassa coscienziosità e specifici tratti maladattivi che includono il perfezionismo, la vergogna, la propensione al senso di colpa, l'ansia e l'incapacità ad accettare il passato (Malinowski, Veselka & Atkinson, 2017).

### **1.2.1 La familiarità per la depressione**

La presenza di rischio familiare per depressione sembra essere il fattore predittivo più consolidato per l'insorgenza del disturbo (Elsayed et al., 2019). La ricerca ha dimostrato che il rischio di sviluppare un episodio depressivo è più alto nei figli di genitori con disturbo depressivo maggiore, con un'ereditabilità di circa il 37%. Nello specifico, la depressione dei genitori è associata ad un aumentato rischio di sviluppare sintomi depressivi clinicamente significativi nella prole, con il rischio che aumenta quando i genitori hanno avuto un disturbo depressivo maggiore ad esordio precoce (Dunbar et al., 2013; Moretta et al., 2022). Tale rischio risulta essere cumulativo tra le generazioni. Questo significa che la presenza del disturbo depressivo maggiore in un genitore e un nonno è associata ad un aumentato rischio di sviluppare tale disturbo nella prole (Moretta et al., 2022).

Gli effetti negativi della familiarità, inoltre, sono duplici ovvero comporta sia un rischio più elevato per una diagnosi e un'insorgenza precoce di disturbo depressivo maggiore sia una prognosi peggiore (Elsayed et al., 2019).

Oltre a questi effetti negativi, la familiarità per il disturbo depressivo sembra essere associata anche ad altri fattori di vita negativi. Uno studio longitudinale condotto da Weissman e colleghi (2016) ha dimostrato che gli individui ad alto rischio di depressione per familiarità hanno una maggiore probabilità di sviluppare dipendenze da sostanze durante l'adolescenza e la prima età adulta rispetto a quelli a basso rischio. Inoltre, gli individui ad alto rischio presentano un maggior rischio di morbidità, una percentuale di divorzi più elevata, un numero minore di figli, un funzionamento globale peggiore e una maggiore probabilità di morire prematuramente per cause non naturali, tra cui suicidio e abuso di sostanze (Dunbar et al., 2013; Moretta et al., 2022).

Alla luce della maggiore vulnerabilità per lo sviluppo del disturbo depressivo che caratterizza le persone con familiarità per la depressione, questa popolazione rappresenta un valido target per lo studio dei marcatori psicobiologici del disturbo depressivo maggiore (Dell'Acqua et al., 2023). Uno dei metodi più promettenti per comprendere i disturbi mentali di eziologia complessa come la depressione, è l'approccio basato sullo studio degli endofenotipi. Gli endofenotipi sono componenti misurabili ma non direttamente osservabili che si trovano tra

i genotipi (le sequenze genetiche) e i fenotipi (le manifestazioni cliniche della malattia). In altre parole, rappresentano le misure genetiche intermedie che si collocano lungo il percorso tra i geni e i sintomi clinici. Questo approccio consente di identificare i fattori specifici e la fisiopatologia sottostante alla malattia, contribuendo a una migliore comprensione fenotipica della depressione (Gottesman & Gould, 2003). Perché un costrutto possa essere considerato un endofenotipo, deve soddisfare determinati requisiti, come indicato da Gottesman e Gould (2003) e Gould e Gottesman (2006):

- Deve essere significativamente associato al disturbo di interesse nella popolazione. Ciò significa che l'endofenotipo è correlato in modo significativo alla presenza del disturbo nella popolazione;
- Deve essere ereditabile;
- Deve essere indipendente dallo stato attuale del disturbo (si manifesta in un individuo indipendentemente dal fatto che la malattia sia attiva o meno);
- Deve co-segregare all'interno della famiglia. Questo significa che l'endofenotipo è presente in tutti i membri della famiglia che sviluppano il disturbo;
- Deve essere più comune negli individui con familiarità per il disturbo rispetto alla popolazione generale.

Il modello predominante della trasmissione transgenerazionale della depressione di Goodman e Gotlib (1999) propone, in particolare, quattro meccanismi attraverso i quali il rischio potrebbe essere trasmesso:

1. Ereditarietà genetica;
2. Fattori di regolazione neurale disfunzionali innati;
3. Cognizioni, comportamenti e affetti materni negativi;
4. Contesto stressante durante la prima infanzia.

**Ereditarietà genetica.** Il primo fattore tramite il quale si costituisce un elevato rischio di depressione nei soggetti con familiarità per il disturbo è l'ereditarietà genetica. Come precedentemente detto, nonostante il contributo genetico del disturbo depressivo maggiore sia stimato tra il 31 e il 42% (Sullivan, Neale & Kendler, 2000), la ricerca di geni specifici è rimasta in gran parte infruttuosa, potenzialmente a causa dell'elevata eterogeneità del disturbo e delle complesse interazioni geni-ambiente implicate nell'eziologia. Le influenze dell'ereditarietà genetica sembrano essere legate a piccoli effetti di mutazioni presenti in alcuni geni, soprattutto quelli che sono associati ai meccanismi di trasporto o sensibilità recettoriale di importanti neuromediatrici come la serotonina e la dopamina, che sono coinvolti nell'affettività e nella

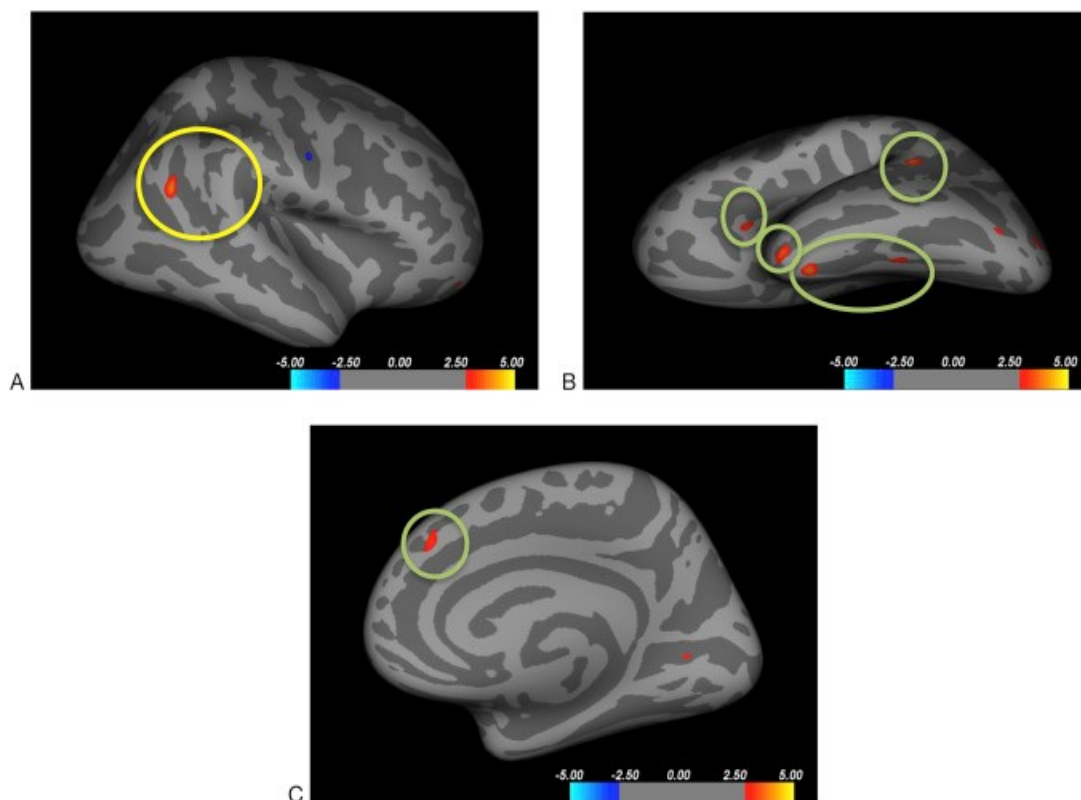
reattività emotiva, tra cui il gene 5-HTTLPR, il gene COMT Val108/158Met e il BDNF Val66Me (van Oostrom et al., 2013).

Tuttavia, è probabile che ogni gene da solo dia un contributo relativamente piccolo alla patogenesi della malattia e che la predisposizione alla depressione sia determinata dall'azione coordinata di molti geni e dalla loro interazione tra loro e con processi neurobiologici e diversi fattori ambientali (Shadrina, Bondarenko & Slominskij, 2018; Penner-Goeke, S., & Binder, 2019).

**Fattori di regolazione neurale disfunzionali.** Il secondo fattore attraverso il quale il disturbo potrebbe essere trasmesso è la presenza di fattori di regolazione neurale disfunzionali innati nei figli di madri con depressione. La letteratura scientifica evidenzia che le donne con depressione hanno un funzionamento neuroendocrino anomalo durante la gravidanza a causa del quale il feto è esposto a un aumento del livello di cortisolo e a un minor flusso sanguigno, fattori che potrebbero portare ad alterazioni nella crescita del feto e ad una maggiore vulnerabilità successiva per il disturbo. Tuttavia, non sono ancora stati condotti studi che stabiliscano il ruolo di queste variabili come mediatori dell'associazione tra depressione materna e psicopatologia nei bambini (Goodman & Gotlib, 1999).

Tra i fattori di regolazione neurale disfunzionali innati, diversi studi hanno identificato nelle persone a rischio per la presenza familiare di depressione una ridotta connettività della sostanza bianca nelle regioni cerebrali coinvolte nell'elaborazione delle emozioni, come nei fasci del cingolo bilaterale (Keedwell et al., 2012) e all'interno dell'amigdala (Posner et al., 2016; Rifkin-Graboi et al., 2013; Nazarova et al., 2022).

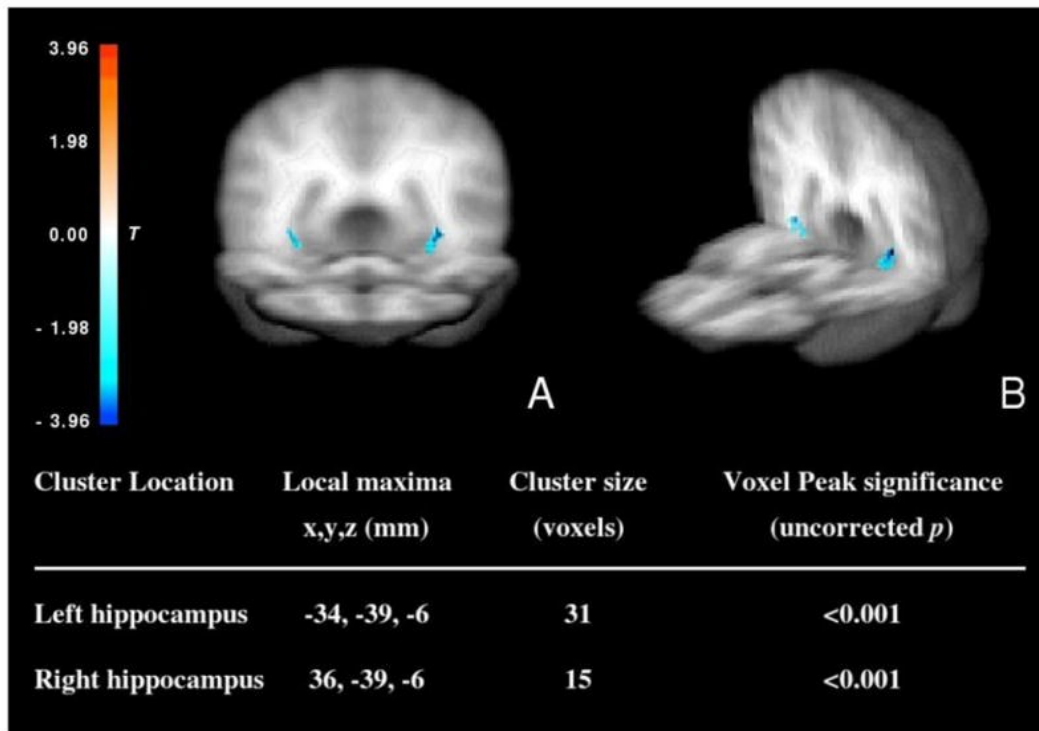
Il riscontro più importante consiste nella presenza di uno spessore corticale ridotto nei giovani ad alto rischio familiare per il disturbo depressivo di età compresa tra 4 e 25 anni (Lebel et al., 2016; Ozalay et al., 2016). La somiglianza tra i figli ad alto rischio e gli adulti con disturbo depressivo maggiore suggerisce che lo spessore corticale ridotto possa essere un fattore di rischio neurale familiare per la depressione. Lo spessore corticale ridotto nei figli è più frequentemente riportato nelle regioni frontali e temporali (El Marroun et al., 2016; Ozalay et al., 2016; Figura 1.4), le quali sono tipicamente implicate nella regolazione delle emozioni e nel comportamento diretto agli obiettivi, le cui facoltà sono spesso compromesse nella depressione (Zhang et al., 2018).



**Figura 1.4** Gli individui ad alto rischio presentavano uno spessore corticale ridotto nella regione parietale dell'emisfero di destra vicino alla regione temporo-parietale. Nell'emisfero sinistro, sono state riscontrate riduzioni dello spessore corticale nel giro temporale superiore posteriore, nell'insula, nel giro fusiforme e nel polo temporale. Inoltre, tale gruppo presentava uno spessore corticale ridotto nella corteccia frontale dorsomediale (*Tratto da Ozalay et al., 2016*).

Altri studi si sono concentrati sull'ippocampo, dato il suo già consolidato ruolo nella tendenza delle persone con depressione a richiamare memorie a contenuto spiacevole (Mathews & MacLeod, 2005). Inoltre, visto il coinvolgimento di questa regione cerebrale nell'umore e nelle reazioni fisiologiche associate allo stress psicosociale, nelle persone con depressione si è osservato un aumento del rilascio di cortisolo, causato da un'elevata attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Questo aumento del cortisolo può inibire i processi di neurogenesi e causare la perdita delle cellule gliali nell'ippocampo. Di conseguenza, si può verificare un processo di atrofia dell'ippocampo (Sapolsky et al., 2001).

Chen e colleghi (2010) hanno utilizzato la risonanza magnetica per esaminare le differenze nel volume dell'ippocampo tra individui ad alto e basso rischio familiare di depressione. I risultati di tale studio hanno messo in evidenza che, rispetto agli individui a basso rischio familiare per lo sviluppo della depressione, gli individui ad alto rischio presentavano volumi ippocampali più piccoli (Figura 1.5).



**Figura 1.5** Significativa riduzione della materia grigia negli individui ad alto rischio per la depressione rispetto agli individui a basso rischio nell'ippocampo bilaterale posteriore (Tratto da Chen et al., 2010).

Questo suggerisce che probabilmente le anomalie neuroanatomiche associate alla depressione possono precedere l'insorgenza di un episodio depressivo nel caso di familiarità per la depressione e possono influenzare lo sviluppo e il decorso di questo disturbo (Chen et al., 2010).

Tuttavia, questi dati non permettono di stabilire con certezza la presenza di alterazioni biologiche ereditarie. Le variabili ambientali ed esperienziali potrebbero, infatti, influenzare i circuiti neurali implicati nella sintomatologia depressiva, tra cui oltre quelli già citati il circuito della ricompensa che verrà trattato più avanti. Il rischio per familiarità per la depressione è anche determinato dagli effetti che il disturbo può avere nel comportamento genitoriale, nella relazione genitore-figlio e nelle dinamiche relazionali familiari (Goodman & Gotlib, 1999).

**Cognizione, comportamento e affetti materni negativi.** Il terzo meccanismo attraverso il quale il disturbo potrebbe essere trasmesso consiste nel fatto che gli individui ad alto rischio per familiarità sono esposti a dinamiche relazionali disfunzionali e a condizioni avverse più frequenti, generate dalle loro famiglie, che aumentano il rischio di sviluppare la depressione (Elsayed et al., 2019). La depressione dei genitori crea un ambiente cronicamente stressante per i bambini in quanto i genitori affetti da depressione presentano cognizioni, comportamenti e affetti negativi anche verso i loro figli (Goodman & Gotlib, 1999) i quali

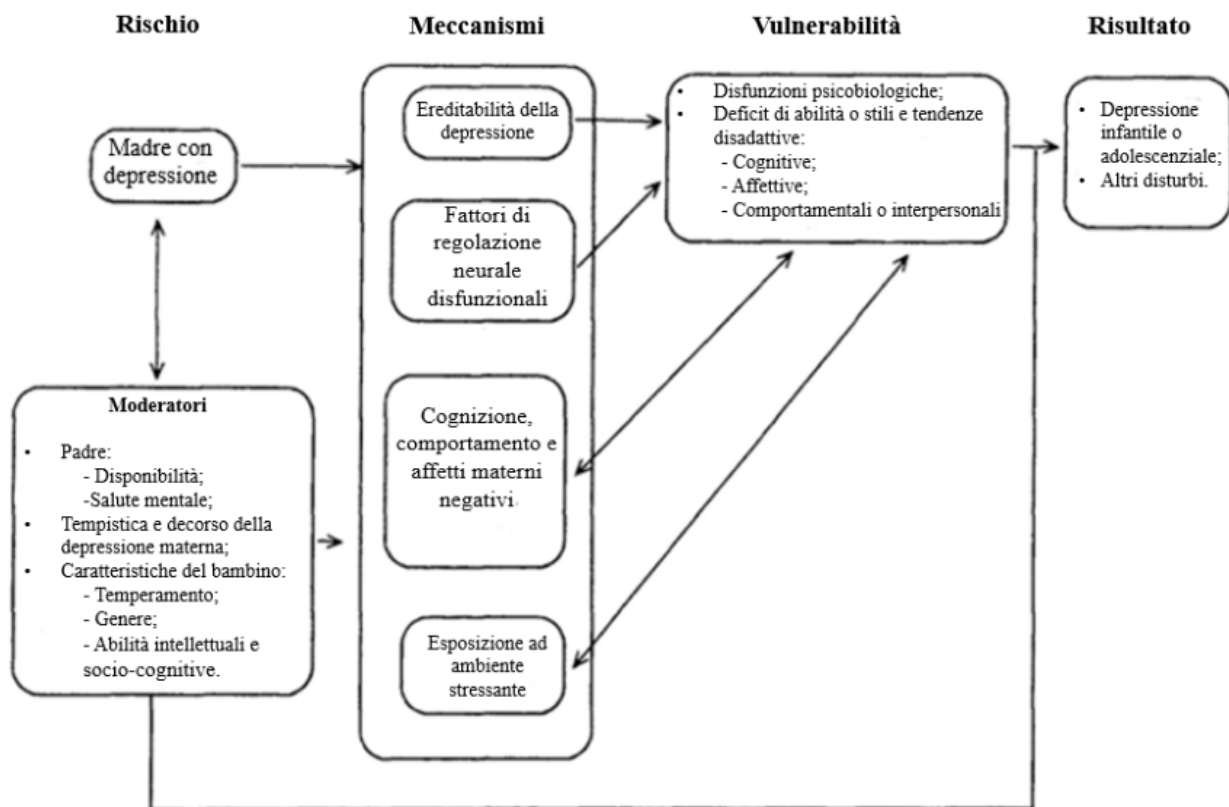


oscillano tra alti livelli di comportamento ed emozioni ritirate/assenti e alti livelli di comportamenti ed emozioni intrusive e caratterizzate da un eccessivo controllo (Dunbar et al., 2013). I bambini crescono, così, all'interno di un ambiente familiare caratterizzato da livelli elevati di ostilità e bassi livelli di calore (Silk et al., 2009). Si viene pertanto a creare una relazione genitore-bambino avversa ed è semplice comprendere che la depressione di un genitore ha, per questi motivi, effetti significativi nello sviluppo emotivo e cognitivo del bambino, contribuendo a definire la condizione di vulnerabilità (Galbally & Lewis, 2017).

**Contesto stressante durante la prima infanzia.** Il quarto fattore del modello di Goodman e Gotlib è la presenza di un maggiore stress durante l'infanzia. È stato riconosciuto, infatti, che i fattori di stress ambientale, come il maltrattamento infantile, il conflitto interpersonale e il trauma, contribuiscono allo sviluppo e alla progressione dei disturbi mentali, inclusa la depressione (Park et al., 2019). In particolare, la ricerca epidemiologica ha evidenziato che le avversità in tale periodo di vita rappresentano fino al 54% del rischio attribuibile alla popolazione per la depressione (Elsayed et al., 2019).

Tuttavia, non tutti gli individui esposti allo stress durante l'infanzia sviluppano il disturbo in quanto esistono notevoli differenze individuali nella reattività allo stress. In accordo con il modello diatesi-stress, lo stress può trasformare una predisposizione o vulnerabilità individuale (diatesi) nella realtà della psicopatologia, sottolineando l'interazione tra fattori genetici ed ambientali (Colodro-Conde et al., 2018). A tal proposito, lo studio di Caspi e colleghi (2003) è un esempio importante che permette di comprendere perché le esperienze stressanti portino all'insorgenza del disturbo depressivo in alcune persone ma non in altre. Tale studio ha concluso che, in interazione con eventi di vita stressanti, la variazione genetica nella regione del promotore del gene del trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) svolge un ruolo nella predisposizione allo sviluppo della depressione.

In sintesi, i fattori descritti, portando all'insorgenza di deficit cognitivi, affettivi e comportamentali e di disfunzioni psicobiologiche negli individui con familiarità per il disturbo, comportano un elevato rischio di depressione (Figura 1.6) (Loechner et al., 2020).



**Figura 1.6** Modello integrativo della trasmissione del rischio di depressione ai figli di madri depresse (Tratto da Goodman & Gotlib, 1999).

Gli endofenotipi sono concepiti per aiutare nella diagnosi, classificazione, trattamento, ricerca clinica e sviluppo di modelli di rischio. In questa prospettiva, il progetto *Research Domain Criteria* (RDoC) rappresenta un contributo significativo per la ricerca di endofenotipi in relazione alla sintomatologia depressiva. Per poter studiare e comprendere quali sono tutti i fattori implicati e alla base del disturbo è necessario, infatti, distanziarsi dall'approccio "categorico-politetico" del DSM-5, il quale potrebbe non consentire una chiara identificazione di tutti i fattori implicati, e utilizzare un approccio dimensionale. Per farlo, il *National Institute of Mental Health* (NIMH) ha creato il progetto *Research Domain Criteria* (RDoC), che si propone di collegare i meccanismi biologici e fisiologici ai fenomeni clinici associati alla psicopatologia, generando marker psicobiologici basati su evidenze empiriche (Cuthbert, 2014).

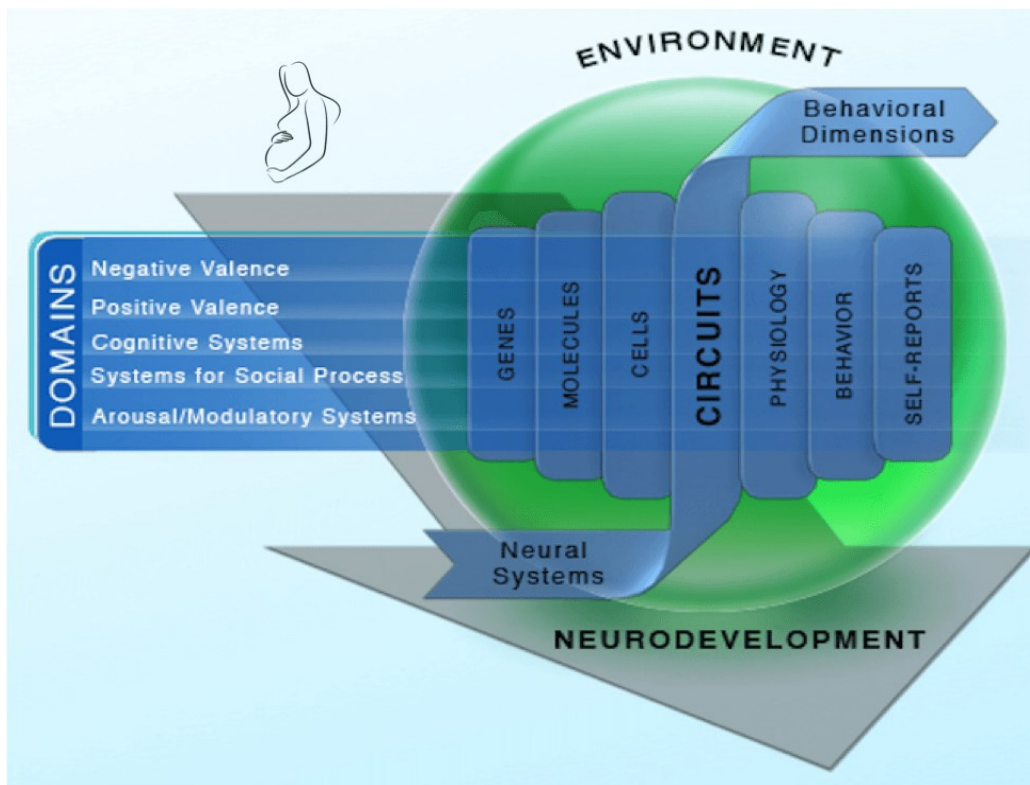
### 1.3 RDoC: un approccio dimensionale allo studio della depressione

Nel 2009 il *National Institute of Mental Health* (NIMH) si è posto come obiettivo quello di sviluppare nuovi modi di classificare i disturbi mentali per fini di ricerca, utilizzando le

dimensioni del comportamento osservabile e delle misure neurobiologiche come base per questa nuova classificazione. La realizzazione di questo obiettivo è avvenuta tramite il progetto *Research Domain Criteria*, o RDoC (Cuthbert, 2014).

Come detto in precedenza, il progetto RDoC nasce dalla necessità di superare i limiti derivanti dall'utilizzo dell'approccio categorico-politetico del DSM-5, con il quale la diagnosi viene posta sulla base del numero e della tipologia di sintomi riportati e osservati nel paziente. Le diagnosi basate su questi criteri, infatti, non tengono conto della dimensionalità dei disturbi, dei progressi scientifici derivati dal crescente sviluppo delle neuroscienze, della genetica e delle scienze comportamentali, limitando la comprensione e il trattamento di tali disturbi (Cuthbert, 2014; Insel et al., 2010; Weinberg, 2022).

In particolare, l'RDoC è volto a promuovere una nuova concettualizzazione dimensionale della psicopatologia che si basa sui fattori affettivi, cognitivi e neurofisiologici alla base della presenza o del rischio di sviluppare una condizione psicopatologica (Moretta et al., 2021). L'RDoC assume che i disturbi mentali siano disturbi multidimensionali osservabili a diversi livelli di analisi. La matrice RDoC comprende, attualmente, sei domini di funzionamento: Sistema di Valenza Positiva, Sistema di Valenza Negativa, Sistema di Arousal/Regolazione, Sistema Cognitivo, Sistema Sensorimotorio e Sistema dei Processi Sociali. All'interno di ogni dominio sono contenuti diversi elementi, o costrutti, e talvolta anche dei sottocostrutti (Pacheco et al., 2022; Shankman & Gorka, 2015). Tali domini, insieme ai loro costrutti e sottocostrutti costituiscono le righe della matrice RDoC (Dillon et al., 2014). Questi vengono studiati lungo un continuum e sono misurati tramite diverse variabili o unità di analisi. Le unità di analisi costituiscono le colonne della matrice e comprendono i geni, le molecole, le cellule, i circuiti neurali, gli indici fisiologici, il comportamento e le misure self-report (Pacheco et al., 2022; Shankman & Gorka, 2015). Ogni costrutto viene studiato tenendo in considerazione anche l'influenza dello sviluppo neurologico e del contesto ambientale, il quale può fungere sia da fattore protettivo che di rischio, all'interno di una matrice quadrimensionale (Woody & Gibb, 2015) (Figura 1.7).



**Figura 1.7** Diagramma del Research Domain Criteria (RDoC) in cui sono illustrati i sei domini funzionali dell'RDoC, le diverse unità di analisi indagabili e l'importanza di considerare l'intero arco della vita e il sistema neurale. Disponibile in: [www.nimh.nih.gov](http://www.nimh.nih.gov).

Il principio sottostante è che integrando diversi livelli di analisi lungo queste dimensioni, l'approccio RDoC contribuirà anche al progresso della nostra comprensione della vulnerabilità alla psicopatologia (Dillon et al., 2014). Pertanto, le dimensioni e i costrutti dell'RDoC non dovrebbero essere considerati solo come correlati della psicopatologia, ma anche della maggiore vulnerabilità (Dell'Acqua et al., 2023). In sintesi, questa panoramica evidenzia la limitata efficacia dei criteri diagnostici classici nella comprensione della sintomatologia depressiva. Di conseguenza, è necessario concentrarsi maggiormente sui meccanismi e sui processi sottostanti per una comprensione più completa della depressione. Esaminare la depressione adottando l'approccio RDoC significa cercare di capire questa condizione e i suoi meccanismi sottostanti in maniera integrativa attraverso l'esame di unità di analisi multiple. La sintomatologia depressiva può essere mappata sui sei domini proposti dal framework RDoC, attraverso lo studio delle diverse unità di analisi.

**Sistemi di Valenza Positiva (PVS).** I sistemi di valenza positiva (PVS) sono un insieme di sistemi coinvolti nelle risposte a situazioni o contesti motivazionali positivi. In particolare, sono coinvolti nell'anticipazione, nell'ottenimento e nella risposta a stimoli piacevoli o

gratificanti (Dell'Acqua et al., 2023; NIMH, 2023; Olino, 2016). I costrutti che costituiscono tale dominio sono tre e sono la reattività alla ricompensa, l'apprendimento della ricompensa e la valutazione della ricompensa (NIMH, 2023). In linea con il fatto che la sintomatologia cardine nella diagnosi dei disturbi depressivi è la presenza di anedonia, le ricerche concordano nell'affermare che vi è una ridotta attivazione del Sistema di Valenza Positiva (PVS) nella depressione, identificandolo come un meccanismo centrale nello sviluppo della sintomatologia depressiva (Dell'Acqua et al., 2023; Nusslock & Alloy, 2017). Una ridotta attivazione del PVS è stata evidenziata da misure self-report (McFarland & Klein, 2009), comportamentali (Pizzagalli et al., 2005) e psicofisiologiche (Hajcak Proudfit, 2015).

A livello psicofisiologico, un importante contributo per la comprensione dei deficit correlati a tale dominio è stato ottenuto grazie agli studi dei potenziali evento-relati (ERPs) misurando le risposte neurali a stimoli piacevoli o gratificanti durante compiti specifici. Ad esempio, un indice ERP importante per la comprensione della sintomatologia depressiva è il *Late Positive Potential* (LPP), un'onda positiva tardiva che inizia circa 400 ms dopo la presentazione dello stimolo affettivo in posizione centroparietale. L'ampiezza dell'LPP riflette l'attenzione sostenuta verso stimoli motivazionali salienti ed è spesso misurato attraverso paradigmi di visualizzazione di immagini affettive (Cacioppo, Tassinary & Bernston, 2007). L'LPP è potenziato durante l'elaborazione di stimoli a contenuto emotivo piacevole o spiacevole rispetto a stimoli neutri (Palomba, Angrilli & Mini, 1997; Cuthbert et al., 2000). Diversi studi hanno dimostrato la presenza di un'associazione significativa tra sintomi depressivi e ridotto LPP in risposta a scene emotive sia piacevoli che spiacevoli rispetto alle neutre. La riduzione della LPP a stimoli piacevoli è considerata un marker di depressione clinica negli adulti (Grunewald et al., 2019) e nei bambini (Whalen et al., 2020). Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato che una riduzione dell'ampiezza di LPP può precedere lo sviluppo del disturbo in quanto è stata osservata una ridotta ampiezza dell'LPP in risposta a immagini piacevoli in adulti con disforia (Moretta et al., 2021), in adulti e bambini con una storia familiare di depressione (Kujawa et al., 2012) e negli adulti con una storia passata di depressione (Allison et al., 2021).

**Sistemi di Valenza Negativa (NVS).** I sistemi di valenza negativa (NVS) sono i principali responsabili delle risposte a situazioni o contesti avversi, come paura, ansia e perdita. Essi comprendono cinque costrutti: le risposte alla minaccia acuta (paura), alla minaccia potenziale (ansia), alla minaccia prolungata, alla perdita e alla mancata ricompensa frustrante (Dell'Acqua et al., 2023; NIMH, 2023). Molto spesso la sintomatologia depressiva comprende sentimenti di inadeguatezza, senso di colpa e inutilità e la tendenza alla svalutazione di sé che gettano la persona in disfunzionali atteggiamenti di rammarico e rimprovero. Tale

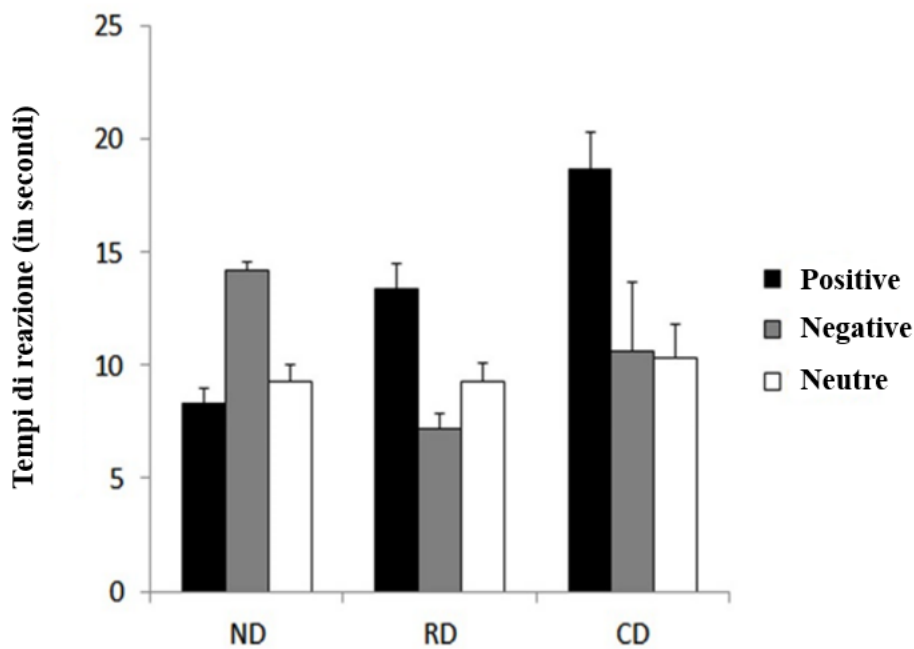
sintomatologia può essere analizzata all'interno del Sistema RDoC di Valenza Negativa (Woody & Gibb, 2015).

Rispetto al PVS, i dati sulla reattività agli stimoli spiacevoli sono più contrastanti. Le teorie iniziali affermavano che la depressione sia caratterizzata da una maggiore reattività a stimoli emotivi spiacevoli poiché lo stato affettivo di fondo degli individui con depressione avrebbe innescato la reattività a uno stimolo di valenza corrispondente (Rosenberg, 1998). Le teorie cognitive della depressione (Beck e Bredemeier, 2016) sostengono un'ipotesi simile secondo la quale gli schemi cognitivi negativi guidano l'elaborazione preferenziale degli stimoli negativi portando ad una loro maggiore attenzione e reattività.

La maggior parte delle ricerche che utilizzano compiti sia passivi che attivi e diverse misure psicofisiologiche hanno, però, messo in evidenza che la depressione sembra essere principalmente caratterizzata da una ridotta reattività emotiva a stimoli spiacevoli. La mancanza di reattività a contenuti spiacevoli è in linea con il modello ECI (*Emotional Context Insensitivity hypothesis*) che suggerisce che la depressione potrebbe essere caratterizzata da una reattività emotiva complessivamente attenuata, con risposte psicofisiologiche ridotte a tutti i segnali affettivi (Bylsma, 2021).

**Sistemi cognitivi.** I sintomi cognitivi sono stati ampiamente riportati in individui con depressione. Uno dei criteri del DSM-5 per la depressione è, infatti, una ridotta capacità di pensare, concentrarsi o prendere decisioni (APA, 2013). I deficit nella sfera cognitiva associati alla depressione possono essere ricondotti al Dominio Cognitivo, il quale comprende sei costrutti ovvero l'attenzione, il controllo cognitivo, il linguaggio, la percezione, la memoria dichiarativa e la memoria di lavoro (Cuthbert & Insel, 2013). Tali sintomi sono maggiormente associati a deficit nel dominio attentivo e mnestico. Gli studi hanno riportato che gli individui con sintomi depressivi mostrano una riduzione dell'attenzione sostenuta e divisa, ridotta flessibilità cognitiva, difficoltà nella pianificazione e presa di decisioni e deficit mnestici (Dell'Acqua et al., 2023).

Per quanto riguarda le alterazioni mnestiche, è stato riscontrato che le persone affette da depressione presentano una predilezione nel richiamo di informazioni a contenuto emotivo negativo o umore-congruente (Mathews & MacLeod, 2005). Questo fenomeno è particolarmente evidente nella memoria autobiografica, in quanto le persone con depressione sono più veloci nel richiamare ricordi spiacevoli e più lente nel recuperare quelli piacevoli (Gupta & Kar, 2012; Figura 1.8).



**Figura 1.8** Prestazione media del gruppo attualmente depresso (CD), gruppo attualmente in remissione (RD) e del gruppo mai depresso (ND) nel compito di memoria autobiografica (*Tratto da Gupta & Kar, 2012*).

I disturbi cognitivi nella depressione sono strettamente legati alla disregolazione emotiva e ai deficit motivazionali (Grahek et al., 2019). A livello neurale, infatti, è stata spesso riscontrata un'alterazione nell'attività della corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC) e ventromediale (vmPFC), regioni implicate in funzioni esecutive e emotive/affettive (Davidson et al., 2002; Pizzagalli, 2011). In particolare, gli studi di imaging funzionale convergono nel suggerire che la depressione è associata a profili di attività opposti in tali regioni cerebrali, con un'iporeattività della dlPFC e un'ipereattività della vmPFC. Uno squilibrio nell'attività di queste aree potrebbe contribuire alla sintomatologia depressiva con deficit nel funzionamento cognitivo, esecutivo, nella regolazione emotiva e motivazionale (Pizzagalli, 2011).

I deficit di controllo cognitivo sono emersi come uno dei potenziali endofenotipi comportamentali della depressione (Webb et al., 2016) in quanto persistono negli individui in remissione, sono una caratteristica stabile e affidabile e hanno mostrato un'ereditabilità da moderata ad alta. Inoltre, ci sono alcune prove di compromissione del controllo cognitivo in gemelli sani a rischio di disturbo depressivo maggiore (Christensen et al., 2006).

**Sistemi dei Processi Sociali.** I sistemi per i processi sociali mediano le risposte in contesti interpersonali di vario tipo, inclusa la percezione e l'interpretazione delle azioni degli altri. I sintomi depressivi sono stati a lungo associati a disabilità sociali e scarso funzionamento sociale. Tali deficit sociali sono inclusi nei Sistemi dei Processi Sociali dell'RDofC, che

comprendono i seguenti domini: Affiliazione e attaccamento, Comunicazione sociale, Percezione e comprensione di sé e Percezione e comprensione degli altri (NIMH, 2023).

La depressione è associata all'anedonia sociale, vale a dire a una ridotta spinta all'affiliazione sociale, ma anche a una maggiore sensibilità al rifiuto sociale. Questa dimensione è strettamente correlata al PVS, in particolare nello studio della depressione (Dell'Acqua et al., 2023). Una ridotta reattività alla ricompensa, infatti, è stata individuata in popolazioni a rischio, come in individui con sintomi subclinici (Brinkmann et al., 2014) o adolescenti con una storia familiare di depressione (Morgan et al., 2019), anche in risposta agli stimoli sociali. Ad esempio, in uno studio di Brinkmann e colleghi (2014) è stata constatata una riduzione della reattività cardiovascolare in individui con disforia in risposta a ricompense sociali rispetto al gruppo di controllo e tale risposta cardiovascolare si avvicina alla reattività dei partecipanti di controllo in situazioni prive di ricompensa.

A livello neurale la reattività alla ricompensa in risposta agli stimoli sociali è stata studiata da Pegg e colleghi (2019) analizzando il potenziale evento-relato denominato *Reward Positivity* (RewP). Il RewP è un'onda positiva tardiva che raggiunge il picco intorno ai 300 ms dopo l'ottenimento della ricompensa in posizione frontocentrale (Kujawa et al., 2018) ed è, quindi, indicativo dell'elaborazione della ricompensa. È, inoltre, associato all'attivazione delle regioni cerebrali coinvolte nell'elaborazione della ricompensa, tra cui l'area dello striato ventrale e la corteccia prefrontale mediale (Carlson et al., 2011). In tale studio è stato misurato il RewP per la reattività alla ricompensa sociale. In particolare, è stato individuato che un ridotto RewP si associava ad una maggiore vulnerabilità allo sviluppo di sintomi depressivi (Pegg et al., 2021).

**Sistemi di Arousal/Regolazione (ARS).** I sistemi di *arousal* sono responsabili di generare l'attivazione dei sistemi neurali in modo appropriato per vari contesti e di fornire un'adeguata regolazione omeostatica. Ne fanno parte i costrutti di *arousal* (livello di attivazione), ritmi circadiani e ritmi sonno-veglia e permettono una maggiore comprensione dei sintomi somatici e neurovegetativi del disturbo depressivo alla cui base vi potrebbero essere alterazioni nei livelli di *arousal* (Gunzler et al., 2020). I sintomi somatici tipicamente associati alla depressione includono sensazione di fatica, astenia, mal di testa, palpitazioni, dolori muscolari e addominali e disturbi digestivi (Kapfhammer, 2006). Invece, i sintomi di natura neurovegetativa presenti in quasi tutti gli individui con depressione riguardano alterazioni del sonno, dell'alimentazione e del desiderio sessuale (Dell'Acqua et al., 2023).

Un fattore che ha ricevuto supporto come potenziale endofenotipo della depressione è l'iperattività dell'asse HPA (Penninx et al., 2013). Una misura relata al dominio Arousal/Regolazione, spesso utilizzata per studiare le disfunzioni nel disturbo depressivo e che



riflette il funzionamento dell'HPA è il cortisolo (Herbert, 2013). Diversi studi hanno identificato in individui con depressione elevati livelli di cortisolo al mattino (Knorr et al., 2010) e una maggiore CAR (*Cortisol Awakening Response*) (Dedovic & Ngiam, 2015). Inoltre, è stato constatato che elevati livelli di cortisolo al mattino predicono lo sviluppo del disturbo depressivo nell'adolescenza (Zajkowska et al., 2022).

Le alterazioni nel livello di *arousal* e di vigilanza, come precedentemente detto, causano anche alterazioni nel sonno e, infatti, la maggior parte dei pazienti con depressione soffre di tali alterazioni. Studi polisonnografici hanno scoperto che la depressione è associata ad una struttura del sonno anormale (Nutt, Wilson & Paterson 2008) che verrà approfondita maggiormente nel secondo capitolo.

**Sistemi Sensorimotori.** I disturbi psicomotori (ritardo o agitazione psicomotoria) sono caratteristiche fondamentali della depressione e sono inclusi come criterio diagnostico nel DSM-5. Tali alterazioni motorie si allineano con i sistemi sensomotori dell'RDoC, un dominio che è stato recentemente aggiunto alla matrice (Garvey & Cuthbert, 2017). La valutazione dei disturbi motori nella depressione è stata a lungo confinata a misure *self-report* e solo di recente la ricerca si sta spostando verso misure più oggettive ed ecologiche, come l'actigrafia, un metodo non invasivo di misurazione oggettiva dell'attività motoria nel tempo (Walther et al., 2019). Nel secondo capitolo verranno trattate in modo più approfondito anche le alterazioni riguardanti tale dominio.

## CAPITOLO 2

### DISTURBI DEL RITMO SONNO-VEGLIA NEL RISCHIO DI DEPRESSIONE

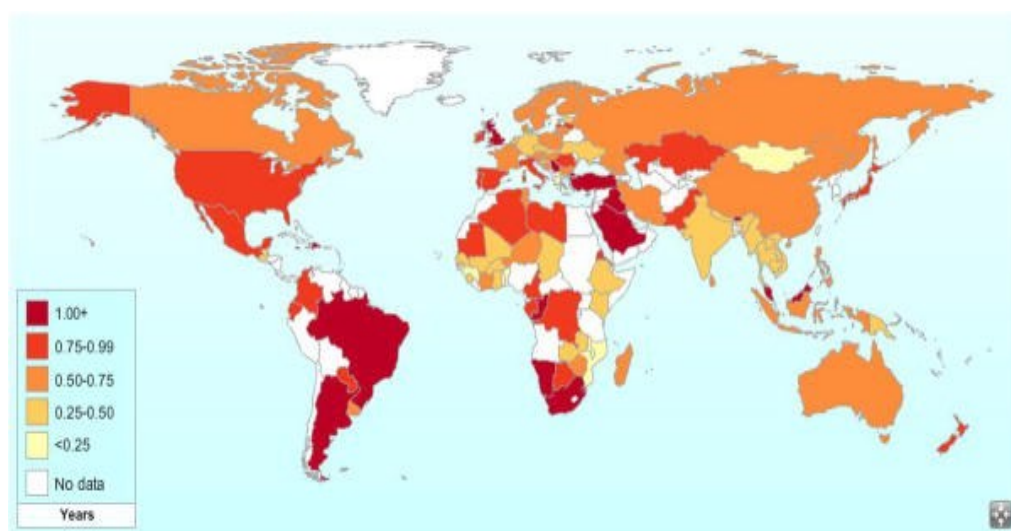
#### 2.1 L'attività motoria nella depressione

Come visto nel capitolo precedente, i disturbi psicomotori rappresentano una delle principali manifestazioni cliniche del Disturbo Depressivo Maggiore (Wüthrich et al., 2022) e sono tipicamente classificati come ritardo psicomotorio (rallentamento o una riduzione dei movimenti fisici) o agitazione psicomotoria (aumento dell'attività motoria senza scopo e spesso involontaria) (Shankman, Mittal & Walther, 2020). Sono inoltre presenti riduzioni delle espressioni facciali, della postura e del linguaggio. A tali alterazioni psicomotorie è stato attribuito un valore diagnostico discriminante e un certo valore predittivo in termini di risposta al trattamento psicofarmacologico (Cantisani et al., 2015). In particolare, diversi studi hanno dimostrato che i disturbi psicomotori sono associati ad una risposta al trattamento più scarsa e indicano una sindrome depressiva più grave (Sobin & Sackeim, 1997).

Nel capitolo precedente è stato messo in evidenza che il ritardo psicomotorio riguarda anche il comportamento motorio. In particolare, è presente un rallentamento e/o riduzione dei movimenti. Ritardo psicomotorio e anedonia possono portare a una riduzione dell'attività fisica nei soggetti con depressione (Jerstad et al., 2010). L'attività fisica può essere valutata sia tramite misure oggettive che soggettive. Le misure oggettive, come gli accelerometri, si basano su dati quantitativi e misurazioni fisiche oggettive. Le misure soggettive invece, come i questionari, si basano sulla percezione della quantità di attività fisica svolta da parte della persona (Ainsworth et al., 2015). A tal proposito, un'importante meta-analisi condotta da Schuch e colleghi (2017) ha indagato i livelli di attività fisica e di comportamento sedentario, con l'utilizzo di misure oggettive e soggettive, tra le persone con disturbo depressivo maggiore rispetto ai controlli. Le persone con disturbo depressivo maggiore hanno trascorso più tempo in comportamenti sedentari, meno tempo in attività fisiche totali e meno tempo in attività fisiche da moderate a vigorose rispetto ai controlli.

La relazione tra attività fisica e depressione sembra essere bidirezionale. Le persone affette da depressione sono generalmente meno attive, mentre livelli inferiori di attività fisica aumentano il rischio di depressione (Schuch et al., 2017). Studi recenti hanno dimostrato associazioni tra comportamento sedentario e salute mentale. In una meta-analisi, Zhai e colleghi

(2015) hanno riferito che il comportamento sedentario è significativamente associato ad un aumento del rischio di depressione. Tali risultati permettono di comprendere che le persone con disturbo depressivo maggiore si impegnano in una minore attività fisica e in un comportamento più sedentario rispetto ai soggetti sani. La percentuale di persone con disturbo depressivo maggiore che non soddisfano le linee guida raccomandate è elevata, con misure oggettive che mostrano che circa l'80% delle persone con disturbo depressivo maggiore non è riuscita a raggiungere una quantità sufficiente di attività motoria settimanale (Schuch et al., 2017). Considerati i tassi più elevati di rischio cardiovascolare, disfunzione metabolica e infiammazione cronica associati al disturbo depressivo maggiore e il potenziale dell'attività fisica di migliorare queste condizioni (Schuch et al., 2017), si è aperta una questione importante a livello di sanità globale. Si stima, infatti, che una diminuzione del 10% del numero totale di persone sedentarie potrebbe evitare 533.000 morti premature ogni anno (Lee et al., 2012; Figura 2.1).



**Figura 2.1** Mappa del mondo che mostra l'aumento stimato dell'aspettativa di vita con l'eliminazione dell'inattività fisica (Tratto da Lee et al., 2012).

Nonostante i meccanismi alla base della relazione tra incremento dell'attività fisica, riduzione del comportamento sedentario e miglioramento della sintomatologia depressiva siano stati poco studiati, aumentare i livelli di attività fisica dovrebbe quindi essere una priorità non solo per la salute mentale, ma anche per migliorare la salute fisica nelle persone con disturbo depressivo maggiore (Lee et al., 2012; Schuch et al., 2017).

Data la crescente attenzione che è stata attribuita a tali alterazioni motorie, nel 2019 il NIMH ha aggiunto il Sistema Sensorimotorio all'interno della matrice RDoC (Shankman et al., 2020). L'aggiunta di questo nuovo dominio ha dimostrato l'importanza attribuita con il tempo

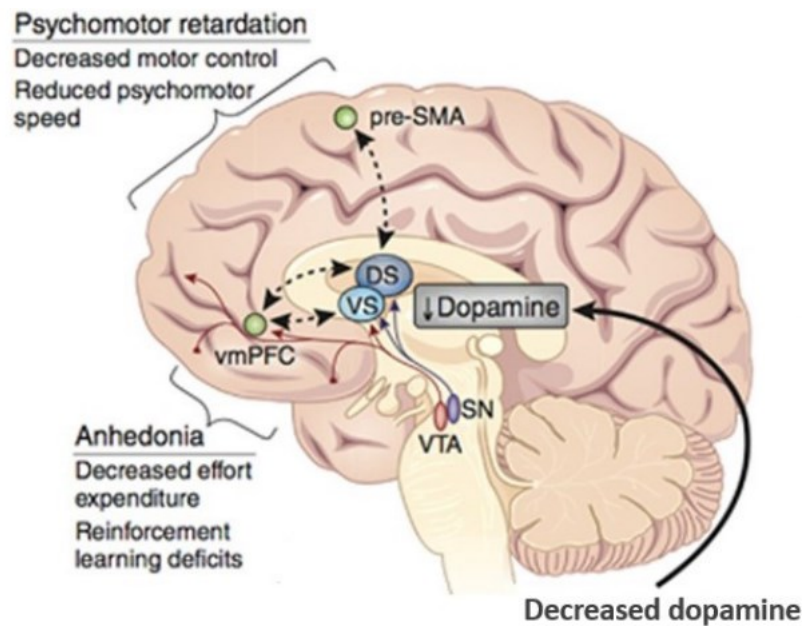
alle alterazioni motorie e a concepire tali non come epifenomeni di malattie mentali ma come componenti legati a quei processi patologici che danno origine ai deficit cognitivi, di regolazione emotiva e sociali che sono segni distintivi di questi disturbi mentali (Garvey & Cuthbert, 2017).

Considerando che l'attività motoria, come camminare, è necessaria per aumentare le possibilità di eventi gratificanti e piacevoli (ad esempio, incontrare alcuni amici o un partner), non sorprende che il ritardo psicomotorio e la ridotta attività motoria siano caratteristiche fondamentali della depressione (Wüthrich et al., 2022). Infatti, i processi motori sono strettamente correlati alla spinta motivazionale e all'emotività positiva che supportano la motivazione all'azione (Walther et al., 2019). Inoltre, le funzioni cognitive e motorie sono controllate dal funzionamento di alcune aree cerebrali (e.g., gangli della base e circuiti cerebellari-sottocorticali) implicate nelle funzioni cognitive, sociali e affettive. Pertanto, lo studio dei comportamenti motori e il loro cambiamento nel tempo, o in risposta al trattamento, è importante in quanto legato ai processi di regolazione cognitiva ed affettiva (Garvey & Cuthbert, 2017). Lo studio dei sintomi psicomotori può, quindi, dare un importante contributo nella comprensione dell'inerzia affettiva/motivazionale come indicatore precoce di depressione.

### **2.1.1 I correlati neurali alla base dei disturbi psicomotori**

Le indagini sui correlati neurali alla base dei disturbi psicomotori rimangono scarse; infatti, il sistema motorio è stato relativamente trascurato negli studi di imaging cerebrale dei disturbi psichiatrici in generale (Liberg et al., 2014).

Nei pazienti con disturbo depressivo maggiore è stata osservata una relazione tra aumento dell'infiammazione e alterazioni dopaminergiche nei circuiti cortico-striatali correlati alla ricompensa e al controllo motorio che sembrerebbero essere alla base dei sintomi depressivi di ridotta motivazione, affaticamento e rallentamento. Infatti, tali alterazioni dopaminergiche sono state associate ad una diminuzione della connettività tra lo striato ventrale e la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), e tra lo striato dorsale, vmPFC e l'area premotoria supplementare, che correlavano rispettivamente con sintomi auto-riferiti di anedonia e misure oggettive di rallentamento psicomotorio (Felger & Treadway, 2017; Figura 2.2)



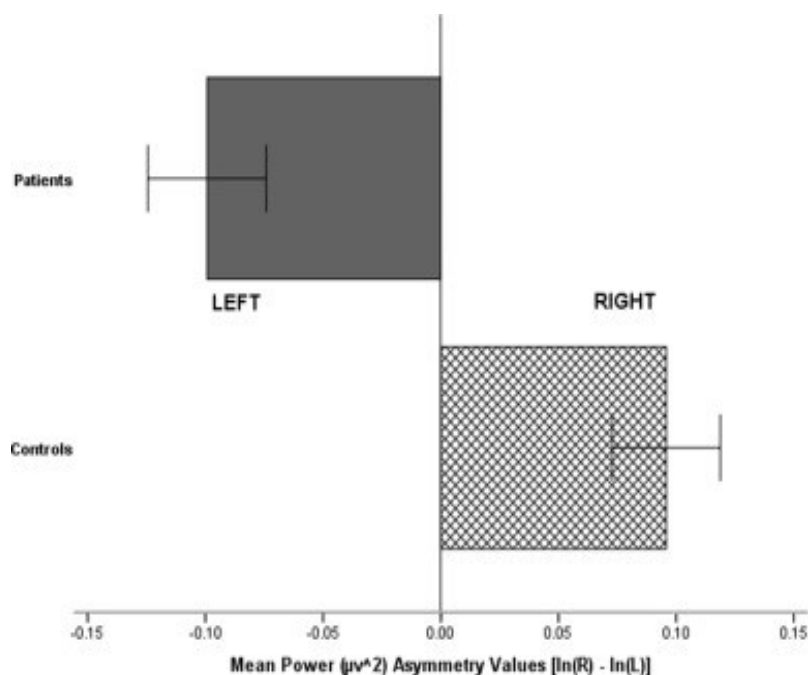
**Figura 2.2** La diminuzione della dopamina in individui affetti da depressione si associa a una ridotta connettività funzionale nei circuiti cortico-striatali correlati alla ricompensa e al controllo motorio (*Adattato da Felger & Treadway, 2017*).

Inoltre, ulteriori studi hanno mostrato che lesioni neurologiche nei circuiti dopaminergici della ricompensa possono portare all'insorgenza di anedonia e sintomi psicomotori (Miller et al., 2006; Stein, 2008).

I correlati neurali dei disturbi dell'attività motoria nella depressione sono stati studiati principalmente mediante tecniche di risonanza magnetica (MRI). Tramite tali tecniche è risultato evidente che il ritardo psicomotorio è legato ad alterazioni strutturali dei gangli della base (Martinot et al., 2001) e sono stati identificati deficit nella connettività strutturale e funzionale tra le regioni corticali frontali e i gangli della base (Bracht et al., 2012, Liberg et al., 2014, Walther et al., 2012). La maggior parte dei risultati degli studi che indagano le associazioni tra ritardo motorio e alterazioni funzionali e strutturali cerebrali sono stati localizzati nelle regioni prefrontali. Ad esempio, nel disturbo depressivo maggiore il ritardo psicomotorio è stato associato ad una riduzione del flusso ematico cerebrale in stato di riposo nella corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), nella corteccia cingolata anteriore (ACC) e nella corteccia orbitofrontale (OFC) (Drevets, 2007; Walther et al., 2012). La corteccia cingolata è spesso oggetto di studio nella comprensione dei disturbi psicomotori nella depressione. Si ipotizza che sia implicata nella volizione, nell'affetto e nel comportamento. Le lesioni secondarie della corteccia cingolata, inoltre, possono portare a una condizione neuropsichiatrica nota come mutismo acinetico che comporta gravi alterazioni della volizione, rallentamento psicomotorio e apatia, caratteristiche cliniche che assomigliano a un grave

disturbo depressivo maggiore (Paus, 2001). La corteccia cingolata anteriore rostrale (rACC) è coinvolta nell'elaborazione della ricompensa, mentre il dlPFC è essenziale per il comportamento motivato (Bracht et al., 2012). Per questo motivo una ridotta attività in tali aree cerebrali si associa ad una ridotta motivazione e, di conseguenza, a una ridotta attività fisica (Der-Avakian & Markou, 2012).

Negli ultimi anni è diventato sempre più evidente che anche lo striato dorsale, costituito da nucleo caudato e putamen, svolge un ruolo centrale nella sintomatologia depressiva. Il putamen, in particolare, ha connessioni predominanti con la corteccia premotoria e la corteccia motoria primaria (Balleine, Delgado & Hikosaka, 2007; Haruno & Kawato, 2006) e rappresenta una regione cruciale sia per l'attività motoria che per la valenza affettiva (Talati et al., 2022). Il putamen, infatti, fa parte dei circuiti cortico-basali-talamici implicati sia nell'eccitazione e inibizione dei movimenti (Mittal, Bernard & Northoff, 2017) che nell'apprendimento della ricompensa e nei processi motivazionali. Alterazioni strutturali e funzionali in questi circuiti sono state associate all'anedonia nei pazienti con depressione (Talati et al., 2022). Infine, gli studi che hanno utilizzato il metodo EEG per studiare i correlati neurali dei disturbi psicomotori nella depressione sono pochi. Uno dei marcatori EEG più studiati nel disturbo depressivo maggiore è l'asimmetria frontale nella banda alfa (FAA, *Frontal Alpha Assymetry*) a riposo. Tramite vari studi è stata rilevata un'attività alfa frontale lateralizzata a sinistra (minore attivazione) in individui affetti da depressione rispetto ai controlli (Cantisani et al., 2015; Figura 2.3).



**Figura 2.3.** Grafico che rappresenta l'incremento dell'attività alfa frontale sinistra nei pazienti con depressione, mentre i soggetti di controllo presentavano un aumento dell'attività alfa frontale destra (Tratto da Cantisani et al., 2015).

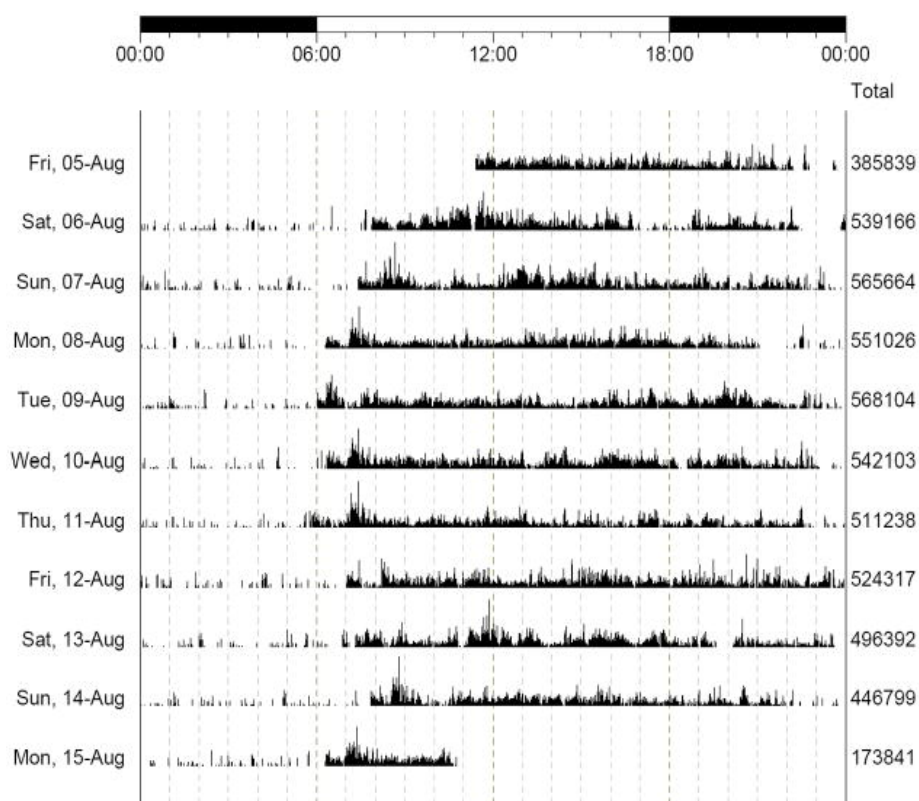
Una minore attività alfa frontale sinistra è stata associata ad un incremento della motivazione all'approccio e una minore attività alfa destra ad indici di inibizione comportamentale e affetti negativi (Shackman et al., 2009). Uno studio condotto da Cantisani e colleghi (2015) ha identificato una correlazione significativa tra FAA lateralizzata a sinistra in stato di riposo, associata ad una ridotta motivazione all'approccio, con il livello medio di attività motoria misurato con actigrafia in pazienti con depressione maggiore. In particolare, è stata evidenziata una correlazione positiva tra attività alfa frontale lateralizzata a sinistra e una ridotta attività motoria in tali pazienti e, quindi, tra ridotta motivazione all'approccio e rallentamento psicomotorio. Ciò potrebbe riflettere deficit di base nell'elicitarne l'attivazione comportamentale in risposta a potenziali ricompense, che porterebbero quindi alle manifestazioni fenotipiche principali del disturbo depressivo maggiore, come l'anedonia e i disturbi motori (Cantisani et al., 2015).

Lo studio dei disturbi psicomotori permette, quindi, una maggiore comprensione della sintomatologia depressiva. Nel complesso, sarebbe prezioso esplorare ulteriormente il legame tra ritardo psicomotorio e disposizione motivazionale mediante misure psicofisiologiche fini (ad esempio, riflesso di trasalimento) nella depressione e il suo rischio (Dell'Acqua et al., 2023).

### **2.1.2 L'actigrafia come misura oggettiva dell'attività motoria**

I sintomi psicomotori nella depressione possono essere valutati tramite misure self-report, scale di valutazione utilizzate dall'osservatore oppure con misure più oggettive ed ecologiche (Wuthrich et al., 2022). Sono presenti numerose scale di valutazione self-report della depressione, come Beck's Depression Inventory, Hamilton Depression Rating Scale o Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, le quali contengono solo uno o pochi item per la valutazione del ritardo psicomotorio. Tale ritardo viene valutato anche indirettamente tramite vari item riguardanti l'affaticamento, la perdita di energia o la mancanza di concentrazione (Bennabi et al., 2013). Tre scale valutate dall'osservatore sono state appositamente progettate per misurare il ritardo psicomotorio nella depressione, ovvero la scala dell'agitazione e del ritardo motorio (MARS), la misura CORE dei disturbi psicomotori e la Salpêtrière Retardation Rating Scale (SRRS) (Bennabi et al., 2013; Wuthrich et al., 2022). Tuttavia, queste scale specifiche richiedono la formazione dei valutatori, possono richiedere molto tempo per essere completate e sono suscettibili a cambiamenti comportamentali indotti dalla situazione dell'esame in condizioni di laboratorio. Di conseguenza, queste scale per la valutazione dei disturbi psicomotori vengono utilizzate raramente (Wuthrich et al., 2022).

Una valutazione più accurata, sensibile, ecologica ed oggettiva dell'attività motoria consiste nell'utilizzo dell'actigrafia. L'actigrafia è solitamente indossata nel polso non dominante ed è costituita da un braccialetto che contiene un sensore, l'accelerometro, il quale è in grado di misurare in modo discreto l'attività fisica nella vita di tutti i giorni. Inoltre, sono stati sviluppati algoritmi per rilevare in modo affidabile gli intervalli di sonno e di veglia, consentendo la distinzione dell'attività durante i due periodi di chi la indossa e una valutazione ancora più dettagliata delle alterazioni psicomotorie (Marino et al., 2013). Viene, quindi, utilizzata nella ricerca per valutare il ritmo sonno-veglia e l'attività fisica (Difrancesco et al., 2022).



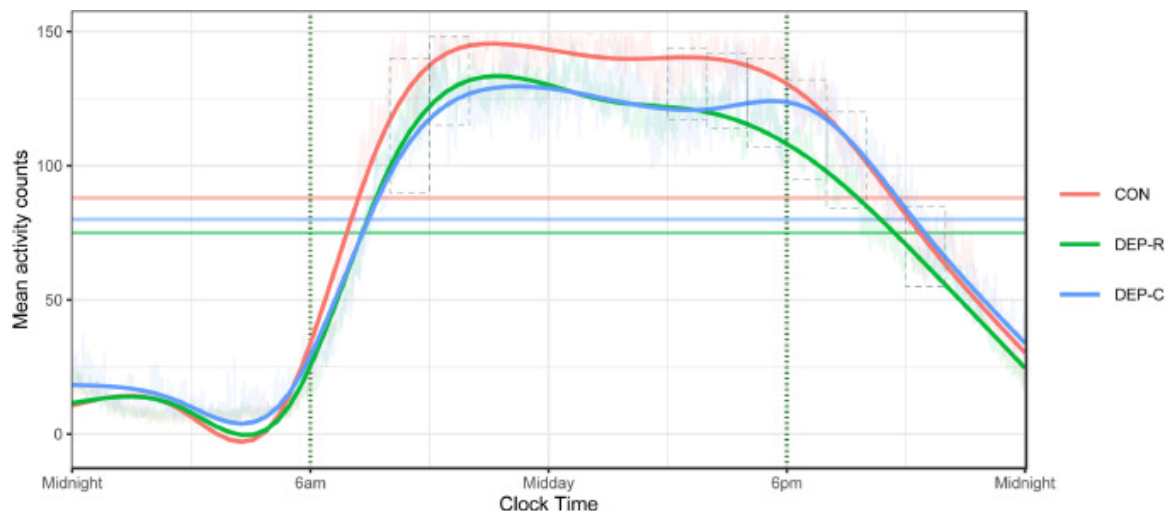
**Figura 2.4** Esempio dell'attività giornaliera totale desunta da dati actigrafici. Ogni riga si riferisce ad un giorno; l'attività è riportata per ogni ora (Tratto da James et al., 2012).

Negli ultimi anni i dispositivi che incorporano queste tecnologie sono diventati ampiamente disponibili e offrono un'eccellente piattaforma su cui studiare il comportamento (Burton et al., 2013). Ricerche recenti stanno cercando di utilizzare gli smartphone, che al giorno d'oggi contengono l'accelerometro, per la misurazione dei disturbi psicomotori. Per esempio, il ritardo o l'agitazione psicomotoria vengono misurati attraverso il comportamento di digitazione naturale dei soggetti sui loro smartphone (Stange et al., 2018).

Le ricerche nelle quali è stata utilizzata l'actigrafia hanno confermato che i pazienti con depressione presentano alterazioni psicomotorie. In particolare, è stata identificata una minore



attività motoria diurna rispetto ai controlli sani con un incremento di tale attività nel corso del trattamento (Burton et al., 2013). Uno studio condotto da Pye e colleghi (2021) ha rilevato una ridotta attività fisica attraverso l'actigrafia sia in pazienti con depressione attuale che in fase di remissione (Figura 2.5).



**Figura 2.5** Grafico a linee che mostra il modello di attività in 24 ore nei controlli (CON) nei partecipanti con depressione in remissione (DEP-R) e attuale (DEP-C) (Tratto da Pye et al., 2021).

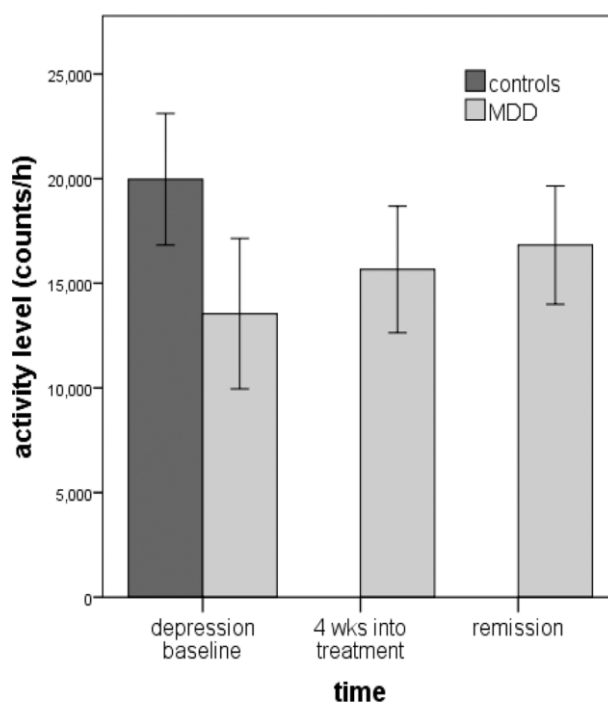
In uno studio condotto da Difrancesco e colleghi (2019) le misurazioni dell'attività fisica raccolte in modo ecologico durante la registrazione continua con actigrafia per un periodo di 2 settimane hanno rivelato differenze oggettive nelle misure dell'attività fisica tra il gruppo di pazienti con disturbi depressivi e il gruppo di controllo, le quali non sono state catturate con questionari self-report. Ciò supporta l'uso dell'actigrafia nella valutazione dei disturbi dell'attività fisica negli studi epidemiologici e nella pratica clinica migliorando i dati soggettivi provenienti dai tradizionali questionari self-report. Infatti, il comportamento motorio valutato oggettivamente nei pazienti con depressione maggiore sembra differire dalle osservazioni nelle interviste cliniche (Cantisani et al., 2015).

Oltre ad una maggiore comprensione della sintomatologia depressiva, lo studio dei disturbi psicomotori tramite actigrafia è importante in un'ottica di diagnosi. Un numero considerevole di pazienti clinicamente depressi, infatti, rimane non identificato a causa, come visto in precedenza, dell'alta comorbidità con altre malattie fisiche (Carey et al., 2014), portando ad un ritardo nel trattamento e a un aggravamento della sintomatologia (Minaeva et al., 2020). In risposta a tale problema, una crescente letteratura suggerisce che l'identificazione precoce di questo disturbo può prevenire il rischio di sviluppare la cronicità dei sintomi depressivi e le conseguenti complicanze fisiche e neuropatologiche. Una meta-analisi sulla diagnosi clinica della depressione ha messo in evidenza che l'accuratezza dell'identificazione

della depressione può essere migliorata mediante un esame prospettico su un periodo prolungato. Pertanto, l'introduzione di ulteriori strumenti come l'actigrafia che consentano un monitoraggio continuo dell'attività fisica durante la vita quotidiana può facilitare il processo diagnostico e migliorare l'invio degli individui con depressione ai giusti operatori sanitari (Minaeva et al., 2020).

### 2.1.3. L'attività motoria nel rischio di depressione

Come visto precedentemente, il rallentamento psicomotorio e l'agitazione sono caratteristiche fondamentali della depressione e la presenza di alterazioni motorie si associa ad alterazioni nei circuiti neurali associati non solo al movimento, ma anche alla motivazione. Di conseguenza, le alterazioni motorie possono essere un prezioso indicatore precoce di vulnerabilità (Sobin & Sackeim, 1997). Tuttavia, resta ancora da chiarire se le anomalie motorie siano associate al rischio di depressione e in che misura. In questa prospettiva, emerge l'importanza di studi condotti sui pazienti in remissione e di studi longitudinali sulle popolazioni a rischio. A tal proposito, sono stati individuati bassi livelli di attività motoria negli anziani con depressione in remissione rispetto a un gruppo di controllo di pari età correlata a sintomi depressivi subclinici (Pye et al., 2021) e anche in adulti in remissione (Shankman et al., 2020; Figura 2.6).



**Figura 2.6** Il grafico mostra il livello di attività motoria negli individui affetti da depressione rispetto ai controlli, nei soggetti con depressione dopo quattro settimane di trattamento e nei soggetti affetti da depressione in remissione (Tratto da Shankman, Mittal & Walter, 2020).

Dato che la presenza di una storia passata di depressione costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di recidive e forme croniche del disturbo, una ridotta attività motoria in tali pazienti può essere interpretata come possibile indicatore di vulnerabilità alla depressione. Tuttavia, sono ancora poche le ricerche che hanno esaminato i disturbi psicomotori nella vulnerabilità per depressione. La ridotta attività fisica come possibile endofenotipo della depressione dovrebbe essere approfondita attraverso studi condotti su individui ad alto rischio (e.g., individui con una storia familiare) (Shankman et al., 2020).

Nello studio di Cornish e colleghi (2005) la depressione materna era associata a prestazioni motorie e cognitive inferiori nei neonati valutati a 15 mesi di età, e tali effetti si protraevano nell'adolescenza. I bambini di madri depresse hanno, infatti, ottenuto punteggi significativamente inferiori rispetto a quelli di madri mai depresse sia sulle scale motorie che mentali delle Scale Bayley dello sviluppo infantile. Un importante studio condotto da Damme e colleghi (2022) sul campione *Adolescent Brain Cognitive Development* (ABCD) ha fornito un'opportunità per una maggiore comprensione della rilevanza e della sensibilità delle alterazioni motorie nella vulnerabilità alla depressione nel rischio per familiarità. In tale studio è stata misurata l'attività fisica in adolescenti ad alto rischio per una storia familiare di depressione confrontandola con quella di adolescenti a basso rischio. Sono state utilizzate sia misure motorie tradizionali (agitazione psicomotoria, ritardo psicomotorio) che misure che non sono tipicamente utilizzate per la valutazione dei disturbi psicomotori (ritardi dello sviluppo motorio, mancanza di coordinazione). La scelta degli autori di analizzare anche queste misure deriva dalla volontà di valutare l'utilità di espandere i segni motori tradizionali includendo i ritardi motori dello sviluppo fin dai primi anni di vita e la mancanza di coordinazione per una maggiore comprensione dei disturbi psicomotori nella depressione. I risultati hanno evidenziato che gli adolescenti ad alto rischio per una storia familiare di depressione presentavano maggiori valori in tutte e quattro le misure motorie rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, è stato testato se le alterazioni motorie fossero fattori di vulnerabilità familiare per la depressione, esaminando la potenziale utilità di tali alterazioni motorie di prevedere i sintomi della depressione al follow-up di un anno. I soggetti ad alto rischio di depressione per familiarità presentavano maggiori livelli di agitazione psicomotoria, ritardo nelle tappe motorie dello sviluppo e livelli più bassi di coordinazione motoria. Quindi, tre delle quattro variabili motorie erano ciascuna correlata al rischio familiare di depressione. Inoltre, queste alterazioni motorie predicevano l'insorgenza della sintomatologia depressiva al follow-up di un anno (Damme et al., 2022).

Tali risultati sono coerenti con le alterazioni motorie presenti nei neonati, bambini e adolescenti con rischio familiare di depressione (Cornish et al., 2005; Mehler-Wex & Kölch 2008) e suggeriscono che le alterazioni motorie negli adolescenti ad alto rischio per familiarità

possono predire l'insorgenza della depressione e possono, quindi, divenire utili in un'ottica di prevenzione se combinate con le tradizionali misurazioni del rischio di depressione (e.g., misure cognitive e affettive) (Damme et al., 2022).

In conclusione, le alterazioni motorie si dimostrano promettenti come marcatori precoci di vulnerabilità alla depressione, poiché questi marcatori discriminavano tra gli individui con depressione e la popolazione generale, erano maggiori nei soggetti ad alto rischio familiare e predicevano in modo prospettico il peggioramento dei sintomi o l'esordio del disturbo.

Nonostante le prove crescenti e promettenti della presenza di alterazioni motorie anche in popolazioni a rischio, gli studi presenti in letteratura non sono sufficienti per definire le alterazioni motorie come indicatori di vulnerabilità alla depressione.

## **2.2 Il ritmo sonno-veglia nella depressione**

Come visto nel capitolo precedente, i disturbi del sonno nelle persone con depressione sono stati ampiamente descritti in studi sia clinici che epidemiologici. Oltre l'80% dei pazienti con depressione lamenta almeno uno dei seguenti sintomi: difficoltà nell'addormentamento, sonno frammentato, incubi vividi, risvegli precoci, diminuzione della quantità di sonno, sensazione di non essere riposati al mattino e sensazione di sonnolenza e faticabilità durante il giorno (Argyropoulos et al., 2003). Recenti studi epidemiologici suggeriscono che non solo l'insonnia è un sintomo tipico della depressione ma, viceversa, l'insonnia può essere un fattore di rischio per la depressione, identificando tra insonnia e depressione un forte legame bidirezionale (Riemann, Berger & Voderholzer, 2001).

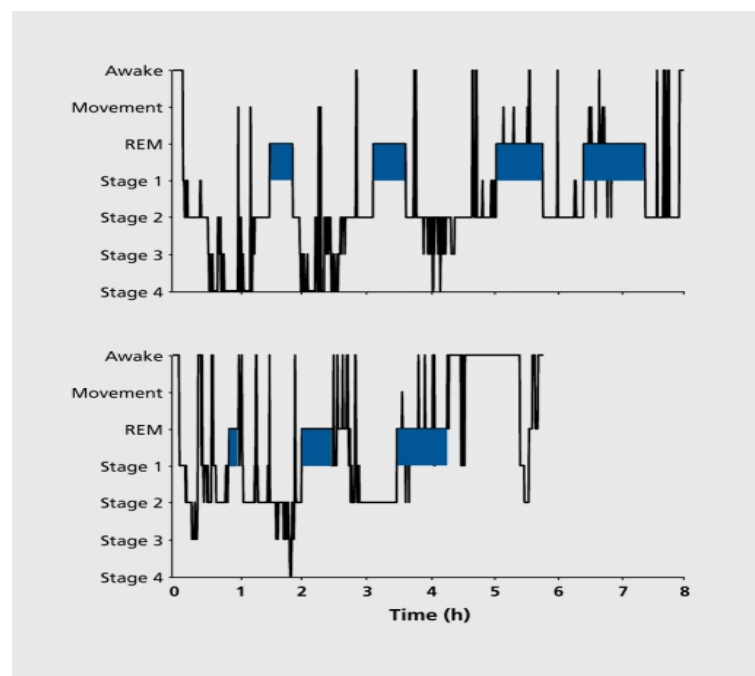
L'ipersonnia è meno comune e tende ad essere una caratteristica della depressione atipica. Il sonno disturbato è un sintomo che viene definito dai pazienti come molto angosciante e che ha un enorme impatto sulla qualità della loro vita (Nutt, Wilson & Paterson 2008). Oltre ai sintomi angoscianti dei disturbi del sonno vissuti dai pazienti, i cambiamenti nell'architettura del sonno sono ben documentati nella depressione (Benca et al., 1992).

Il sonno, dal punto di vista neurofisiologico, può essere suddiviso in due principali condizioni: il sonno con movimenti oculari rapidi (*Rapid Eye Movements*, REM) e il sonno senza movimenti oculari rapidi (*No Rapid Eye Movements*, NREM). Il sonno REM rappresenta il 20-25% del tempo totale di sonno ed è caratterizzato da un'attività cerebrale intensa, desincronizzata, rapida e di basso voltaggio simile a quella della veglia. Sono, inoltre, presenti sogni vividi, movimenti oculari rapidi e una riduzione del tono muscolare. Il sonno NREM rappresenta il 75-80% del tempo totale di sonno ed è caratterizzato da una ridotta attività

neuronal e pensieri meditativi non visivi. È costituito da quattro stadi distinti che si differenziano per le onde presenti e, in particolare, il terzo e quarto stadio costituiscono quello che viene chiamato sonno a onde lente (Slow Wave Sleep, SWS) considerata la fase più profonda del sonno (Placidi & Romigi, 2004).

La qualità del sonno può essere valutata utilizzando metodi sia oggettivi che soggettivi (Fabbri et al., 2021). Il metodo *gold-standard* per la valutazione del sonno è la polisonnografia, che fa parte dei metodi oggettivi e consiste nella misurazione di vari parametri fisiologici durante il sonno. Tra le varie misurazioni che vengono effettuate vi è l'elettroencefalogramma del sonno (EEG), il quale sembra essere un metodo adatto per ottenere indicatori della depressione (Nutt, Wilson & Paterson 2008).

Rispetto ai controlli, la continuità del sonno dei soggetti con depressione è spesso compromessa, con un aumento della veglia (periodi di veglia più frequenti e più lunghi), una ridotta efficienza del sonno e una riduzione del tempo di sonno totale. Inoltre, gli studi EEG hanno dimostrato una significativa alterazione nella proporzione tra sonno REM e sonno a onde lente. In particolare, i pazienti con depressione sembrano essere caratterizzati da una riduzione della latenza e maggior durata del primo periodo REM, un incremento dei movimenti oculari nella fase REM, o densità REM e una minore densità del sonno a onde lente, con una riduzione del terzo e del quarto stadio (Nutt, Wilson & Paterson 2008; Palagini et al., 2013; Steiger & Pawlowski, 2019; Figura 2.8).



**Figura 2.8** Ipnogramma di un soggetto normale (in alto) e di un paziente con depressione (in basso). Il paziente con depressione ha una latenza del sonno REM ridotta, ridotto sonno a onde lente (stadi 3 e 4), in particolare nel primo ciclo di sonno, più risvegli e un lungo periodo di veglia notturna (Tratto da Nutt, Wilson & Paterson, 2008).

È stato dimostrato che molti di questi parametri del sonno sono influenzati da fattori quali l'età, il sesso e la gravità della malattia. La latenza REM, ad esempio, diventa progressivamente più breve con l'avanzare dell'età negli individui depressi. Anche l'efficienza del sonno e il sonno a onde lente mostrano un declino correlato all'età, mentre la densità REM non varia con l'età. La quantità di sonno non REM è stata correlata alle differenze di genere, mentre è stato dimostrato che sia i disturbi del sonno non REM che le disregolazioni del sonno REM sono positivamente correlati alla gravità della malattia (Palagini et al., 2013).

Un ulteriore metodo oggettivo per la misurazione della qualità del sonno consiste nell'utilizzo dell'actigrafia. L'actigrafia, grazie alla presenza dell'accelerometro, è in grado di differenziare la veglia dal sonno sulla base di algoritmi che tengono conto della riduzione del movimento tipica dello stato di sonno (Robillard et al., 2014). Ad esempio, Hori e colleghi (2016) hanno esaminato il sonno in modo oggettivo tramite l'utilizzo dell'actigrafia in pazienti ambulatoriali affetti da depressione rispetto ai controlli sani. I risultati del sonno misurato tramite actigrafia hanno messo in evidenza che i pazienti depressi hanno dimostrato un tempo di sonno totale (*Total Sleep Time*, TST) significativamente più lungo, una veglia tra l'inizio del sonno e l'ultimo risveglio al mattino (*Wakefulness After Sleep Onset*, WASO) più lunga e un indice di frammentazione del sonno (*Sleep Fragmentation Index*, SFI) maggiore rispetto ai controlli.

Per quanto riguarda i metodi soggettivi per la valutazione della qualità del sonno, il diario del sonno è quello più utilizzato. Il diario viene compilato dal soggetto ogni mattina riportando informazioni riguardanti diversi parametri del proprio sonno. Questo tipo di compilazione permette successivamente di ottenere svariate informazioni come, ad esempio, il tempo di sonno totale del soggetto (Fabbri et al., 2021).

Un ulteriore misura soggettiva per la valutazione della qualità del sonno consiste nell'utilizzo di questionari self-report (Fabbri et al., 2021). Sono presenti svariati questionari come, ad esempio, *l'Insomnia Severity Index* o il *Pittsburgh Sleep Quality Index*, e hanno tutti l'obiettivo di valutare la percezione del paziente circa il proprio sonno (Morin et al., 2011).

Va notato, tuttavia, che diversi studi hanno riportato discrepanze tra i parametri del sonno misurati soggettivamente e oggettivamente nei pazienti con depressione rispetto ai controlli sani. Sebbene i disturbi del sonno soggettivi siano un sintomo comune del disturbo depressivo maggiore, non è chiaro se tali sintomi siano basati su effettive alterazioni oggettive del sonno. Ad esempio, i bambini e gli adolescenti con depressione riferiscono più disturbi del sonno rispetto ai loro coetanei non affetti da depressione ma queste segnalazioni non sono sempre accompagnate da anomalie misurate dall'EEG durante il sonno (Bertocci et al., 2005). Allo stesso modo, disturbi del sonno come l'insonnia sono stati segnalati in assenza di

caratteristiche EEG distintive; infatti, una diagnosi di insonnia dipende dalle difficoltà del sonno e dai disturbi diurni riferiti dai soggetti stessi, piuttosto che da un particolare risultato della polisonnografia (Rosa & Bonnet, 2000).

Una possibile spiegazione per questa discrepanza è la presenza di un *bias* nei resoconti soggettivi delle persone con depressione sulla qualità del loro sonno. È stato scoperto che gli individui ad alto rischio di depressione hanno una *bias* verso l'elaborazione delle informazioni negative. Questi *bias* possono influenzare la percezione del sonno negli individui ad alto rischio anche in assenza di gravi disturbi del sonno. Pertanto, gli individui affetti da depressione o gli individui ad alto rischio di depressione possono essere influenzati nel riferire una scarsa qualità del sonno nonostante abbiano un sonno oggettivamente indisturbato (Chen et al., 2012).

Sebbene tale incoerenza possa essere attribuibile a un'errata interpretazione del sonno in questi pazienti, vi sono prove crescenti che la qualità soggettiva del sonno può avere un'influenza significativa sugli esiti di salute mentale. Questi risultati sottolineano l'importanza di confrontare i parametri del sonno misurati soggettivamente e oggettivamente nella depressione (Hori et al., 2016).

### **2.2.1. I correlati neurali e le implicazioni cliniche delle alterazioni del sonno nella depressione**

#### **Correlati neurali**

Studi su pazienti depressi con metodi di neuroimaging documentano un aumento del metabolismo cerebrale globale durante il primo periodo di sonno non REM (latenza REM) (Palagini et al., 2013). Ad esempio, uno studio tramite tomografia a emissione di positroni (PET) condotto da Germain e colleghi (2004) ha evidenziato un'elevata attività metabolica nelle regioni frontoparietali e nel talamo nei pazienti con depressione rispetto ai soggetti sani. Questi risultati suggeriscono che la funzione anormale della rete talamocorticale può essere alla base delle alterazioni del ritmo sonno-veglia e della scarsa efficienza del sonno nei pazienti depressi (Palagini et al., 2013).

Dalla veglia al sonno REM è stata invece osservata un'attivazione delle strutture paralimbiche anteriori. Inoltre, è stata descritta un'attivazione nella corteccia prefrontale dorsolaterale bilaterale, premotoria sinistra, sensomotoria primaria e parietale sinistra, nonché nella formazione reticolare del mesencefalo. Su questa base è stato ipotizzato che la funzione alterata dei circuiti limbico/paralimbico anteriore e prefrontale nella depressione sia accentuata durante lo stato di sonno REM e che ciò possa essere correlato a una disregolazione affettiva (Palagini et al., 2013).

Uno studio di Wu e colleghi (2022), invece, ha analizzato i disturbi del sonno soggettivi di individui con depressione, misurati tramite il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) e i correlati neurali ad essi associati tramite la tecnica di risonanza magnetica funzionale (fMRI). I risultati di questo studio hanno evidenziato un'anormale connettività strutturale in stato di riposo della corteccia cingolata anteriore con altre aree cerebrali nei soggetti con depressione rispetto a soggetti sani. Tale alterazione, inoltre, è stata dimostrata essere associata alla scarsa qualità del sonno e all'anedonia autoriferita dai soggetti con depressione.

Infine, alcuni studi hanno evidenziato che, negli individui affetti da depressione, i disturbi del sonno misurati tramite questionari self-report e actigrafia erano collegati ad alterazioni nel circuito della ricompensa (Gong et al., 2021; Holm et al., 2009).

È stato proposto che la durata e la qualità del sonno REM siano correlate ai processi affettivi e cognitivi (Pesonen et al., 2019) e diversi studi hanno mostrato un'associazione tra le alterazioni del sonno REM nella depressione e alcune caratteristiche cliniche dei sintomi depressivi. In particolare, hanno identificato che l'anedonia e la perdita di appetito sono correlati alla breve latenza REM nei pazienti con depressione. L'ulteriore scoperta che la deprivazione selettiva del sonno REM, totale o parziale, ha effetti benefici sul tono dell'umore (Wu et al., 2008) ha sostenuto l'ipotesi che il sonno REM giochi un ruolo nella genesi di almeno alcuni sintomi clinici della depressione. Questo intervento consiste nel frazionare il sonno (soprattutto REM) in modo da riallineare la proporzione tra sonno a onde lente e sonno REM. L'ipotesi alla base è che l'anticipo della fase REM potrebbe produrre una sfasatura di tutto il ritmo circadiano, con un impatto significativo sulla qualità della vita (Palomba & Stegagno, 2004).

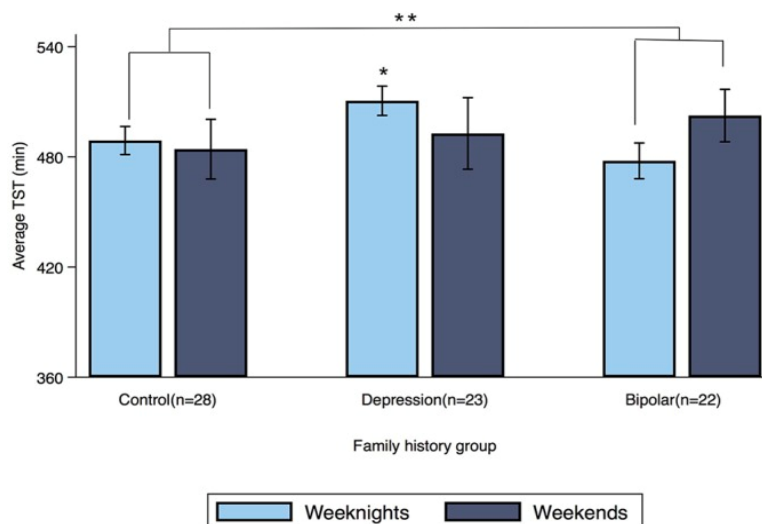
Recentemente, inoltre, è stato suggerito un ruolo del sonno REM nella regolazione notturna dell'umore negativo. Gli indici relativi al sonno REM, come la densità REM, sono stati fortemente correlati con le distorsioni neurocognitive nella depressione come l'ideazione suicidaria, la ruminazione e le difficoltà di concentrazione (Agargun & Cartwright, 2003). Ulteriori studi, infatti, hanno dimostrato che la perdita e la deprivazione del sonno sono associate a una regolazione emotiva maladattiva, che porta a un'eccessiva reattività neurale e comportamentale alle esperienze negative e aversive. È stato dimostrato che la perdita di sonno amplifica le conseguenze emotive negative degli eventi diurni, attenuando al contempo il beneficio positivo associato alle attività gratificanti (Zohar et al., 2005). La deprivazione del sonno è comunemente associata ad un aumento delle segnalazioni soggettive di irritabilità e determina una iperattivazione dell'amigdala in risposta a stimoli emotivi negativi. Nonostante queste evidenze, il ruolo delle alterazioni del sonno sulla regolazione affettiva ed emotiva ha ricevuto solo un'attenzione limitata (Agargun & Cartwright, 2003).



### 2.2.2. I disturbi del sonno nel rischio di depressione

Sulla base dell'evidenza di una forte influenza genetica dell'architettura del sonno e sulla base delle ben descritte interruzioni del sonno associate al disturbo depressivo, le alterazioni del sonno potrebbero rappresentare un indicatore precoce del disturbo depressivo (Wescott et al., 2019). Resta ancora da chiarire se le alterazioni del sonno siano associate al rischio di depressione e in che misura. In questa prospettiva, emerge l'importanza di studi condotti sui pazienti in remissione e di studi longitudinali sulle popolazioni a rischio. Le alterazioni del sonno REM, in particolare la ridotta latenza del sonno REM, potrebbero avere proprietà prodromiche e proprietà residue rispetto agli episodi depressivi. Le alterazioni del sonno REM, infatti, spesso persistono oltre l'episodio clinico e quindi si suppone aumentino la vulnerabilità alle ricadute o recidive e in generale possano avere un effetto negativo sulla risposta al trattamento (Palagini et al., 2013). Diversi studi, infatti, hanno dimostrato la presenza di disturbi del sonno come sintomi residui nei pazienti depressi in fase di remissione (Carney et al., 2007) e altri studi hanno dimostrato che le alterazioni del sonno valutate tramite EEG sono correlate a sintomi depressivi subclinici e sono presenti anche in adolescenti e adulti con una storia familiare di depressione (Dell'Acqua et al., 2023).

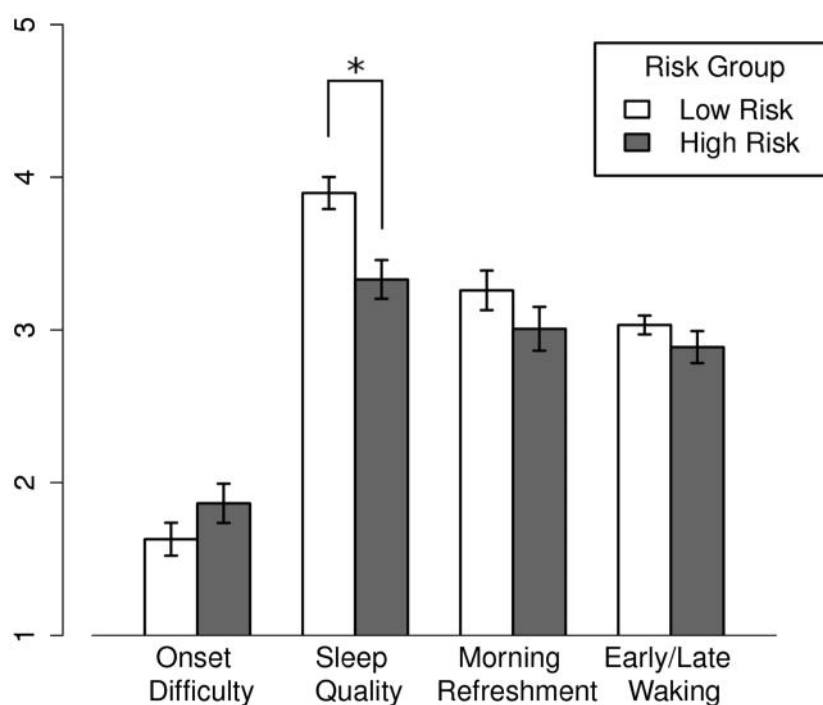
In uno studio condotto da Wescott e colleghi (2019), sono stati utilizzati actigrafia, diari del sonno e questionari self-report per esaminare il sonno sia durante i giorni feriali che nei fine settimana in adolescenti ad alto rischio per familiarità effettuando un confronto con adolescenti a basso rischio.



**Figura 2.10** Grafico che rappresenta il TST medio per i giorni feriali e i fine settimana nel gruppo di controllo, nei soggetti ad alto rischio per familiarità per la depressione e nei soggetti ad alto rischio per familiarità per il disturbo bipolare (Tratto da Wescott et al., 2019).

Come illustrato nella Figura 2.10, utilizzando l'actigrafia sono stati riscontrati periodi di sonno più lunghi e un tempo di sonno totale maggiore nei giorni feriali tra i soggetti ad alto rischio rispetto ai controlli.

Uno studio condotto da Chen e colleghi (2012) ha analizzato la qualità del sonno di ragazze ad alto rischio per familiarità ma prive di sintomi depressivi o altri disturbi mentali confrontandola con un gruppo di ragazze a basso rischio. La qualità del sonno è stata misurata in modo soggettivo tramite la compilazione di un diario del sonno e in modo oggettivo tramite l'utilizzo dell'actigrafia. Le ragazze ad alto rischio hanno riportato una qualità del sonno peggiore rispetto alle ragazze a basso rischio (Figura 2.11).



**Figura 2.11** Grafico che rappresenta gli indici soggettivi della qualità del sonno riportati da ragazze a basso e ad alto rischio (Tratto da Chen, Burley & Gotlib, 2012).

Nonostante questi rapporti soggettivi, le ragazze ad alto rischio non differivano dalle loro controparti a basso rischio nella qualità del sonno misurata tramite actigrafia. È importante sottolineare che tali risultati rispecchiano il lavoro precedente che documentava una scarsa qualità del sonno soggettiva in assenza di disturbi oggettivi del sonno negli adolescenti con depressione (Bertocci, 2005). Pertanto, i disturbi soggettivi del sonno, anche in assenza di disturbi oggettivi del sonno, possono essere un indicatore di rischio di depressione maggiore.

Un'ipotesi in grado di spiegare questi risultati afferma che i cambiamenti nell'architettura del sonno, indicatori di un elevato rischio di depressione, inizino nelle prime fasi dello sviluppo e si manifestino inizialmente come ridotta qualità del sonno soggettiva. In

questi casi l'uso della polisonnografia è necessario per determinare se le difficoltà self-report nella qualità del sonno siano correlate alle caratteristiche del sonno misurabili tramite l'EEG (Chen et al., 2012).

Un importante studio condotto da Steiger e Pawlowski (2019) sulla vulnerabilità per la depressione ha analizzato il sonno tramite EEG in soggetti ad alto rischio per familiarità per la depressione. Il confronto tra i soggetti ad alto rischio e soggetti a basso rischio familiare ha mostrato una maggiore densità REM e una riduzione del tempo trascorso nel sonno NREM durante il primo ciclo di sonno. Questo risultato è stato confermato nel follow-up condotto quattro anni dopo. Dei 83 soggetti ad alto rischio iniziali, venti hanno sviluppato il disturbo depressivo durante il periodo di follow-up. In questi soggetti, l'EEG del sonno ha mostrato un aumento della densità REM durante tutta la notte e durante il primo periodo REM rispetto ai controlli. Questi risultati indicano che l'aumento della densità REM soddisfa tutti i requisiti per essere considerato un fattore di vulnerabilità della depressione. Gli autori raccomandano la densità REM come possibile endofenotipo negli studi familiari.

La struttura del sonno alterata, valutata con actigrafia ed EEG, è stata osservata anche nei bambini nati da madri depresse, suggerendo che anche l'ambiente prenatale potrebbe promuovere la vulnerabilità alla depressione del bambino (Armitage et al., 2009). Sono state condotte poche ricerche che hanno esaminato con l'utilizzo di misure oggettive quali l'actigrafia i disturbi del sonno tra i soggetti ad alto rischio familiare di depressione.

## ***PARTE SECONDA***

### **CAPITOLO 3**

#### **LA RICERCA**

##### **3.1. Introduzione e ipotesi sperimentali**

Nei capitoli precedenti sono state descritte le caratteristiche principali della depressione, inclusi il significativo deterioramento del funzionamento individuale, l'onere economico ad esso associato e la sua incidenza sempre maggiore nella popolazione (Lim et al., 2012). La prima insorgenza del disturbo depressivo maggiore si verifica sempre più precocemente, e i sintomi sembrano aumentare e aggravarsi in modo particolarmente precipitoso nell'adolescenza. Tra gli individui che sperimentano l'esordio di un episodio depressivo, molti sviluppano decorsi cronici e ricorrenti (Weinberg, 2023). Alla luce di queste considerazioni, è diventato sempre più prioritario identificare precocemente le persone a rischio di sviluppare la depressione e sviluppare strategie per prevenire la sua insorgenza (Dell'Acqua et al., 2023). A tale scopo sta diventando di crescente interesse lo studio dei fattori di vulnerabilità che caratterizzano gli individui che hanno un rischio maggiore di sviluppare un episodio depressivo. Un approccio per esaminare i fattori di rischio è quello di esaminare individui con un parente di primo grado con una storia di depressione, condizione che incrementa di 3-5 volte la probabilità di sviluppare la depressione (Gottesman & Gould, 2003; Goodman et al., 2011).

Tuttavia, data l'eterogeneità eziologica e clinica della depressione, l'approccio categorico-politetico previsto dal DSM-5 potrebbe non essere in grado di identificare chiaramente tutti i fattori di vulnerabilità associati alla depressione (Weinberg, 2023). Pertanto, diventa necessario spostare l'attenzione dalle singole categorie diagnostiche a un approccio dimensionale. In questo contesto, il *National Institute of Mental Health* (NIMH) ha avviato il progetto *Research Domain Criteria* (RDoC), che mira a esplorare le dimensioni dei sintomi al fine di migliorare la nostra comprensione della vulnerabilità alla psicopatologia attraverso molteplici livelli di analisi (Cuthbert & Insel, 2013; Dell'Acqua et al., 2023).

I disturbi psicomotori e i disturbi del ritmo sonno-veglia sono stati ampiamente documentati in individui con depressione (Argyropoulos et al., 2003; Wüthrich et al., 2022). Per quanto riguarda i disturbi psicomotori, la depressione è spesso caratterizzata da un ritardo psicomotorio e da una minore attività fisica diurna, in linea con i Sistemi Sensomotori

dell'RDoC, un dominio recentemente aggiunto alla matrice (Garvey & Cuthbert, 2017). La riduzione dell'attività fisica si associa a fattori di rischio ed esiti negativi per la salute che sono presenti nella depressione, come malattie metaboliche e cardiovascolari, l'anedonia, l'apatia e l'obesità (Schuch et al., 2017; Cantisani et al., 2015 Sobin & Sackeim, 1997).

L'inattività fisica potrebbe essere associata alle alterazioni dei ritmi sonno-veglia che spesso si osservano nella depressione. Infatti, come descritto nel capitolo precedente, le persone che soffrono di depressione presentano irregolarità nell'architettura del sonno, con difficoltà nell'addormentamento, sonno frammentato, sogni disturbanti, risvegli precoci, diminuzione della quantità di sonno, sensazione di non essere riposati al mattino e sensazione di sonnolenza e stanchezza durante il giorno (Argyropoulos et al., 2003), associati al sistema RDoC di Arousal e Regolazione. Questi aspetti spesso si riflettono in sintomi somatici (mal di testa, debolezza), affaticamento e alterazioni metaboliche (Carpenter et al., 2021).

Tuttavia, la ricerca si è a lungo limitata a misure *self-report*, portando a una stima distorta dei disturbi motori e dei ritmi sonno-veglia oggettivi in questa popolazione (Walther et al., 2019). Una misura oggettiva che sta dimostrando una crescente efficacia nella registrazione sia dell'attività fisica che dei ritmi sonno-veglia è l'actigrafia. Inoltre, la ridotta attività fisica e l'alterazione dei ritmi sonno-veglia siano stati principalmente studiati in individui con sintomi depressivi e, ad oggi, solo pochi studi hanno esaminato queste misure in popolazioni a rischio (Pye et al., 2021; Robillard et al., 2014; Wüthrich et al., 2022).

Il presente studio ha avuto l'obiettivo di misurare l'attività fisica e i ritmi sonno-veglia in giovani adulti senza sintomi depressivi attuali ma con familiarità per depressione attraverso l'utilizzo dell'actigrafia per un periodo di 7 giorni consecutivi.

In particolare, si è ipotizzato che gli individui con familiarità, rispetto ad un gruppo senza familiarità, presentassero (1) un'oggettiva riduzione dell'attività fisica e (2) un'oggettiva alterazione dei ritmi sonno-veglia.

## **3.2. Metodo**

### **3.2.1. Partecipanti**

Per identificare i giovani adulti con e senza rischio familiare di depressione e senza sintomi depressivi attuali, 164 studenti universitari hanno compilato un modulo online che includeva alcune domande anamnestiche e il Beck Depression Inventory-II per valutare la presenza di sintomi depressivi (BDI-II; Beck, Steer, & Brown 1996; versione italiana di Ghisi et al., 2006). Gli individui che hanno ottenuto un punteggio BDI-II uguale o inferiore a 12 ( $n =$

52) sono stati invitati a partecipare allo studio presso il laboratorio di psicofisiologia del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università di Padova. In questa fase ai partecipanti è stato inoltre chiesto di compilare un questionario *self-report* che indagava la qualità del sonno (ISI; Castronovo et al., 2016).

Durante la sessione sperimentale è stata effettuata un'intervista anamnestica ad-hoc per verificare che i partecipanti inclusi nello studio non presentassero condizioni mediche e che non assumessero psicofarmaci. È stato, poi, somministrato il modulo A dell'intervista clinica semi-strutturata *Structured Clinical Interview for DSM-5* (SCID 5-CV; First et al., 2016; Versione italiana di Fossati e Borroni, 2017) al fine di valutare la presenza di sintomi depressivi attuali e passati. Infine, è stata somministrata la versione italiana del *Family History Screen* (FHS; Weissman et al., 2000), che consente di valutare la presenza di depressione attuale o passata e/o di altre condizioni psicopatologiche nei parenti di primo grado (genitori, fratelli, figli).

Il campione finale era costituito da partecipanti che avevano ottenuto un punteggio BDI-II inferiore a 12 e non soddisfacevano i criteri diagnostici per un episodio di depressione maggiore, un disturbo depressivo persistente o un disturbo bipolare. Tuttavia, sono stati inclusi nel gruppo con rischio familiare di depressione coloro che avevano avuto un episodio depressivo passato (valutato tramite la SCID-5-CV), poiché molti dei giovani adulti con un parente di primo grado con una storia di depressione avevano già manifestato sintomi depressivi durante loro vita, nessuno di questi trattato farmacologicamente ( $n = 9$ ). I partecipanti con almeno un parente di primo grado con una storia di depressione sono stati inclusi nel gruppo con una storia familiare di depressione ( $n = 20$ ; 13 F; età =  $22.7 \pm 2.2$ ), mentre i partecipanti i cui parenti di primo grado non avevano una storia familiare di alcun disturbo psichiatrico sono stati inclusi nel gruppo senza una storia familiare di depressione ( $n = 32$ ; 21 F; età =  $22.0 \pm 1.3$ ).

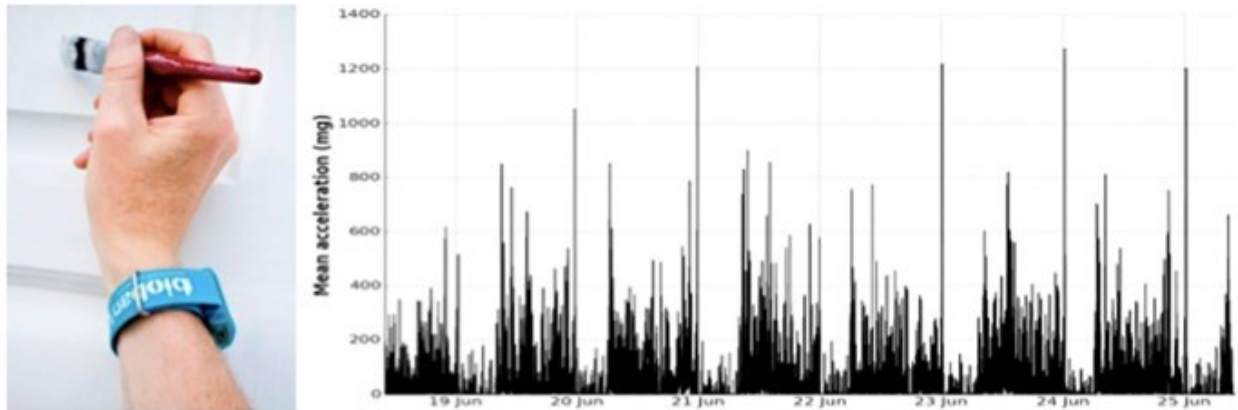
### 3.2.2. Strumenti

Gli strumenti utilizzati durante la raccolta dei dati sono: il Beck Depression Inventory-II, il modulo A dell'intervista clinica SCID-5-CV, la traduzione italiana del Family History Screen, la versione italiana dell'Insomnia Severity Index per la valutazione self-report della qualità del sonno, un'actigrafia dotata di accelerometro triassiale (AX3, Axivity Ltd, Newcastle, Regno Unito) sul polso non dominante e un diario del sonno.

- Beck Depression Inventory-II: Il BDI-II è un questionario *self-report* che è ampiamente utilizzato per valutare la presenza e la gravità dei sintomi depressivi nelle ultime due settimane (Beck et al., 1996; versione italiana di Ghisi et al., 2006). Viene utilizzato sia

in campioni di popolazione sana che patologica ed è considerato un test valido e affidabile per la valutazione della depressione. Il questionario è costituito da 21 item e richiede ai partecipanti di rispondere ad affermazioni riguardanti i loro stati emotivi utilizzando una scala Likert a quattro punti (0-3). Il punteggio totale varia da 0 a 63, dove punteggi più alti indicano sintomi depressivi più gravi. Nella versione italiana del BDI-II, il *cut-off* ottimale per identificare una sintomatologia depressiva lieve è di 12 (Ghisi et al., 2006).

- Modulo A dell'intervista clinica SCID-5-CV (First et al., 2016; Versione italiana di Fos-sati & Borroni, 2017): è stato somministrato da uno psicologo qualificato con precedenti esperienze nella somministrazione di interviste cliniche strutturate al fine di valutare la presenza o l'assenza di disturbi dell'umore.
- Versione italiana del *Family History Screen* (FHS; Weissman et al., 2000): Il FHS è costituito da 17 item ed è stato somministrato attraverso un colloquio strutturato per valutare la presenza di psicopatologia nei parenti di primo grado del partecipante (i.e., genitori e fratelli/sorelle biologici). In particolare, l'item 8 (*Qualcuno nella lista si è mai sentito triste o depresso per la maggior parte della giornata per due o più giorni?*) e l'item 9 (*Qualcuno nella lista ha mai avuto periodi in cui si è sentito stanco, con meno energie e meno interessato alle attività abituali?*) indagano i sintomi di umore depresso e mancanza di energie e sono stati presi in considerazione per la valutazione della familiarità per la depressione. Data la rilevanza del FHS nel presente studio, gli item relativi alla valutazione della familiarità per la depressione sono riportati in Appendice (Allegato 1).
- Versione italiana dell'Insomnia Severity Index (ISI): è un questionario *self-report* costituito da 7 item che indaga i sintomi soggettivi, le conseguenze diurne dell'insonnia e il grado di disagio causato da queste difficoltà. Ogni item è valutato su una scala Likert a 5 punti e il punteggio totale varia da 0 a 28, dove il punteggio più alto indica una maggiore gravità dell'insonnia. Un valore pari a 15 è stato utilizzato come soglia per un'insonnia clinicamente rilevante (Castronovo et al., 2016).
- Accelerometro triassiale Axivity AX3: dispositivo actigrafico che viene indossato sul polso del braccio non-dominante per valutare l'accelerazione dei movimenti su tre assi. I partecipanti hanno indossato l'actigrafia per un periodo di 7 giorni (AX3, Axivity Ltd, Newcastle, Regno Unito). I dati acquisiti durante la misurazione possono essere utilizzati per valutare diversi parametri dell'attività fisica e del ciclo sonno-veglia (Clarke et al., 2017; Figura 3.1).



**Figura 3.1** Esempio di accelerometro triassiale Axivity AX3 indossato sulla mano dominante (a sinistra). Traccia della serie temporale dei valori elaborati dell'accelerometro dopo una settimana di utilizzo (a destra) (*Adattata da Doherti et al., 2017*).

- Diario del sonno: strumento che permette il monitoraggio dei ritmi sonno-veglia durante una settimana. Richiedeva la compilazione di domande riguardanti la durata complessiva del sonno, gli orari di addormentamento e risveglio, la percezione di stanchezza, soddisfazione del sonno e riposo, eventuale assunzione di farmaci, alcol e sostanze stupefacenti, attività fisica e circostanze insolite che potrebbero aver alterato la qualità e la durata del sonno. In Appendice è presente il formato del diario del sonno che è stato utilizzato in questo studio (Allegato 2).

### 3.2.3. Procedura sperimentale

All'arrivo in laboratorio, ogni partecipante leggeva e firmava il consenso informato, il quale forniva una breve spiegazione dello studio, garantiva la protezione della privacy e dell'anonimato dei partecipanti e sottolineava la natura volontaria della partecipazione all'esperimento. Successivamente veniva effettuata una breve intervista anamnestica con la quale si ottenevano informazioni quali l'età, il peso, l'altezza, gli anni di istruzione, la presenza di patologie mediche e l'utilizzo recente di farmaci o sostanze da parte del partecipante. Per completare la fase di screening, lo sperimentatore somministrava il modulo A della SCID-5-CV per valutare gli episodi dell'umore attuali e passati, e il *Family History Screen* (FHS) per indagare la presenza di familiarità con la depressione.

Ad ogni partecipante è stato chiesto di indossare un'actigrafia sul polso non dominante per un periodo di sette giorni consecutivi e gli è stato spiegato come compilare un diario del sonno. In particolare, è stato chiesto ai partecipanti di compilare il diario del sonno ogni mattina, nel quale erano presenti domande relative sia al tempo di sonno che al tempo di veglia. Dopo un periodo di sette giorni, i partecipanti sono tornati in laboratorio per la restituzione



dell'actigrafia e del diario, sono stati informati sui risultati dello studio e hanno ricevuto un report grafico del loro ciclo sonno-veglia. A titolo esemplificativo in Appendice è presente il report dell'attività fisica e del ritmo sonno-veglia del primo partecipante allo studio (Allegato 3).

#### **3.2.4. Elaborazione dei dati**

L'accelerometro triassiale ha registrato con una frequenza di campionamento di 100 Hz. I dati grezzi dell'accelerometro sono stati elaborati nel software R utilizzando il pacchetto GGIR versione 1.11-0 (van Hees et al., 2014). I dati di tutti i giorni con un tempo di utilizzo superiore a 16 ore su 24 ore sono stati inclusi nelle analisi.

L'attività fisica è stata calcolata come attività motoria giornaliera (accelerazione) e minuti di attività fisica moderata-vigorosa (*Moderate-to-Vigorous Physical Activity*, MVPA). L'accelerazione è stata computata in accelerazione media (ENMO, *Euclidean Norm Minus One*:  $\sqrt{(x^2 + y^2 + z^2)} - 1g$ ,  $1g = 9.81m/s^2$ ) espressa in milligravità (mg), e mediata su epoche di 5 secondi (van Hees et al., 2013). I minuti di attività fisica moderata-vigorosa (MVPA) sono stati definiti come la somma delle epoche di 5 secondi in cui l'ENMO era superiore a 100 mg, come riportato in recenti studi (Menai et al., 2017).

Considerando che, in linea con quanto riportato dalla letteratura, i giovani adulti hanno completato il diario del sonno in maniera incoerente, la qualità del ciclo sonno-veglia è stata valutata utilizzando un algoritmo integrato nel pacchetto GGIR (van Hees et al., 2018). La finestra temporale del periodo di sonno (*Sleep Period Time*, SPT) è stata calcolata come il periodo di tempo che intercorre tra l'inizio del sonno, ovvero la prima volta che il soggetto si è addormentato, fino al suo risveglio dopo l'ultimo episodio di sonno della notte (van Hees et al., 2018). I periodi di inattività che si sono verificati nel SPT sono stati considerati come periodi di sonno. La durata totale del sonno (*Total Sleep Duration*), che è stata calcolata in ore, è stata ottenuta sommando tutti i periodi di sonno stimati. Infine, l'efficienza del sonno (%) è stata calcolata effettuando la differenza tra la durata totale del sonno e SPT (i.e., il tempo trascorso a letto, in ore).

#### **3.2.5. Analisi statistiche**

Le analisi statistiche sono state eseguite con Jamovi (The Jamovi Project, 2021). Per verificare la normalità della distribuzione di tutte le variabili sono stati utilizzati i QQ plots. Le variabili demografiche e psicologiche del gruppo con rischio familiare di depressione e del gruppo senza rischio familiare di depressione sono state confrontate tra loro utilizzando il test

*t*-Student a campioni indipendenti e il chi-quadrato. Un valore  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

Per l'analisi di ogni misura di interesse dell'attività fisica e del sonno (accelerazione, MVPA, durata totale del sonno, tempo di sonno all'interno del periodo di sonno e l'efficienza del sonno), è stata effettuata un'ANOVA  $2 \times 2$  con il Gruppo (con familiarità vs. senza familiarità) come fattore *between-subjects* e il Tipo di giorno (giorni feriali: dal lunedì al venerdì; fine settimana: sabato e domenica) come fattore *within-subjects* (Cellini et al., 2020). Gli effetti significativi sono stati seguiti da confronti *post-hoc* utilizzando il test di Tukey HSD- l'eta quadrato parziale ( $\eta_p^2$ ) è stato riportato come stima della dimensione dell'effetto. Infine, sono state condotte analisi correlazionali tra le stime del sonno derivate dall'actigrafia e la qualità del sonno auto-riferita (ISI) utilizzando le correlazioni di Pearson.

### 3.3. Risultati

I due gruppi non presentavano differenze significative di età, genere, anni di scolarità, BMI (*body mass index*, indice di massa corporea) e punteggi a BDI-II e ISI, come illustrato nella Tabella 3.1.

Variabili	Gruppo senza familiarità ( $n = 32$ )	Gruppo con familiarità ( $n = 20$ )
Età (anni)	22.0 (1.3)	22.7 (2.2)
Sesso (% femmine)	65.6	65.0
Istruzione (anni)	15.0 (1.6)	15.0 (1.5)
BMI	22.4 (2.3)	21.7 (3.9)
BDI-II	3.5 (2.9)	4.7 (3.0)
ISI	4.8 (3.9)	5.2 (3.8)

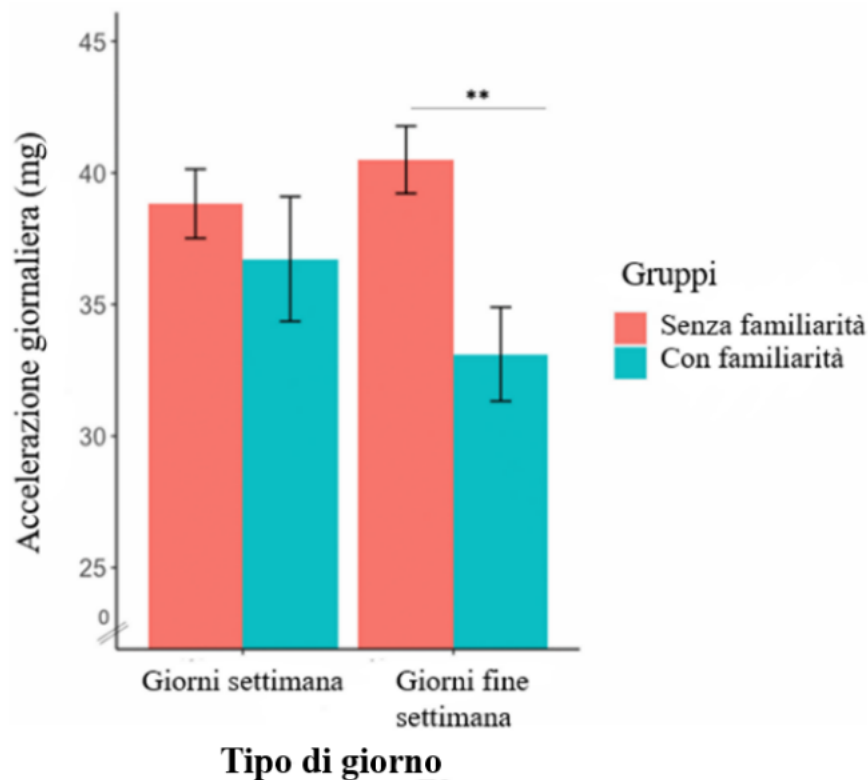
**Tabella 3.1** Variabili demografiche e psicologiche dei due gruppi. Note: *i dati continui sono riportati in M (SD) e i dati categorici in n (%)*. *M=Media, SD=Deviazione Standard*.

A causa di problemi tecnici dell'actigrafia, i dati di tre partecipanti (due partecipanti senza familiarità, uno con familiarità) non erano disponibili per l'analisi. Le stime dell'attività fisica basate sull'actigrafia per i due gruppi separatamente sono riportate nella Tabella 3.2

	Gruppo senza familiarità ( <i>n</i> = 30)	Gruppo con familiarità ( <i>n</i> = 19)
<b>Giorni della settimana (lun-ven)</b>		
Accelerazione diurna (mg)	38.8 (7.2)	36.7 (10.1)
MVPA (minuti)	112 (35.9)	105 (41.5)
Tempo di sonno totale (ore)	7.6 (0.7)	8.0 (0.6)
Sonno all'interno del periodo di sonno (ore)	6.8 (0.6)	7.1 (0.6)
Efficienza del sonno (%)	91.0 (0.4)	89.0 (0.5)
<b>Giorni del fine settimana (sab- dom)</b>		
Accelerazione diurna (mg)	40.5 (6.9)	33.1 (7.6)
MVPA (minuti)	115 (29.2)	86.6 (23.9)
Tempo di sonno totale (ore)	7.69 (1.2)	7.8 (1.0)
Sonno all'interno del periodo di sonno (ore)	6.87 (0.9)	7.1 (1.1)
Efficienza del sonno (%)	90.00 (0.4)	90.0 (0.4)

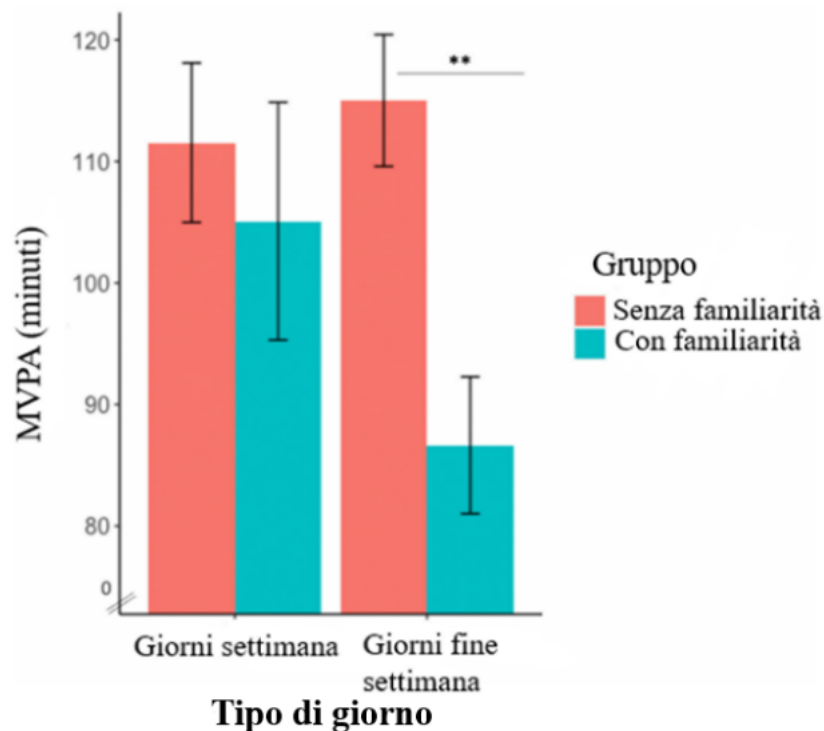
**Tabella 3.2** Stime dell'attività fisica e del sonno nei due gruppi. Note: i dati sono riportati in M (SD). *M*=Media, *SD*=Deviazione Standard, *MVPA*=moderate-to-vigorous physical activity.

Il campione presentava una moderata stabilità inter-giornaliera (media =  $0.6 \pm 0.1$ ), senza differenze statistiche tra i due gruppi ( $t(46) = -0.62, p = .54$ ). Per quanto riguarda l'accelerazione, l'ANOVA ha mostrato un effetto di Gruppo ( $F_{1,45} = 5.15, p = .03, \eta_p^2 = .10$ ), in cui il gruppo con un rischio familiare di depressione ha mostrato un'attività motoria ridotta rispetto al gruppo senza rischio familiare. Inoltre, come è possibile vedere nella Figura 3.1, è emerso un effetto di interazione significativo del Tipo di giorno  $\times$  Gruppo ( $F_{1,45} = 6.03, p = .02, \eta_p^2 = .12$ ), in cui il gruppo con un rischio familiare di depressione ha mostrato una riduzione dell'attività motoria rispetto al gruppo senza familiarità solo durante i fine settimana ( $p = .01$ ), ma non nei giorni feriali ( $p = .91$ ).



**Figura 3.1** Accelerazione giornaliera (mg) nel gruppo senza familiarità per la depressione (in rosso) e nel gruppo con familiarità per la depressione (in celeste), divisi per Tipo di giorno. A sinistra sono presenti i risultati dell'accelerazione nei giorni della settimana, a destra i risultati dell'accelerazione nei giorni del fine settimana.

Infine, come illustrato nella Figura 3.2, è emerso un effetto significativo Tipo di giorno  $\times$  Gruppo per il tempo trascorso nello svolgimento di attività fisica ( $F_{1,45} = 6.17, p = .02, \eta_p^2 = .12$ ), per cui il gruppo con un rischio familiare di depressione ha trascorso meno tempo nello svolgimento di MVPA rispetto al gruppo senza familiarità durante i fine settimana ( $p = .01$ ) ma non nei giorni feriali ( $p = .99$ ).



**Figura 3.2** Attività fisica moderata-vigorosa (MVPA) in minuti nel gruppo senza familiarità per la depressione (in rosso) e nel gruppo con familiarità per la depressione (in celeste), divisi per Tipo di giorno. A sinistra sono presenti i risultati della MVPA nei giorni della settimana, a destra i risultati della MVPA nei giorni del fine settimana.

Le stime del ciclo sonno-veglia basate sull'actigrafia sono riportate nella Tabella 3.2 per i due gruppi separatamente. Per quanto riguarda il ciclo sonno-veglia, i partecipanti tendevano ad andare a letto in media alle  $00:50 \pm 1:19$  e a svegliarsi alle  $08:36 \pm 1:09$ . Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi in queste misurazioni (inizio del sonno:  $p = .15$ , risveglio:  $p = .53$ ). In media, i partecipanti hanno trascorso 7 ore e 45 minuti  $\pm 42.6$  minuti a letto. Inoltre, non è emersa alcuna differenza significativa tra i due gruppi nella durata totale del sonno per notte e del tempo di sonno all'interno del periodo di sonno (tutti  $p > .24$ ). L'ANOVA sull'efficienza del sonno ha mostrato un effetto significativo dell'interazione Tipo di giorno  $\times$  Gruppo ( $F_{1,45} = 7.04$ ,  $p = .01$ ,  $\eta_p^2 = .14$ ), tuttavia i test post-hoc di Tukey non hanno mostrato alcun confronto significativo (tutti i  $p > .10$ ). Infine, le stime del sonno basate sull'actigrafia e la qualità del sonno auto-riferita (ISI) non erano correlate in modo significativo (tutti  $p > .13$ ).

### 3.4. Discussione

L'obiettivo del presente studio era di valutare l'attività fisica e il ritmo sonno-veglia mediante actigrafia in giovani adulti sani con familiarità per la depressione rispetto ad un gruppo senza familiarità.

Sulla base delle alterazioni osservate nei campioni con depressione clinica (Carney et al., 2007; Difrancesco et al., 2019), ci si aspettava che i giovani adulti con familiarità per la depressione rispetto al gruppo senza familiarità mostrassero (1) un'oggettiva riduzione dell'attività fisica e (2) un'oggettiva alterazione dei ritmi sonno-veglia.

I risultati hanno confermato la prima ipotesi. Infatti, dai dati che derivano dalle misure di accelerazione giornaliera e di tempo trascorso nello svolgimento di attività fisica moderata-vigorosa (MVPA), si è riscontrato che le persone a rischio di depressione per la presenza di una storia familiare del disturbo presentano una riduzione dell'attività fisica. Tale riduzione è risultata particolarmente evidente durante i fine settimana, suggerendo che gli individui ad alto rischio di depressione potrebbero avere una ridotta motivazione a svolgere attività durante il tempo libero. Questi risultati supportano l'ipotesi che una ridotta attività motoria quotidiana non sia solo una caratteristica del disturbo, ma sia anche un potenziale meccanismo di vulnerabilità. Pertanto, l'utilizzo dell'actigrafia come strumento di valutazione potrebbe essere utile per identificare le persone a maggior rischio di sviluppare il disturbo. Considerando che l'attività motoria, come camminare, è necessaria per aumentare le possibilità di eventi gratificanti e piacevoli (ad esempio, incontrare alcuni amici o un partner), è evidente la presenza di una relazione reciproca tra Sistemi Sensomotori e Sistemi di Valenza Positiva (Wüthrich et al., 2022). Infatti, azioni e movimenti sono strettamente relati alla spinta motivazionale e all'emotività positiva, entrambi attenuati nella depressione (e.g., Moretta & Messerotti Benvenuti, 2023; Walther et al., 2019; Weinberg, 2023). Inoltre, la ridotta attività fisica può essere un meccanismo che collega non solo il rischio di depressione a deficit di motivazione, ma si associa anche a esiti negativi sulla salute e a malattie croniche che sono spesso in comorbilità con la depressione (Anderson & Durstine, 2019).

Per quanto riguarda la seconda ipotesi sperimentale, contrariamente a quanto ipotizzato, non sono state riscontrate differenze oggettive o soggettive nei ritmi sonno-veglia tra le persone a rischio di depressione per la presenza di una storia familiare del disturbo e il gruppo di controllo. Questo contrasta con i risultati di studi precedenti che hanno evidenziato una ridotta qualità del sonno nei pazienti con depressione (Difrancesco et al., 2019; Glozier et al., 2014), il che potrebbe significare che i disturbi del sonno si manifestano solo in presenza di sintomi depressivi e non rappresentano necessariamente un segno precoce di rischio per la depressione stessa. Inoltre, la valutazione del sonno tramite actigrafia al polso potrebbe non essere

altrettanto precisa come la polisonnografia, che è considerata il metodo *gold-standard*. In studi precedenti (Difrancesco et al., 2019), le misurazioni oggettive e soggettive del sonno non coincidevano. In particolare, individui con depressione riportavano una qualità del sonno peggiore rispetto a quanto rilevato dalle misure oggettive. Questo ha portato ad ipotizzare che gli individui con depressione potrebbero percepire erroneamente la qualità del loro sonno. Una spiegazione alternativa sostiene che, considerando che l'actigrafia identifica il sonno come una prolungata assenza di movimento, il solo utilizzo di questo strumento può portare a una sovrastima della durata totale del sonno e alla minimizzazione dei deficit del sonno (Chen et al., 2012; Difrancesco et al., 2019). Pertanto, resta da esaminare il valore predittivo delle misure basate sull'actigrafia, da sole e in combinazione con altre misure, per la depressione (Minaeva et al., 2022).

Considerando che, oltre alla riduzione della quantità e dell'efficienza del sonno, la depressione sembra essere associata ad alterazioni dell'architettura del sonno, in particolare del sonno REM (*Rapid Eye Movement*) (Nutt, Wilson & Paterson 2008; Palagini et al., 2013; Steiger & Pawlowski, 2019), potrebbero essere effettuati ulteriori studi che utilizzano la polisonnografia per comprendere se le alterazioni self-report nell'efficienza del sonno siano correlate alle caratteristiche del sonno misurate dall'EEG.

I risultati di questo studio forniscono un supporto allo sviluppo di interventi precoci. Interventi che incrementano l'attività motoria, infatti, potrebbero essere inseriti come parte dei trattamenti precoci già utilizzati (Schuch et al., 2017). Ad esempio, vari studi (Craft & Perna, 2004; Schuch et al., 2017) hanno dimostrato l'importanza dell'esercizio fisico all'interno della terapia cognitivo-comportamentale nel ridurre i sintomi della depressione. Un'idea potrebbe quindi essere quella di integrare l'attività fisica strutturata negli interventi psicologici nei soggetti ad alto rischio per la depressione e utilizzare l'actigrafia per monitorare i progressi.

Il presente studio presenta alcuni limiti di cui è necessario tenere in considerazione nell'interpretazione dei risultati. Prima di tutto il campione testato era di numerosità limitata a causa dei rigidi criteri di esclusione ed era composto da partecipanti prevalentemente femminili. Inoltre, il campione era costituito da individui nella fascia di età dell'adolescenza-prima età adulta e, considerando che in tale fascia di età i sintomi depressivi sono spesso già emersi, questo potrebbe non essere il target ideale per lo studio del rischio di depressione nel contesto della familiarità. Durante lo screening, infatti, è stato necessario escludere un numero significativo di partecipanti con familiarità per la depressione a causa della presenza di sintomi depressivi. Infine, per ottenere una visione più completa, sarebbe necessario condurre una valutazione longitudinale per comprendere in che misura l'attività fisica sia legata all'insorgenza della depressione.

In conclusione, nonostante i limiti evidenziati, i risultati ottenuti nel presente studio hanno dimostrato una riduzione dell'attività fisica (accelerazione giornaliera e tempo trascorso nello svolgimento di attività moderata-vigorosa) negli individui a rischio di depressione. Dall'altra parte, la vulnerabilità alla depressione non sembra essere associata ad alterazioni del ritmo sonno-veglia. I risultati evidenziano l'importanza della componente motoria e del dominio Sensorimotorio dell'RDoC nella vulnerabilità alla depressione. Gli studi futuri dovrebbero considerare l'utilizzo di misure oggettive dell'attività fisica sia nelle strategie di identificazione precoce che in quelle di prevenzione della depressione nei giovani adulti



# APPENDICE

## Allegato 1

### Diario del sonno

Cognome e Nome (o codice) \_\_\_\_\_

DIARIO DEL SONNO

Giorno della settimana Data							
	Ha fatto SONNELLINI ieri? Se sì, indichi a che ora e quanto tempo ha dormito in tutto (in minuti).	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----
Ha assunto FARMACI, ALCOL o SOSTANZE STUPEFACENTI (e.g., cannabis)? Annoti tipo, ora e dosaggio/quantità.							
Quanto si sentiva STANCA/O ieri sera prima di andare a letto? Estremamente = 6 Molto = 5 Parecchio = 4 Una via di mezzo = 3 Poco = 2 Pochissimo = 1 Per niente = 0							
A che ora è andata/o A LETTO? A che ora ha SPENTO LA LUCE per dormire?	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----	----- -----
Quanti minuti ha impiegato per ADDORMENTARSI?							
Quante volte si è RISVEGLIATA/O DURANTE LA NOTTE ? 1) Il primo risveglio è durato all'incirca dalle --- alle --- 2) Il secondo risveglio è durato all'incirca dalle --- alle --- 3) Il terzo risveglio è durato all'incirca dalle --- alle --- 4) Il quarto risveglio è durato all'incirca dalle --- alle ---	----- -----/ -----/ -----/ -----/ -----/	----- -----/ -----/ -----/ -----/ -----/	----- -----/ -----/ -----/ -----/ -----/	----- -----/ -----/ -----/ -----/ -----/	----- -----/ -----/ -----/ -----/ -----/	----- -----/ -----/ -----/ -----/ -----/	----- -----/ -----/ -----/ -----/ -----/
In tutto, quanto tempo è rimasto sveglio?							
A che ora intendeva SVEGLIARSI STAMATTINA?							
A che ora si è SVEGLIATA/O STAMATTINA per l'ultima volta?							
A che ora si è ALZATA/O DAL LETTO stamattina?							
Quanto si è sentita RIPOSATA/O al risveglio? 0 1 2 3 4 per niente moderatamente molto							
Quanto SI SENTE SODDISFATTA/O del sonno di questa notte? 0 1 2 3 4 per niente moderatamente molto							

## Allegato 2

### Family History Screen (FHS) – Biological Parents, Siblings, Children

*Weissman et al. (2000)*

*Tabella di inquadramento (1) e item rilevanti per la valutazione della familiarità per la depressione (8 e 9)*

1. Membri della Famiglia. Indichi i nomi e l'età dei suoi genitori biologici, fratelli e sorelle ed eventuali figli.

	Nome	ID del familiare	Età (o età al decesso) 00 = <1	Sesso F= 0 M= 1 DK= 9	Deceduto: No= 0 Si= 1 DK= 9
Madre Biologica		1		0 1 9	0 1 9
Padre Biologico		2		0 1 9	0 1 9
Fratello #1		3		0 1 9	0 1 9
Fratello #2		4		0 1 9	0 1 9
Fratello #3		5		0 1 9	0 1 9
Fratello #4		6		0 1 9	0 1 9
Fratello #5		7		0 1 9	0 1 9
Figlio #1		8		0 1 9	0 1 9
Figlio #2		9		0 1 9	0 1 9

8. Qualcuno nella lista si è mai sentito triste o depresso per la maggior parte della giornata per due o più giorni?

0 1 9

*Se no, vai a Q9. Se si chiedi: A. Chi? Qualcun altro?*

0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9
Madre	Padre	Fratello#1	Fratello#2	Fratello#3	Fratello#4	Fratello#5	Figlio#1	Figlio#2

9. Qualcuno nella lista ha mai avuto periodi in cui si è sentito stanco, con meno energie e meno interessato alle attività abituali?

0 1 9

*Se no, vai a Q10. Se si chiedi: A. Chi? Qualcun altro?*

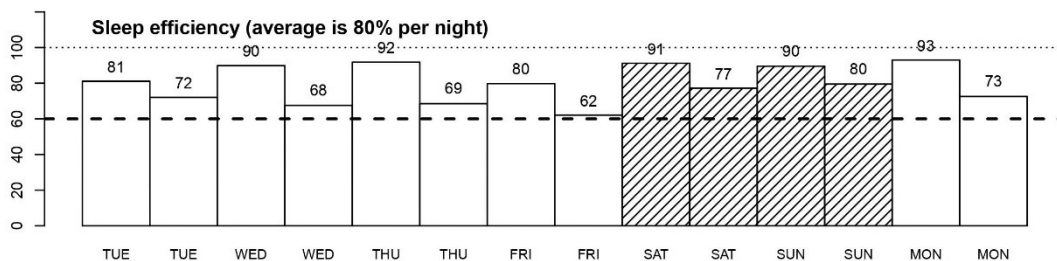
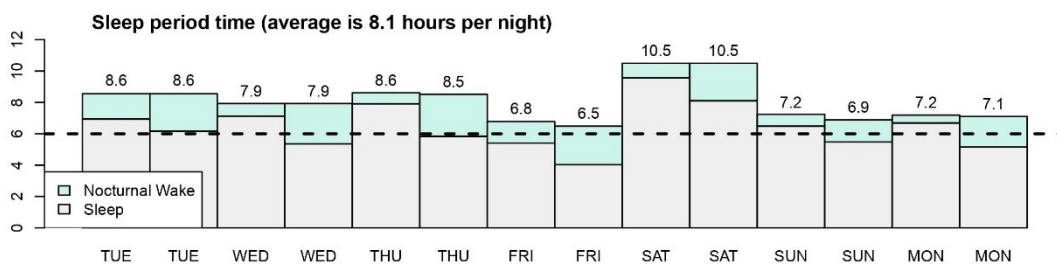
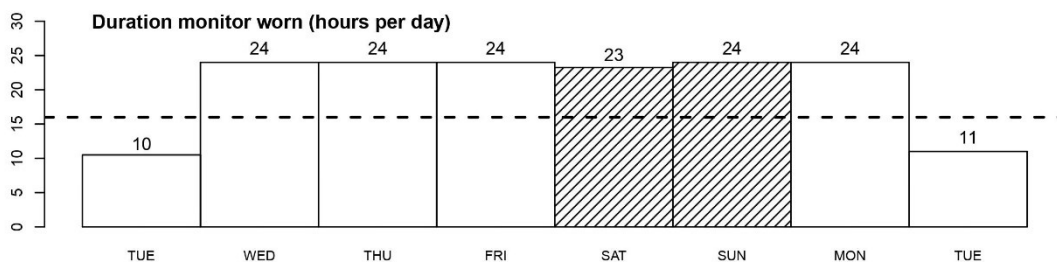
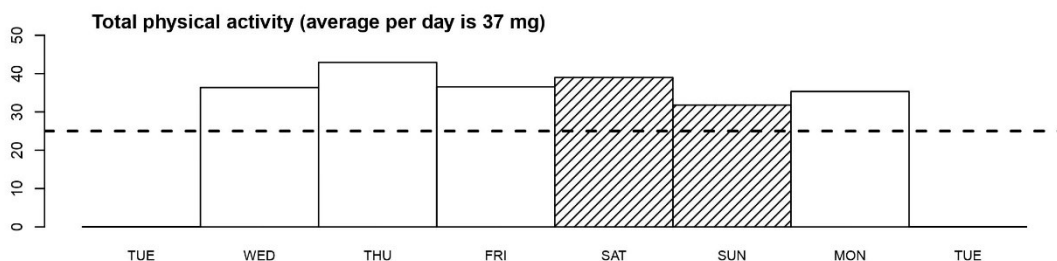
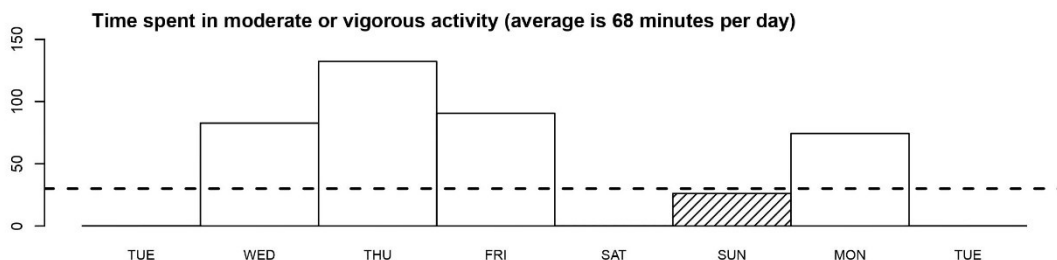
0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9
Madre	Padre	Fratello#1	Fratello#2	Fratello#3	Fratello#4	Fratello#5	Figlio#1	Figlio#2

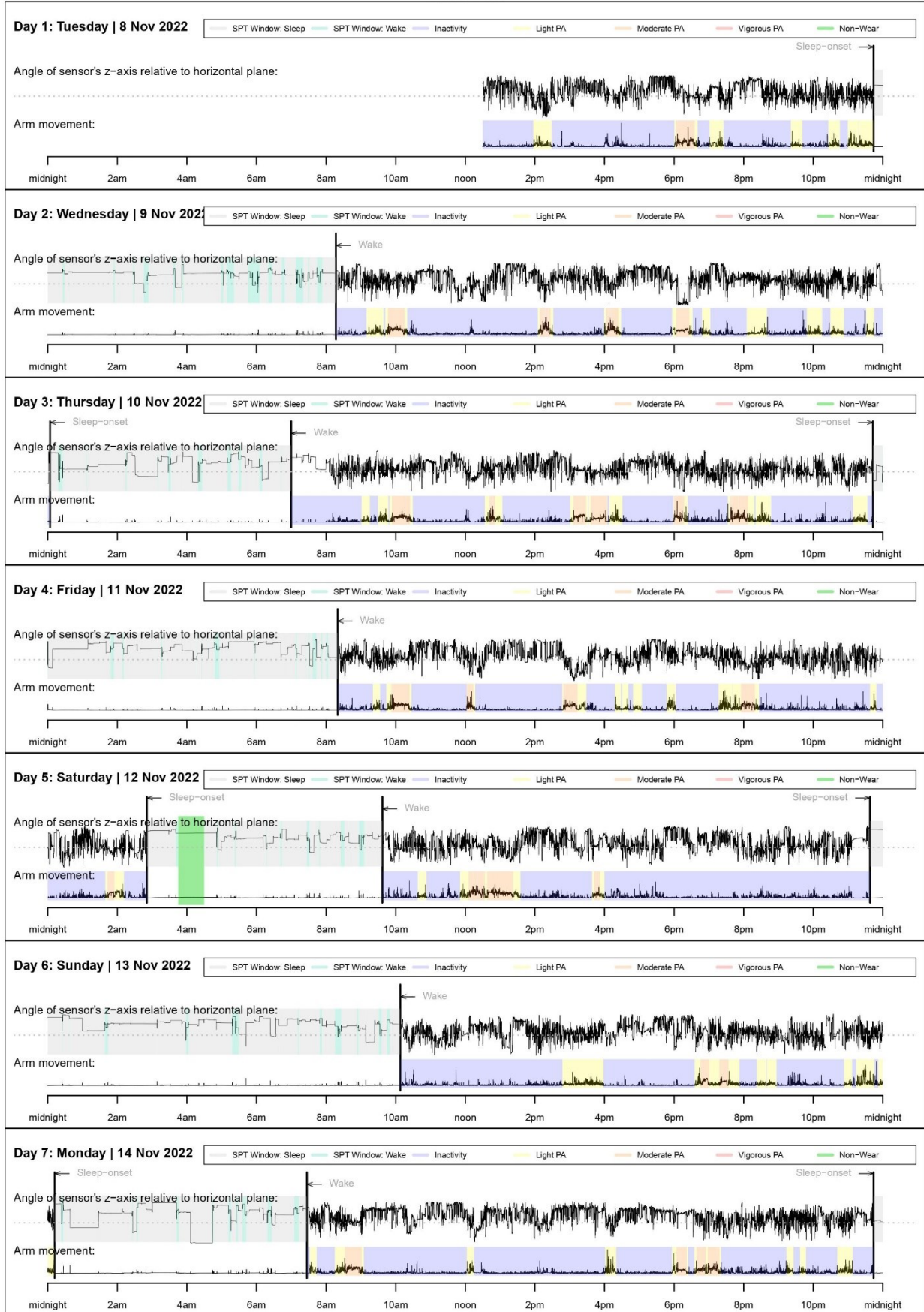
# Allegato 3

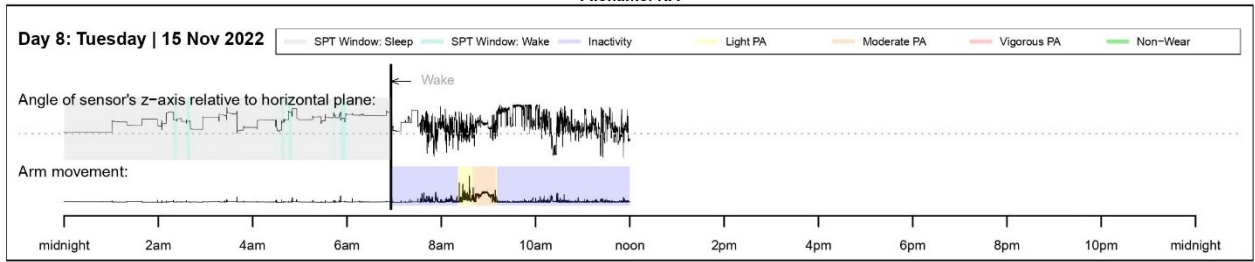
## Report attività fisica e ritmo sonno-veglia

Partecipante 1

Activity and sleep report: 1.cwa







## BIBLIOGRAFIA

- Agargun, M. Y., & Cartwright, R. (2003). REM sleep, dream variables and suicidality in depressed patients. *Psychiatry research*, *119*(1-2), 33–39.
- Ainsworth, B., Cahalin, L., Buman, M., & Ross, R. (2015). The current state of physical activity assessment tools. *Progress in cardiovascular diseases*, *57*(4), 387–395.
- Allison G. O., Kamath R. A., Carrillo V., Alqueza K. L., Pagliaccio D., Slavich G. M., et al. (2021). Self-referential processing in remitted depression: an event-related potential study. *Biol. Psychiatry Global Open Sci.* *3*, 119–129.
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., & Francis, E. L. (1999). Do Negative Cognitive Styles Confer Vulnerability to Depression? *Current Directions in Psychological Science*, *8*(4), 128–132.
- Alvarado, R., Burrone, M.S. (2021). Epidemiology of Depression: Burden of Disease, Trends, and the Contributions of Social Epidemiology to the Study of Its Causes. In: Jiménez, J.P., Botto, A., Fonagy, P. (eds) *Etiopathogenic Theories and Models in Depression*.
- American Psychiatric Association., 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Publishing.
- Anderson, E., & Durstine, J. L. (2019). Physical activity, exercise, and chronic diseases: A brief review. *Sports medicine and health science*, *1*(1), 3–10.
- Araya, R., Lewis, G., Rojas, G., & Fritsch, R. (2003). Education and income: which is more important for mental health? *Journal of epidemiology and community health*, *57*(7), 501–505.
- Araya, R., Zitko, P., Markkula, N., Rai, D., & Jones, K. (2018). Determinants of access to health care for depression in 49 countries: A multilevel analysis. *Journal of affective disorders*, *234*, 80–88.
- Argyropoulos, S. V., Hicks, J. A., Nash, J. R., Bell, C. J., Rich, A. S., Nutt, D. J., & Wilson, S. J. (2003). Correlation of subjective and objective sleep measurements at different stages of the treatment of depression. *Psychiatry research*, *120*(2), 179–190.
- Balleine, B. W., Delgado, M. R., & Hikosaka, O. (2007). The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *Journal of Neuroscience*, *27* (31), 8161-8165.

- Beck A. T., Bredemeier K. (2016). A unified model of depression. *Clin. Psychol. Sci.* 4, 596–619.
- Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental and theoretical aspects*. New York: Hoebner Medical Division, Harper & Row.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck depression inventory-II*. 1996. San Antonio, TX: *Psychological Corporation*, 2, 13-80.
- Benca, R. M., Obermeyer, W. H., Thisted, R. A., & Gillin, J. C. (1992). Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 49(8), 651–670.
- Bennabi, D., Vandell, P., Papaxhantis, C., Pozzo, T. & Haffen, E. (2013). Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. *BioMed Research International*, 158746.
- Bertocci, M. A., Dahl, R. E., Williamson, D. E., Iosif, A. M., Birmaher, B., Axelson, D., & Ryan, N. D. (2005). Subjective sleep complaints in pediatric depression: a controlled study and comparison with EEG measures of sleep and waking. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(11), 1158–1166.
- Bracht, T., Federspiel, A., Schnell, S., Horn, H., Höfle, O., Wiest, R., Dierks, T., Strik, W., Müller, T. J., & Walther, S. (2012). Cortico-cortical white matter motor pathway microstructure is related to psychomotor retardation in major depressive disorder. *PloS one*, 7(12), e52238.
- Brinkmann, K., Franzen, J., Rossier, C., & Gendolla, G. H. (2014). I don't care about others' approval: Dysphoric individuals show reduced effort mobilization for obtaining a social reward. *Motivation and Emotion*, 38, 790-801.
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J. P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E., Browne, M. O., Posada-Villa, J., Viana, M. C., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*, 9, 90.
- Burton, C., McKinstry, B., Szentagotai Tătar, A., Serrano-Blanco, A., Pagliari, C., & Wolters, M. (2013). Activity monitoring in patients with depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 145(1), 21–28.

- Buyukdura, J. S., McClintock, S. M., & Croarkin, P. E. (2011). Psychomotor retardation in depression: biological underpinnings, measurement, and treatment. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 35(2), 395–409.
- Bylsma L. M. (2021). Emotion context insensitivity in depression: toward an integrated and contextualized approach. *Psychophysiology* 58:e13715.
- Cacioppo, J., T., Tassinary, L., G., & Berntson, G., G. (2007). (Eds.), *Handbook of psychophysiology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Cantisani A, Koenig T, Horn H, Muller, Stirik, & Walther (2015). Psychomotor retardation is linked to frontal alpha asymmetry in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 167-172.
- Carey, M., Jones, K., Meadows, G., Sanson-Fisher, R., D'Este, C., Inder, K., Yoong, S. L., & Russell, G. (2014). Accuracy of general practitioner unassisted detection of depression. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 48(6), 571–578.
- Carlson J. M., Foti D., Mujica-Parodi L. R., Harmon-Jones E., Hajcak G. (2011). Ventral striatal and medial prefrontal BOLD activation is correlated with reward-related electrocortical activity: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage*. 57 1608–1616.
- Carney, C. E., Segal, Z. V., Edinger, J. D., & Krystal, A. D. (2007). A comparison of rates of residual insomnia symptoms following pharmacotherapy or cognitive-behavioral therapy for major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(2), 254–260.
- Carpenter, J. S., Crouse, J. J., Scott, E. M., Naismith, S. L., Wilson, C., Scott, J., Merikangas, K. R., & Hickie, I. B. (2021). Circadian depression: A mood disorder phenotype. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 126, 79–101.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5631), 386–389
- Castronovo, V., Galbiati, A., Marelli, S., Brombin, C., Cugnata, F., Giarolli, L., Anelli, M. M., Rinaldi, F., & Ferini-Strambi, L. (2016). Validation study of the Italian version of the Insomnia Severity Index (ISI). *Neurological sciences: official journal of the Italian*



*Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 37(9), 1517–1524.

- Cellini, N., Menghini, L., Mercurio, M., Vanzetti, V., Bergamo, D., & Sarlo, M. (2020). Sleep quality and quantity in Italian University students: an actigraphic study. *Chronobiology International*, 37, 1538-1551.
- Chaiton, M. O., Cohen, J. E., O'Loughlin, J., & Rehm, J. (2009). A systematic review of longitudinal studies on the association between depression and smoking in adolescents. *BMC public health*, 9, 356.
- Chakrabarty, T., Hadjipavlou, G., & Lam, R. W. (2016). Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Assessment, Impact, and Management. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 14(2), 194–206.
- Chen, M. C., Burley, H. W., & Gotlib, I. H. (2012). Reduced sleep quality in healthy girls at risk for depression. *Journal of sleep research*, 21(1), 68–72.
- Chen, M. C., Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2010). Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Archives of general psychiatry*, 67(3), 270–276.
- 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.
- Clarke, C. L., Taylor, J., Crighton, L. J., Goodbrand, J. A., McMurdo, M. E. T., & Witham, M. D. (2017). Validation of the AX3 triaxial accelerometer in older functionally impaired people. *Aging clinical and experimental research*, 29(3), 451–457.
- Coccorello R. (2019). Anhedonia in depression symptomatology: Appetite dysregulation and defective brain reward processing. *Behavioural brain research*, 372, 112041.
- Colodro-Conde, L., Couvy-Duchesne, B., Zhu, G., Coventry, W. L., Byrne, E. M., Gordon, S., ... & Madden, P. A. F. (2018). Major Depressive Disorder. *Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium*. Ripke, S., Eaves, LJ, Heath, AC, Wray, NR, Medland, SE, & Martin, NG, 1590-1596.
- Cornish, A. M., McMahon, C. A., Ungerer, J. A., Barnett, B., Kowalenko, N., & Tennant, C. (2005). Postnatal depression and infant cognitive and motor development in the second postnatal

- year: The impact of depression chronicity and infant gender. *Infant Behavior & Development*, 28(4), 407–417.
- Craft, L. L., & Perna, F. M. (2004). The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 6(3), 104–111.
- 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, e0167490.
- Cuthbert B. N., Insel T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med.* 11, 1–8.
- Cuthbert B. N., Schupp H. T., Bradley M. M., Birbaumer N., Lang P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol. Psychol.* 52, 95–111.
- Cuthbert, B. N. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry.* 28-35.
- 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 RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K, 2002. Depression: Perspectives from Affective Neuroscience. *Annu. Rev. Psychol* 53, 545–574.
- Dedovic, K., Ngiam, J. (2015) The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*; 11:1181-9.
- Der-Avakian, A., & Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in neurosciences*, 35(1), 68–77.
- Difrancesco, S., Penninx, B. W. J. H., Riese, H., Giltay, E. J., & Lamers, F. (2022). The role of depressive symptoms and symptom dimensions in actigraphy-assessed sleep, circadian rhythm, and physical activity. *Psychological medicine*, 52(13), 2760–2766.

- 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.
- Doherty, A., Jackson, D., Hammerla, N., Plötz, T., Olivier, P., Granat, M. H., White, T., van Hees, V. T., Trenell, M. I., Owen, C. G., Preece, S. J., Gillions, R., Sheard, S., Peakman, T., Brage, S., & Wareham, N. J. (2017). Large Scale Population Assessment of Physical Activity Using Wrist Worn Accelerometers: The UK Biobank Study. *PloS one, 12*(2), e0169649.
- Drevets W. C. (2007). Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1121*, 499–527.
- El Marroun, H., Tiemeier, H., Muetzel, R. L., Thijssen, S., van der Knaap, N. J., Jaddoe, V. W., Fernández, G., Verhulst, F. C., & White, T. J. (2016). Prenatal exposure to maternal and paternal depressive symptoms and brain morphology: a population-based prospective neuroimaging study in young children. *Depression and anxiety, 33*(7), 658–666.
- 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 disorders, 253*, 232–239.
- Enache, D., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2019). Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain, behavior, and immunity, 81*, 24–40.
- Fabbri, M., Beracci, A., Martoni, M., Meneo, D., Tonetti, L., & Natale, V. (2021). Measuring Subjective Sleep Quality: A Review. *International journal of environmental research and public health, 18*(3), 1082.
- Favaro, A., & Sambataro, F. (2021). *Manuale di psichiatria*. Piccin-Nuova Libreria.
- Felger, J. C., & Treadway, M. T. (2017). Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 42*(1), 216 – 241.
- First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). User’s guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version. In *User’s guide*

for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version. American Psychiatric Publishing, Inc.

- Foland-Ross, L. C., Hardin, M. G., & Gotlib, I. H. (2013). Neurobiological markers of familial risk for depression. *Current topics in behavioral neurosciences*, *14*, 181–206.
- Galbally, M., & Lewis, A. J. (2017). Depression and parenting: the need for improved intervention models. *Current opinion in psychology*, *15*, 61–65.
- Garvey, M. A., & Cuthbert, B. N. (2017). Developing a motor systems domain for the NIMH RDoC program. *Schizophrenia Bulletin*, *43* (5), 935-936
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*, *9*, 137-150.
- Gehricke, J., & Shapiro, D. (2000). Reduced facial expression and social context in major depression: discrepancies between facial muscle activity and self-reported emotion. *Psychiatry research*, *95*(2), 157–167.
- Germain, A., Nofzinger, E. A., Kupfer, D. J., & Buysse, D. J. (2004). Neurobiology of non-REM sleep in depression: further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation. *The American journal of psychiatry*, *161*(10), 1856–1863
- Ghisi, M., Flebus, G. B., Montano, A., Sanavio, E., & Sica, C. (2006). Beck depression inventory-II BDI-II. Manuale. O.S. Organizzazioni Speciali.
- Gigli, D., De Vincenzi, G., & De Cesare, G. (2012). I disturbi depressivi. Greenbooks editore.
- Girolamo, G., Polidori, G., Morosini, P., Scarpino, V., Reda, V., Serra, G., Mazzi, F., Alonso, J., Vilagut, G., Visonà, G., Falsirollo, F., Rossi, A., & Warner, R. (2006). Prevalence of common mental disorders in Italy: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *41*(11), 853–861.
- Glozier, N., O’Dea, B., McGorry, P. D., Pantelis, C., Amminger, G. P., Hermens, D. F., Purcell, R., Scott, E., & Hickie, I. B. (2014). Delayed sleep onset in depressed young people. *BMC Psychiatry*, *14*.

- Gold, S. M., Köhler-Forsberg, O., Moss-Morris, R., Mehnert, A., Miranda, J. J., Bullinger, M., Steptoe, A., Whooley, M. A., & Otte, C. (2020). Comorbid depression in medical diseases. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 69.
- Gong, L., Yu, S., Xu, R., Liu, D., Dai, X., Wang, Z., Hu, Y., Yan, B., Kui, Y., Zhang, B., & Feng, F. (2021). The abnormal reward network associated with insomnia severity and depression in chronic insomnia disorder. *Brain imaging and behavior*, 15(2), 1033–1042.
- Goodman, S. H., & Gotlib, I. H. (1999). Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychological review*, 106(3), 458–490.
- Goodman, S. H., Rouse, M. H., Connell, A. M., Broth, M. R., Hall, C. M., & Heyward, D. (2011). Maternal Depression and Child Psychopathology: A Meta-Analytic Review. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 14, 1–27. <https://doi.org/10.1007/s10567-010-0080-1>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American journal of psychiatry*, 160(4), 636–645.
- Gould, T. D., & Gottesman, I. I. (2006). Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes, brain, and behavior*, 5(2), 113–119.
- Grahek I, Shenhav A, Musslick S, Krebs RM, Koster EHW. Motivation and cognitive control in depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jul; 102:371-381.
- Grunewald M., Döhnert M., Brandeis D., Klein A. M., Von Klitzing K., Matuschek T., et al. (2019). Attenuated LPP to emotional face stimuli associated with parent-and self-reported depression in children and adolescents.
- Gunzler D., Sehgal A. R., Kauffman K., Davey C. H., Dolata J., Figueroa M., et al.. (2020). Identify depressive phenotypes by applying RDOC domains to the PHQ-9. *Psychiatry Res*. 286:112872.
- Gupta, R., & Kar, B. R. (2012). Attention and memory biases as stable abnormalities among currently depressed and currently remitted individuals with unipolar depression. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 99
- Hajcak Proudfit, G. (2015). The reward positivity: From basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology*, 52, 449-459

- Hankin B. L. (2012). Future directions in vulnerability to depression among youth: integrating risk factors and processes across multiple levels of analysis. *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 41(5), 695–718.
- Hantsoo, L., & Epperson, C. N. (2015). Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Current psychiatry reports*, 17(11), 87.
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W. A., & Beekman, A. T. F. (2010). Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(3), 184–191.
- Haruno, M., & Kawato, M. (2006). Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. *Journal of neurophysiology*, 95 (2), 948-959.
- Herbert, J. (2013) Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med*; 43(3):449-69.
- Hidaka B. H. (2012). Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. *Journal of affective disorders*, 140(3), 205–214.
- Ho, A. P., Gillin, J. C., Buchsbaum, M. S., Wu, J. C., Abel, L., & Bunney, W. E., Jr (1996). Brain glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in major depression. A positron emission tomography study. *Archives of general psychiatry*, 53(7), 645–652.
- Holm, S. M., Forbes, E. E., Ryan, N. D., Phillips, M. L., Tarr, J. A., & Dahl, R. E. (2009). Reward-related brain function and sleep in pre/early pubertal and mid/late pubertal adolescents. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 45(4), 326–334.
- Hori, H., Koga, N., Hidese, S., Nagashima, A., Kim, Y., Higuchi, T., & Kunugi, H. (2016). 24-h activity rhythm and sleep in depressed outpatients. *Journal of Psychiatric Research*, 77, 27–34.
- 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.

- Jamovi.org. (2021). download-jamovi. Retrieved 17 May 2021, from <https://www.jamovi.org/download.html>.
- Jerstad, S. J., Boutelle, K. N., Ness, K. K., & Stice, E. (2010). Prospective reciprocal relations between physical activity and depression in female adolescents. *Journal of consulting and clinical psychology, 78*(2), 268–272.
- Kapfhammer, H.P. (2006) Somatic symptoms in depression. *Dialogues Clin Neurosci*;8(2):227-39.
- Keedwell, P. A., Chapman, R., Christiansen, K., Richardson, H., Evans, J., & Jones, D. K. (2012). Cingulum white matter in young women at risk of depression: the effect of family history and anhedonia. *Biological psychiatry, 72* (4), 296-302.
- Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L.V., & Wetterslev, J. (2010) Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*; 35(9):1275-86.
- Kujawa A., Carroll A., Mumper E., Mukherjee D., Kessel E. M., Olin T., Hajcak G., Klein D. N. (2018). A longitudinal examination of event-related potentials sensitive to monetary reward and loss feedback from late childhood to middle adolescence. *Int. J. Psychophysiol.* 132, 323–330.
- Kujawa A., Hajcak G., Torpey D., Kim J., Klein D. N. (2012). Electro cortical reactivity to emotional faces in young children and associations with maternal and paternal depression. *J. Child Psychol. Psychiatry* 53, 207–215.
- Lebel, C., Walton, M., Letourneau, N., Giesbrecht, G. F., Kaplan, B. J., & Dewey, D. (2016). Prepartum and Postpartum Maternal Depressive Symptoms Are Related to Children's Brain Structure in Preschool. *Biological psychiatry, 80*(11), 859–868.
- Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T., & Lancet Physical Activity Series Working Group (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet (London, England)*, 380(9838), 219–229.
- LeMoult, J., & Gotlib, I. H. (2019). Depression: a cognitive perspective. *Clinical Psychology Review, 69*, 51-66.

- Liberg, B., Klauser, P., Harding, I. H., Adler, M., Rahm, C., Lundberg, J., Masterman, T., Wachtler, C., Jonsson, T., Kristoffersen-Wiberg, M., Pantelis, C., & Wahlund, B. (2014). Functional and structural alterations in the cingulate motor area relate to decreased fronto-striatal coupling in major depressive disorder with psychomotor disturbances. *Frontiers in psychiatry*, *5*, 176.
- Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., Amann, M., Anderson, H. R., Andrews, K. G., Aryee, M., Atkinson, C., Bacchus, L. J., Bahalim, A. N., Balakrishnan, K., Balmes, J., Barker-Collo, S., Baxter, A., Bell, M. L., Blore, J. D., Blyth, F., ... Memish, Z. A. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*, *380*(9859), 2224–2260.
- Loechner, J., Sfarlea, A., Starman, K., Oort, F., Thomsen, L. A., Schulte-Körne, G., & Platt, B. (2020). Risk of Depression in the Offspring of Parents with Depression: The Role of Emotion Regulation, Cognitive Style, Parenting and Life Events. *Child psychiatry and human development*, *51*(2), 294–309.
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet (London, England)*, *392*(10161), 2299–2312.
- Malinowski, A. S., Veselka, L., & Atkinson, B. E. An investigation of vulnerability factors for depression, *Personality and Individual Differences*, *107*, 126-130.
- Marino, M., Li, Y., Rueschman, M. N., Winkelman, J. W., Ellenbogen, J. M., Solet, J. M., Dulin, H., Berkman, L. F., & Buxton, O. M. (2013). Measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wristy compared to polysomnography. *Sleep*, *36*(11), 1747–1755.
- Martinot, M., Bragulat, V., Artiges, E., Dollé, F., Hinnen, F., Jouvent, R., & Martinot, J. (2001). Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *The American journal of psychiatry*, *158*(2), 314–316.
- Mathews, A., & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, *1*, 167–195



- McFarland, B. R., & Klein, D. N. (2009). Emotional reactivity in depression: diminished responsiveness to anticipated reward but not to anticipated punishment or to nonreward or avoidance. *Depression and Anxiety, 26*, 117-122.
- McGirr, A., Renaud, J., Seguin, M., Alda, M., Benkelfat, C., Lesage, A., & Turecki, G. (2007). An examination of DSM-IV depressive symptoms and risk for suicide completion in major depressive disorder: A psychological autopsy study. *Journal of Affective Disorders, 97*(1-3), 203–209.
- Mehler-Wex, C., & Kölch, M. (2008). Depression in children and adolescents. *Deutsches Arzteblatt international, 105*(9), 149–155.
- Menai, M., Van Hees, V. T., Elbaz, A., Kivimaki, M., Singh-Manoux, A., & Sabia, S. (2017). Accelerometer assessed moderate-to-vigorous physical activity and successful ageing: Results from the Whitehall II study. *Scientific Reports, 8*.
- Miller, J. M., Vorel, S. R., Tranguch, A. J., Kenny, E. T., Mazzoni, P., Van Gorp, W. G., & Kleber, H. D. (2006). Anhedonia after a selective bilateral lesion of the globus pallidus. *American Journal of Psychiatry, 163* (5), 786-788.
- Mills, J. G., Thomas, S. J., Larkin, T. A., Pai, N. B., & Deng, C. (2018). Problematic eating behaviours, changes in appetite, and weight gain in Major Depressive Disorder: The role of leptin. *Journal of affective disorders, 240*, 137–145.
- Minaeva, O., Riese, H., Lamers, F., Antypa, N., Wichers, M., & Booij, S. H. (2020). Screening for Depression in Daily Life: Development and External Validation of a Prediction Model Based on Actigraphy and Experience Sampling Method. *Journal of medical Internet research, 22*(12), e22634
- Mittal, V. A., Bernard, J. A., & Northoff, G. (2017). What can different motor circuits tell us about psychosis? An RDoC perspective. *Schizophrenia Bulletin, 43* (5), 949-955.
- 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.

- Moretta, T., & Messerotti Benvenuti, S. (2023). Familial risk for depression is associated with reduced P300 and late positive potential to affective stimuli and prolonged cardiac deceleration to unpleasant stimuli. *Scientific Reports*, 13, 6432.
- Morgan, J. K., Silk, J. S., Woods, B. K., & Forbes, E. E. (2019). Differential neural responding to affective stimuli in 6-to 8-year-old children at high familial risk for depression: Associations with behavioral reward seeking. *Journal of affective disorders*, 257, 445-453.
- Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L., & Ivers, H. (2011). The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*, 34(5), 601–608.
- Mulugeta, A., Zhou, A., King, C., & Hyppönen, E. (2020). Association between major depressive disorder and multiple disease outcomes: a phenome-wide Mendelian randomisation study in the UK Biobank. *Molecular psychiatry*, 25(7), 1469–1476.
- Murphy MJ, Peterson MJ. Sleep Disturbances in Depression. *Sleep Med Clin*. 2015 Mar;10(1):17-23.
- National Institute of Mental Health (2023). Department of Health and Human Services. Disponible in: NIMH» Home (nih.gov).
- Nazarova, A., Schmidt, M., Cookey, J., & Uher, R. (2022). Neural markers of familial risk for depression - A systematic review. *Developmental cognitive neuroscience*, 58, 101161.
- Nusslock, R., & Alloy, L. B. (2017). Reward processing and mood-related symptoms: An RDoC and translational neuroscience perspective. *Journal of affective disorders*, 216, 3–16.
- Nutt, D., Wilson, S., & Paterson, L. (2008). Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(3), 329–336.
- Olino T. M. (2016). Future Research Directions in the Positive Valence Systems: Measurement, Development, and Implications for Youth Unipolar Depression. *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 45(5), 681–705.
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16065.

- Otte, C., Neylan, T. C., Pipkin, S. S., Browner, W. S., & Whooley, M. A. (2005). Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the Heart and Soul Study. *The American journal of psychiatry*, *162*(11), 2139–2145.
- Ozalay, O., Aksoy, B., Tunay, S., Simsek, F., Chandhoke, S., Kitis, O., Eker, C., & Gonul, A. S. (2016). Cortical thickness and VBM in young women at risk for familial depression and their depressed mothers with positive family history. *Psychiatry research. Neuroimaging*, *252*, 1–9.
- 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.
- Palagini L, Baglioni C, Ciapparelli A, Gemignani A, Riemann D (2013). REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep Med Rev*; 377-90.
- Palomba D., Angrilli A., Mini A. (1997). Visual evoked potentials, heart rate responses and memory to emotional pictorial stimuli. *Int. J. Psychophysiol.* *27*, 55–67.
- Panero, M., Marzola, E., Tamarin, T., Brustolin, A., & Abbate-Daga, G. (2021). Comparison between inpatients with anorexia nervosa with and without major depressive disorder: Clinical characteristics and outcome. *Psychiatry research*, *297*, 113734.
- Park, C., Rosenblat, J. D., Brietzke, E., Pan, Z., Lee, Y., Cao, B., Zuckerman, H., Kalantarova, A., & McIntyre, R. S. (2019). Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *102*, 139–152.
- Paus T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature reviews. Neuroscience*, *2*(6), 417–424.
- Pegg S, Arfer KB, Kujawa A (2021). Altered reward responsiveness and depressive symptoms: An examination of social and monetary reward domains and interactions with rejection sensitivity. *J Affect Disord*; 282:717-725.

- Pegg, S., Ethridge, P., Shields, G. S., Slavich, G. M., Weinberg, A., & Kujawa, A. (2019). Blunted social reward responsiveness moderates the effect of lifetime social stress exposure on depressive symptoms. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 13*, 178.
- 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.
- 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.
- Pizzagalli, D. A., Jahn, A. L., & O’Shea, J. P. (2005). Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach. *Biological Psychiatry, 57*, 319-327.
- Pizzagalli, D.A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: Toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology 36*, 183–206.
- Placidi F., Romigi A. (2004). Neurofisiologia del sonno e tecniche di analisi. *Noos. 1*. 7-14.
- Posner, J., Cha, J., Roy, A. K., Peterson, B. S., Bansal, R., Gustafsson, H. C., Raffanella, E., Gingrich, J., & Monk, C. (2016). Alterations in amygdala-prefrontal circuits in infants exposed to prenatal maternal depression. *Translational psychiatry, 6*(11), e935.
- Pye, J., Phillips, A. J., Cain, S. W., Montazerolghaem, M., Mowszowski, L., Duffy, S., Hickie, I. B., & Naismith, S. L. (2021). Irregular sleep-wake patterns in older adults with current or remitted depression. *Journal of affective disorders, 281*, 431–437.
- Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA), 12*(2), 92–98.
- Riemann, D., Berger, M., & Voderholzer, U. (2001). Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview. *Biological psychology, 57*(1-3), 67–103.
- Rifkin-Graboi, A., Bai, J., Chen, H., Hameed, W. B., Sim, L. W., Tint, M. T., Leutscher-Broekman, B., Chong, Y. S., Gluckman, P. D., Fortier, M. V., Meaney, M. J., & Qiu, A. (2013). Prenatal

maternal depression associates with microstructure of right amygdala in neonates at birth. *Biological psychiatry*, 74(11), 837–844.

Robillard, R., Naismith, S. L., Smith, K. L., Rogers, N. L., White, D., Terpening, Z., Ip, T. K. C., Hermens, D. F., Whitwell, B., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2014). Sleep-wake cycle in young and older persons with a lifetime history of mood disorders. *PLoS ONE*, 9.

Rosa, R. R., & Bonnet, M. H. (2000). Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosomatic medicine*, 62(4), 474–482.

Rosenberg E. L. (1998). Levels of analysis and the organization of affect. *Rev. Gen. Psychol.* 2, 247–270.

Sapolsky, R. M. (2001). Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 12320-12322

Schrijvers, D., Hulstijn, W., & Sabbe, B. G. (2008). Psychomotor symptoms in depression: a diagnostic, pathophysiological and therapeutic tool. *Journal of affective disorders*, 109(1-2), 1–20.

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.

SCID 5-CV; First et al., 2016; Versione italiana di Fossati e Borroni, 2017

Shackman, A. J., McMenamin, B. W., Maxwell, J. S., Greischar, L. L., & Davidson, R. J. (2009). Right dorsolateral prefrontal cortical activity and behavioral inhibition. *Psychological science*, 20(12), 1500–1506.

Shadrina, Bondarenko, Slominsky. (2018). Genetics Factors in Major Depression Disease. *Frontiers in Psychiatry*,

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.

- Shankman, S. A., Mittal, V. A., & Walther, S. (2020). An Examination of Psychomotor Disturbance in Current and Remitted MDD: An RDoC Study. *Journal of psychiatry and brain science*, *5*, e200007.
- Sobin, C., & Sackeim, H. A. (1997). Psychomotor symptoms of depression. *The American journal of psychiatry*, *154*(1), 4–17.
- Spijker, J., & Claes, S. (2014). Stemmingsstoornissen in de DSM-5 [Mood disorders in the DSM-5]. *Tijdschrift voor psychiatrie*, *56*(3), 173–176.
- Stange, J. P., Zulueta, J., Langenecker, S. A., Ryan, K. A., Piscitello, A., Duffecy, J., McInnis, M. G., Nelson, P., Ajilore, O., & Leow, A. (2018). Let your fingers do the talking: Passive typing instability predicts future mood outcomes. *Bipolar disorders*, *20*(3), 285–288.
- Steiger, A., & Pawlowski, M. (2019). Depression and Sleep. *International journal of molecular sciences*, *20*(3), 607.
- Stein, D. J. (2008). Depression, anhedonia, and psychomotor symptoms: the role of dopaminergic neurocircuitry. *CNS spectrums*, *13* (7), 561-565.
- Sullivan, L. E., Fiellin, D. A., & O'Connor, P. G. (2005). The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *The American journal of medicine*, *118*(4), 330–341.
- 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.
- Talati, A., van Dijk, M. T., Pan, L., Hao, X., Wang, Z., Gameroff, M., ... & Weissman, M. M. (2022). Putamen structure and function in familial risk for depression: A multimodal imaging study. *Biological psychiatry*, *92* (12), 932-941.
- van Hees, V. T., Fang, Z., Langford, J., Assah, F., Mohammad, A., M da Silva, I. C., Trenell, M. I., White, T., Wareham, N. J., Brage, S., Hees, van V., & Silva, da I. (2014). Autocalibration of accelerometer data for free-living physical activity assessment using local gravity and temperature: an evaluation on four continents. *Journal of Applied Physiology*, *117*, 738–744.
- van Hees, V. T., Gorzelniak, L., Dean León, E. C., Eder, M., Pias, M., Taherian, S., Ekelund, U., Renström, F., Franks, P. W., Horsch, A., & Brage, S. (2013). Separating Movement and

Gravity Components in an Acceleration Signal and Implications for the Assessment of Human Daily Physical Activity. *PLoS ONE*, 8.

van Hees, V. T., Sabia, S., Jones, S. E., Wood, A. R., Anderson, K. N., Kivimäki, M., Frayling, T. M., Pack, A. I., Bucan, M., Trenell, M. I., Mazzotti, D. R., Gehrman, P. R., Singh-Manoux, B. A., & Weedon, M. N. (2018). Estimating sleep parameters using an accelerometer without sleep diary. *Scientific Reports*, 8.

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.

Wahlbeck, K., & Mäkinen, M. (2008). Prevention of depression and suicide: Consensus paper.

Walther S., Bernard J. A., Mittal V. A., Shankman S. A. (2019). The utility of an RDoC motor domain to understand psychomotor symptoms in depression. *Psychol. Med.* 49, 212–216.

Walther, S., Höfle, O., Federspiel, A., Horn, H., Hügli, S., Wiest, R., Strik, W., & Müller, T. J. (2012). Neural correlates of disbalanced motor control in major depression. *Journal of affective disorders*, 136(1-2), 124–133.

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. (2023). Pathways to depression: Dynamic associations between neural responses to appetitive cues in the environment, stress, and the development of illness. *Psychophysiology*, 60(1), e14193.

Weissman, M. M., Berry, O. O., Warner, V., Gameroff, M. J., Skipper, J., Talati, A., Pilowskij, D. J., & Wickramaratne, P. (2016). A 30-year study of 3 generations at high risk and low risk for depression. *JAMA Psychiatry*, 73, 970-977.

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

Wescott, D. L., Morash-Conway, J., Zwicker, A., Cumby, J., Uher, R., & Rusak, B. (2019). Sleep in Offspring of Parents With Mood Disorders. *Frontiers in psychiatry*, 10, 225.

- Whalen D. J., Gilbert K. E., Kelly D., Hajcak G., Kappenman E. S., Luby J. L., et al. (2020). Preschool-onset major depressive disorder is characterized by electrocortical deficits in processing pleasant emotional pictures. *Res. Child Adolesc. Psychopathol.* 48, 91–108.
- WHO (2023). World Health Organization. Disponibile in: Depression (who.int).
- 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. (2019). *International statistical classification of diseases and related health problems* (11th ed.).
- Wu, J. C., Gillin, J. C., Buchsbaum, M. S., Schachat, C., Darnall, L. A., Keator, D. B., Fallon, J. H., & Bunney, W. E. (2008). Sleep deprivation PET correlations of Hamilton symptom improvement ratings with changes in relative glucose metabolism in patients with depression. *Journal of affective disorders*, 107(1-3), 181–186.
- Wu, Z., Fang, X., Yu, L., Wang, D., Liu, R., Teng, X., Guo, C., Ren, J., & Zhang, C. (2022). Abnormal functional connectivity of the anterior cingulate cortex subregions mediates the association between anhedonia and sleep quality in major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 296, 400–407.
- Wüthrich, F., Nabb, C. B., Mittal, V. A., Shankman, S. A., & Walther, S. (2022). Actigraphically measured psychomotor slowing in depression: systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, 52(7), 1208–1221.
- Xu, D., Wang, Y. L., Wang, K. T., Wang, Y., Dong, X. R., Tang, J., & Cui, Y. L. (2021). A Scientometrics Analysis and Visualization of Depressive Disorder. *Current neuropharmacology*, 19(6), 766–786.
- Zajkowska, Z., Gullett, N., Walsh A., Zonca V., Pedersen G. A., Souza L., Kieling C., Fisher H. L., Kohrt B. A., Mondelli V. (2022) Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* ;136:105625.
- 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, F. F., Peng, W., Sweeney, J. A., Jia, Z. Y., & Gong, Q. Y. (2018). Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS neuroscience & therapeutics*, 24(11), 994–1003.

Zohar, D., Tzischinsky, O., Epstein, R., & Lavie, P. (2005). The effects of sleep loss on medical residents' emotional reactions to work events: a cognitive-energy model. *Sleep*, 28(1), 47–54.