

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di laurea Magistrale

**Ridotto potenziamento affettivo del riflesso di *startle* come fattore
di vulnerabilità nel rischio familiare di depressione**

**Reduced affective startle reflex potentiation
as index of vulnerability in familial risk for depression**

Relatrice

Prof.ssa Daniela Palomba

Correlatrice

Dr.ssa Carola Dell'Acqua

Laureanda: Alessandra Ruggerone

Matricola: 2050519

Anno accademico 2022/2023

*Alla Fontanella,
quest'anno ancora di più*

e a mia nonna

INDICE

RIASSUNTO.....	6
ABSTRACT	7

PARTE PRIMA

CAPITOLO 1. INQUADRAMENTO EPIDEMIOLOGICO E CLINICO-SINTOMATOLOGICO DELLA DEPRESSIONE..... 8

1.1 Epidemiologia.....	8
1.2 Caratteristiche cliniche-sintomatologiche	12
1.2.1 Sintomatologia affettiva e cognitiva.....	15
1.2.2 Sintomatologia somato-motoria e alterazioni nel livello di attivazione.....	21

CAPITOLO 2. DISPOSIZIONE AFFETTIVO-MOTIVAZIONALE E TENDENZA ALL’AZIONE NELLA DEPRESSIONE..... 25

2.1 I sistemi affettivo-motivazionali come guida all’azione	25
2.1.1 Circuiti neurali alla base della disposizione affettivo-motivazionale e motoria .	28
2.2 Modulazione emozionale e risposta alla ricompensa e alla minaccia	31
2.3 Modulazione affettiva dello <i>startle reflex</i> come misura specifica della disposizione affettivo-motivazionale nella depressione	37
2.3.1 L’actigrafia come misura accessoria della disposizione all’azione.....	42

CAPITOLO 3. RIDOTTA DISPOSIZIONE AFFETTIVO-MOTIVAZIONALE COME MECCANISMO DI VULNERABILITÀ ALLA DEPRESSIONE..... 44

3.1 La vulnerabilità alla depressione in particolare nel contesto della familiarità	44
3.2 Potenziali endofenotipi e indicatori psicofisiologici di una ridotta disposizione affettivo-motivazionale.....	47
3.3 Modulazione affettiva del riflesso di <i>startle</i> nel rischio di depressione	57

CAPITOLO 4. LA RICERCA	62
4.1 Introduzione e ipotesi sperimentali.....	62
4.2 Metodo.....	64
4.2.1 Partecipanti	64
4.2.2 Strumenti	66
4.2.3 Procedura sperimentale	70
4.2.4 Riduzione dei dati EMG del riflesso di <i>startle</i>	71
4.2.5 Disegno sperimentale e analisi statistiche	71
4.3 Risultati.....	73
4.3.1 Riflesso di <i>startle</i>	73
4.3.2 Misure soggettive	75
4.4 Discussione.....	77
 APPENDICE.....	 84
BIBLIOGRAFIA.....	88

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: Dato il significativo impatto della depressione, è fondamentale identificare indicatori precoci del disturbo. Un'attenuata risposta emozionale sia verso stimoli piacevoli che spiacevoli è stata evidenziata attraverso indici del sistema nervoso centrale e autonomo e proposta come possibile meccanismo di vulnerabilità. La modulazione del riflesso di *startle* in funzione del contesto emozionale è una misura psicofisiologica specifica della disposizione motivazionale-affettiva dell'individuo. In particolare, il potenziamento affettivo del riflesso verso stimoli spiacevoli è indicativo di un'adeguata attivazione del sistema motivazionale difensivo in contesti spiacevoli.

Scopo dello studio: L'obiettivo del presente studio era indagare la modulazione affettiva del riflesso di *startle* in giovani adulti senza sintomi depressivi, ma con una storia familiare di depressione, una condizione di alto rischio per lo sviluppo di depressione maggiore.

Materiali e metodi: il campione era costituito da 21 (14 F) giovani adulti con familiarità per la depressione (almeno un familiare di primo grado con depressione) e 33 (22 F) controlli senza familiarità. Entrambi i gruppi non presentavano sintomi depressivi in corso. I partecipanti hanno eseguito un compito di visione passiva di immagini a contenuto emozionale piacevole, neutro e spiacevole. Durante la visione delle immagini è stato misurato il riflesso di *startle* tramite la registrazione dell'attività elettromiografica del muscolo *orbicularis oculi* in risposta a stimoli uditivi (*startle probes*) presentati a 300, 1500 e 3500 ms dopo la comparsa dell'immagine.

Risultati e conclusioni: mentre i soggetti di controllo hanno dimostrato il tipico potenziamento del riflesso di *startle* durante l'elaborazione tardiva (1500, 3500 ms) delle immagini spiacevoli, rispetto a quelle neutre, gli individui con familiarità per depressione hanno rivelato un ridotto potenziamento dello *startle* durante la visione delle immagini spiacevoli, a confronto con le neutre. L'attenuazione del potenziamento affettivo dello *startle* in risposta alle immagini spiacevoli suggerisce una ipoattivazione del sistema motivazionale difensivo nelle persone a rischio di depressione. I due gruppi non si differenziavano nelle valutazioni soggettive di *arousal* e valenza delle immagini, suggerendo che il ridotto potenziamento affettivo del riflesso possa mettere in luce disfunzioni affettivo-motivazionali non rilevabili attraverso il resoconto soggettivo. Questi risultati hanno importanti implicazioni per l'identificazione precoce di alterazioni disposizionali in individui a rischio di depressione e per lo sviluppo di protocolli di prevenzione.

Parole chiave: Rischio di depressione; Familiarità per depressione; Reattività emozionale; Disposizione motivazionale-affettiva; Riflesso di *startle*

ABSTRACT

Study assumptions: Given the significant burden of depression, identifying early indicators of the disorder is a core priority. A blunted emotional reactivity to pleasant and unpleasant stimuli has been highlighted by central and autonomic indices of the nervous system and proposed as a possible mechanism of vulnerability. The modulation of the startle reflex as a function of emotional context is a specific psychophysiological measure of motivational-affective disposition. In particular, the affective potentiation of the reflex in unpleasant contexts is an index of an appropriate engagement of the defensive motivational system in unpleasant contexts.

Study aims: the aim of the present study was to examine the affective modulation of the startle reflex in young adults without depressive symptoms, but with a familiar history of depression, a high-risk condition for the development of Major Depressive Disorder (MDD).

Materials and methods: the sample included 21 (14 F) young adults with familiarity for depression (at least one first-degree family member with depression) and 32 (21 F) controls without a familial risk for MDD. Both groups had no ongoing depressive symptoms. Participants performed a passive viewing task with pleasant, neutral and unpleasant emotional content. During the passive viewing of images, the startle reflex was measured by recording the electromyographic activity of the orbicularis oculi muscle in response to auditory startle probes presented at 300, 1500, and 3500 ms following picture onset.

Results and conclusions: while controls displayed the typical pattern of startle reflex potentiation during the late processing (1500, 3500 ms) of unpleasant relative to neutral pictures, individuals with a familial risk for depression showed blunted startle potentiation during the viewing of unpleasant stimuli, as compared to neutral ones. Blunted affective modulation of the startle in response to unpleasant stimuli suggests an hypoactivation of the defensive motivational system in people at higher risk for depression. Startle potentiation to unpleasant images was not correlated with subjective measures and the two groups did not differ in subjective evaluations of arousal and image valence, suggesting that the reduced affective startle potentiation may highlight motivational-affective dysfunction undetectable through self-report measures. These findings have important implications for the early identification of dispositional alterations in individuals at risk for depression and for the development of prevention protocols.

Key words: Risk for depression; Familiarity for depression; Emotional Reactivity; Motivational-affective disposition; Startle reflex

CAPITOLO 1

INQUADRAMENTO EPIDEMIOLOGICO E CLINICO-SINTOMATOLOGICO DELLA DEPRESSIONE

1.1 Epidemiologia

I disturbi mentali emergono sempre di più come una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo e la loro prevalenza è in continua crescita. Nel 2019 il tasso di prevalenza corrispondeva al 13% della popolazione mondiale, ciò significa che 970 milioni di persone vivevano con un disturbo mentale, di cui 280 milioni con disturbi depressivi, circa il 3,8% della popolazione (WHO, 2023). La depressione, insieme ai disturbi d'ansia, è tra le patologie più diffuse ed invalidanti e merita quindi una particolare attenzione da parte dei professionisti della salute e, più in generale, delle risorse sanitarie, date le conseguenze non solo personali ma anche economiche e sociali. Le precedenti stime dell'OMS, che proiettavano i disturbi depressivi come seconda causa di disabilità entro il 2020, sono state confermate, mostrando la preoccupante tendenza che vede crescere progressivamente la prevalenza e l'impatto della depressione. La stima dell'impatto totale di un disturbo si basa sul calcolo dell'indice DALY (*Disability-Adjusted Life Years*), un indice aggregato di mortalità e morbidità ottenuto sommando gli anni di vita persi per morte prematura (YLL, *Years of Life Lost*) e gli anni di vita vissuti con malattia o disabilità (YLD, *Years Lived with Disability*). In tutto il mondo, nel 2019 i disturbi depressivi da soli sono la seconda causa di YLDs (WHO, 2020) (Figura 1.1).

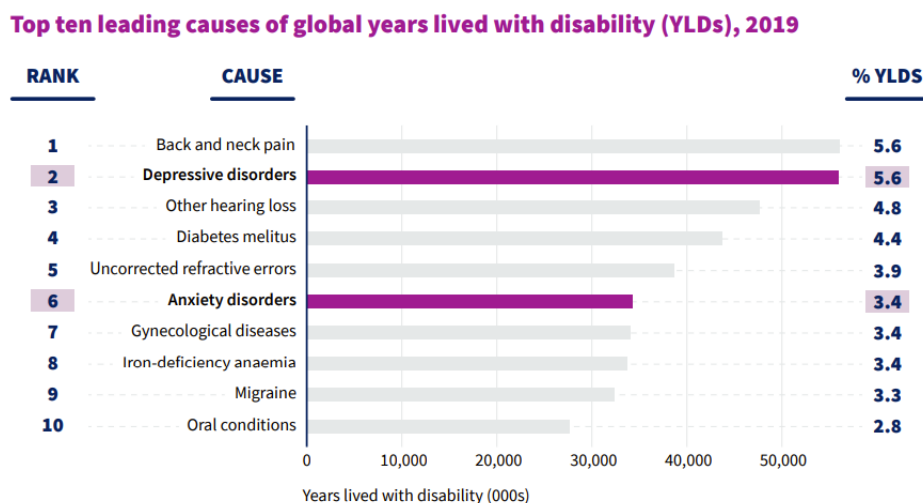


Figura 1.1. Sono riportate le 10 principali cause di disabilità (in anni) a livello globale (Tratto da: *World Health Organization*, 2022).

Dati altrettanto preoccupanti emergono da analisi che, confrontando i tassi di prevalenza di 12 disturbi mentali, collocano i disturbi depressivi come la principale causa globale di DALYs, (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022) (Figura 1.2).

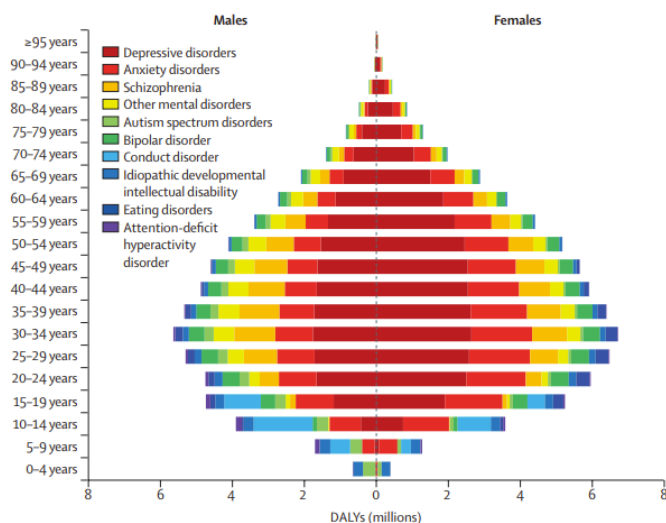


Figura 1.2. I dati riportano i disturbi depressivi come la principale causa di DALYs (somma degli anni di vita persi per morte prematura o per il disagio causato dalla malattia) all'interno dei disturbi mentali, con una prevalenza maggiore nelle femmine rispetto ai maschi e in età giovanile. Ad esempio, i disturbi depressivi nella fascia di età 25-29 anni causano circa 2.5 milioni di DALYs (Tratto da *GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022*).

Osservando il grafico (Figura 1.2) è interessante notare come la diffusione della depressione vari in relazione ad alcune caratteristiche sociodemografiche, tra cui età e sesso: generalmente nelle donne il rischio di depressione è maggiore rispetto agli uomini e la fascia di età maggiormente colpita è quella giovanile (WHO, 2020; Alvarado & Burrone, 2021). La prevalenza cresce significativamente durante la pubertà, con un'età media di insorgenza intorno ai 20 anni (ICD-11, 2022). Ad esempio, in Italia se vengono prese in considerazione tutte le età i disturbi depressivi rappresentano l'ottava causa di DALYs in entrambi i sessi, mentre focalizzandosi sulla fascia di età compresa tra i 20 e i 24 anni e tra i 25 e i 29 anni (Figura 1.3) ne sono la causa principale.

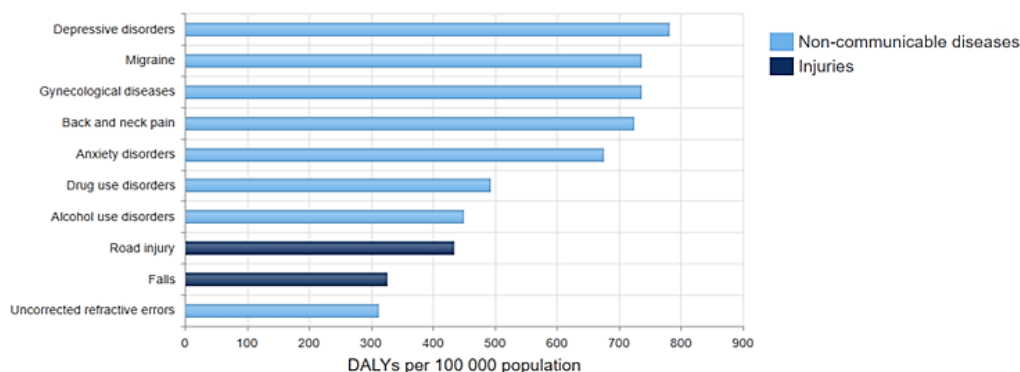


Figura 1.3. Dati rilevati sul territorio italiano nella fascia di età 25-29 anni nel 2019. Sono riportate le 10 principali cause di disabilità secondo l'indice DALY: in azzurro le malattie non trasmissibili (*non-communicable diseases*), mentre in blu le lesioni causate da agenti esterni (*injuries*) (Adattato da WHO, *Global Health Estimates, Leading cause of DALY*. Disponibile in: [Global health estimates: Leading causes of DALYs \(who.int\)](https://www.who.int/data/stories/global-health-estimates-leading-causes-of-daly)).

Risultati simili in riferimento alla prevalenza durante l'età giovanile sono stati registrati anche in altri Paesi, tra cui Stati Uniti e Giappone, in cui nella fascia 20-24 anni i disturbi depressivi costituiscono la seconda causa di DALY, Germania, Francia e Spagna, in cui ne sono la prima causa (WHO, 2020).

Altre variabili che sembrano essere strettamente associate alla depressione riguardano lo stato civile, il grado di istruzione e la situazione lavorativa. In particolare, dagli studi epidemiologici è emerso che gli individui separati o divorziati hanno tassi di prevalenza più alti (Kessler & Bromet, 2013; Alvarado & Burrone, 2021) e che fragili condizioni socioeconomiche, quali bassi livelli di istruzione, disoccupazione o situazioni lavorative precarie e stressanti, scarse possibilità economiche e mancanza di sostegno sociale aggravano l'incidenza e l'impatto dei sintomi depressivi (Molarius et al., 2009). Nell'interpretare questi dati, è importante considerare gli inevitabili limiti degli studi epidemiologici, tra cui il fatto che i risultati provengono soprattutto da studi condotti nei paesi occidentali. Infatti, i dati rilevati nei paesi a basso o medio reddito, seppur scarsi, suggeriscono associazioni meno coerenti tra depressione e le suddette variabili sociodemografiche (Bromet et al., 2011). Ad esempio, se alcuni studi evidenziano un rischio maggiore di depressione nei paesi a basso reddito (Alvarado & Burrone, 2021), altri mostrano la tendenza opposta, con le stime di prevalenza più alte osservate in alcuni dei paesi più benestanti, tanto che è stato suggerito che la depressione potrebbe riflettere una "malattia del benessere" (Bromet et al., 2011).

Un dato epidemiologico rilevante riguarda l'aumento significativo dei tassi di prevalenza registrato nel 2020, anche come risultato della pandemia da Covid-19: le analisi del *Global Burden of Disease* (GBD) del 2020 hanno evidenziato che in un solo anno c'è stato un incremento dei disturbi depressivi maggiori del 28%. La crescita del tasso di prevalenza, che è stata maggiore nei Paesi più colpiti dalla malattia, è stata associata sia all'aumento delle infezioni da SARS-CoV-2 che alla riduzione della mobilità umana, data da obblighi di quarantena, chiusura di scuole, aziende, trasporti pubblici e dalla significativa riduzione delle interazioni sociali (Covid-19 Mental Disorders Collaborator, 2021).

Oltre ai preoccupanti tassi di prevalenza, l'impatto significativo della depressione sulla vita del singolo e sul sistema sanitario pubblico è compreso anche alla luce della natura cronica e ricorrente che spesso caratterizza il disturbo. A questo proposito, dal punto di vista clinico è importante sottolineare che la compromissione del funzionamento può persistere anche dopo un marcato miglioramento dei sintomi depressivi, associandosi ad un aumentato rischio di recidiva e di forme ricorrenti (Hammer-Helmic et al., 2018). Il disturbo depressivo ricorrente si caratterizza per la presenza di almeno due episodi depressivi intervallati da periodi di remissione, cioè separati da un periodo di almeno qualche mese senza disturbi dell'umore (ICD-11, 2022). Sebbene l'insorgenza dell'episodio depressivo iniziale sia fortemente correlata con

i principali eventi stressanti della vita, la letteratura clinica suggerisce che la soglia di stress oltre alla quale si verificano gli episodi depressivi si abbassa progressivamente nel tempo, fino a quando gli episodi cominciano a manifestarsi autonomamente (Lebedeva et al., 2020), una teoria conosciuta come “*kindling hypothesis*” (Post, 1992). Sia i fattori di stress che gli stessi episodi depressivi possono lasciare tracce residue che aumentano la vulnerabilità ad un decorso cronico del disturbo, anche attraverso alterazioni neurobiologiche (Lebedeva et al., 2020), tra cui una diminuzione nell’espressione del fattore di crescita neurotrofico (BDNF) e un’eventuale atrofia dell’ippocampo (Okamoto et al., 2008). Tra i fattori di rischio che sembrano incidere su un andamento cronico della depressione ci sono un’età di insorgenza precoce, una maggiore severità del primo episodio depressivo, un elevato numero di episodi precedenti, la presenza di comorbidità e di una storia familiare di psicopatologia (Burcusa & Iacono, 2007). In particolare, come sarà approfondito nella presente discussione, il fatto che altri membri della famiglia siano affetti da disturbi psicologici aumenta il rischio sia in termini di vulnerabilità genetica che di influenze ambientali avverse (Burcusa & Iacono, 2007; Elsayed et al., 2019).

I disturbi depressivi, soprattutto se ricorrenti e di intensità moderata o severa, rappresentano una seria condizione di malattia, portando nei casi più gravi al suicidio: l’OMS riporta che il suicidio è la quarta causa di morte tra i giovani di 15-29 anni. Nel 2019 sono state stimate circa 700.000 persone morte per suicidio (WHO, 2020). Nonostante alla base dei casi di suicidio ci siano numerosi fattori socioculturali (crisi socioeconomiche, familiari, individuali), la depressione maggiore si configura come un considerevole fattore di rischio (McGirr et al., 2007). Ad aggravare il rischio di suicidio e il quadro dei disturbi depressivi ha un ruolo chiave l’alta comorbidità con altri disturbi psicopatologici, tra cui abuso di sostanze, soprattutto di alcol (Rao, 2006; Lori et al., 2008) e disturbi d’ansia (Brown et al., 2001; Pfeiffer et al., 2009). In particolare, i dati riportano una comorbidità del 50-60% tra disturbi d’ansia e disturbi depressivi, associata ad una maggiore gravità e persistenza dei sintomi e ad un più alto rischio di suicidio (Kaufman & Charney, 2000). Inoltre, la depressione è una delle comorbidità più comuni di molte patologie mediche croniche, presentandosi spesso in associazione a cancro, disturbi cardiovascolari, metabolici, infiammatori e neurologici, dolore cronico, rendendo ancora più gravoso l’impatto della malattia. I dati provenienti da una meta-analisi di Gold et al. (2020) stimano che il 12% dei pazienti ricoverati in ospedale e il 27% dei pazienti ambulatoriali abbia una comorbidità con depressione. Seppur nella consapevolezza dell’eterogeneità degli studi e dei metodi presi in considerazione nella meta-analisi citata, risulta evidente una forte prevalenza di comorbidità tra depressione e malattie fisiche. In particolare, sono stati osservati una prevalenza elevata e un rischio maggiore di depressione nei pazienti con malattie neurologiche (tra cui *stroke*, Parkinson e sclerosi multipla), diabete, cardiopatie e infezione HIV (WHO, 2020). L’OMS sottolinea l’importanza di considerare la relazione bidirezionale della

comorbidità, per cui se da una parte la presenza di una malattia somatica può causare il manifestarsi di sintomi e disturbi depressivi, dall'altra la depressione è un fattore di rischio per le patologie mediche, può favorirne l'insorgenza e prolungarne il mantenimento (Gold et al., 2020; WHO, 2020). In ogni caso, la comorbidità depressiva peggiora la prognosi di entrambe le condizioni. Ne deriva l'importanza di progettare e realizzare piani di trattamento e cura integrati che contemplino la complessa interazione di reciprocità tra sintomi psicologici e fisici.

1.2 Caratteristiche cliniche-sintomatologiche

Alla luce delle importanti conseguenze a cui può condurre il cronicizzarsi dei sintomi depressivi, tra cui una maggiore resistenza al trattamento e l'aumentato rischio di patologie fisiche, risulta degna di nota la novità introdotta nell'ultima revisione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali - DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), che riflette una nuova attenzione posta sulla distinzione tra episodi acuti ed episodi ricorrenti o disturbo ad andamento cronico. Infatti, quello che nel DSM-IV-TR veniva classificato come disturbo distimico rientra adesso nella nuova categoria di Disturbo Depressivo Persistente, che unisce anche il precedente disturbo depressivo maggiore cronico: se l'alterazione dell'umore permane per una durata di almeno 2 anni si fa diagnosi di Disturbo Depressivo Persistente. Invece, una diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore richiede che i sintomi siano presenti per almeno 2 settimane, ponendo quindi l'accento su episodi acuti piuttosto che cronici.

Come confermato sia dall'indice YLD (anni di vita vissuti con disabilità o malattia) che dai criteri diagnostici del DSM-5, la depressione si configura come una patologia estremamente invalidante con sintomi tali da causare disagio marcato e disadattamento nei propri ambienti di vita, disfunzioni persistenti o ripetute sul funzionamento personale, sociale, lavorativo e familiare (APA, 2013). Un episodio depressivo può essere caratterizzato come lieve, moderato o severo a seconda del numero e della gravità dei sintomi e, quindi, dell'impatto sul funzionamento individuale (ICD-11, 2022).

È noto che la depressione sia un disturbo multidimensionale che coinvolge un'ampia varietà di manifestazioni, con sintomi emozionali, cognitivi, somatici e psicomotori, in continua interazione dinamica tra di loro tanto da comportare un'ampia eterogeneità dei quadri clinici. Seguendo i criteri diagnostici del DSM-5, i sintomi centrali per la definizione del disturbo sono due: la presenza di umore depresso continuativo e la mancanza di interesse o piacere nello svolgimento di quasi tutte le attività. Almeno uno di questi sintomi deve essere presente per poter fare diagnosi di disturbo depressivo. In aggiunta, devono essere presenti altri 4 sintomi, o più, tra i seguenti: perdita o aumento di peso consistenti, insonnia o ipersonnia, agitazione o rallentamento psicomotorio, faticabilità e perdita di energia, sentimenti di autosvalutazione o

di colpa, ridotta capacità di pensare, concentrarsi o prendere decisioni, ricorrenti pensieri di morte, ideazione suicidaria o tentativi di suicidio (APA, 2013). All'interno di questa classificazione, come sintetizzato nella Tabella 1, è possibile distinguere due macro-aree: sintomatologia affettivo-cognitiva e sintomatologia psicosomatica.

SINTOMATOLOGIA DELLA DEPRESSIONE (DSM-5)	
AFFETTIVO-COGNITIVA	SOMATICA E PSICOMOTORIA
<ul style="list-style-type: none"> • Basso tono dell'umore • Perdita di interesse • Sentimenti di autosvalutazione e colpa • Ridotta capacità di concentrarsi e prendere decisioni • Ricorrenti pensieri di morte, ideazione suicidaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Perdita o aumento di peso • Insonnia o ipersonnia • Agitazione o rallentamento psicomotorio • Faticabilità e perdita di energia

Tabella 1. Principali sintomi della depressione secondo i criteri diagnostici del DSM-5 divisi per area.

Questa differenziazione viene ripercorsa in molti strumenti di screening, tra cui il *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II; Beck, Steer & Brown, 1996; versione italiana di Ghisi et al., 2006), un questionario *self-report* valido e affidabile ampiamente utilizzato per valutare la gravità dei sintomi depressivi nelle ultime due settimane, ricalcando i criteri diagnostici per la depressione maggiore. Gli item del BDI-II, infatti, permettono di indagare sia gli aspetti affettivi e cognitivi che i sintomi somatici e psicomotori.

Tuttavia, l'approccio utilizzato dal DSM-5 e dai tradizionali sistemi nosografici è categoriale, cioè basa la valutazione diagnostica sul numero e sul tipo di sintomi riportati e osservati nei pazienti, attraverso criteri concisi ed espliciti. Nonostante la profonda utilità dei criteri di classificazione diagnostica per clinici e ricercatori, limitarsi ad un approccio categoriale può limitare l'inquadramento della sintomatologia depressiva, ridurre la comprensione della patogenesi del disturbo e impedire l'identificazione di indicatori precoci di vulnerabilità soprattutto in relazione a disturbi con elevata comorbidità (es. disturbi d'ansia). Il crescente sviluppo delle neuroscienze, della genetica e delle scienze comportamentali ha dato un notevole impulso all'integrazione di componenti eziopatogenetiche neurobiologiche, psicofisiologiche, comportamentali, ambientali ed esperienziali, sottolineando l'eterogeneità e complessità dei disturbi depressivi. Su questa linea, nel 2009 il National Institute of Mental Health (NIMH) ha implementato il progetto *Research Domain Criteria* (RDoC) con l'obiettivo di sviluppare, a fini di ricerca, nuovi modi per comprendere i disturbi mentali sulla base di dimensioni del comportamento osservabile e misure neurobiologiche (Cuthbert, 2014). L'RDoC non vuole sostituire i classici sistemi diagnostici ma si propone come nuovo approccio

di ricerca volto a promuovere una maggiore precisione e accuratezza nella prevenzione, diagnosi e intervento sui disturbi mentali, con l'obiettivo di contribuire alle future revisioni delle nosologie psichiatriche attraverso l'integrazione di conoscenze genetiche, neurali e comportamentali (Cuthbert & Insel, 2013; Insel et al., 2010; Laborde-Lahoz et al., 2015). Il progetto RDoC, in continua evoluzione sulla spinta delle progressive scoperte scientifiche, adotta una prospettiva multidimensionale per comprendere come vengono modulati i principali domini del funzionamento neurocomportamentale, dalla salute mentale alla malattia. Il framework comprende attualmente sei *domini di funzionamento*: Sistema di Arousal/Regolazione, Sistema di Valenza Positiva, Sistema di Valenza Negativa, Sistema dei Processi Sociali, Sistema Cognitivo, Sistema Sensorimotorio. Tali domini riflettono l'attuale conoscenza sui sistemi emotivi, motivazionali, cognitivi, motori e sociali e all'interno di ognuno di essi vi sono elementi comportamentali, processi e meccanismi di risposta che costituiscono i "costrutti". Nella matrice RDoC proposta i domini/costrutti sono indagabili attraverso molteplici *unità di analisi* (geni, molecole, cellule, circuiti neurali, indici fisiologici, comportamentali e misure *self-report*). Sia gli aspetti comportamentali che biologici del funzionamento si sviluppano lungo l'intero *arco della vita* e interagiscono con i *fattori ambientali*, i quali si configurano come importanti fattori di protezione o di rischio (Figura 1.4).

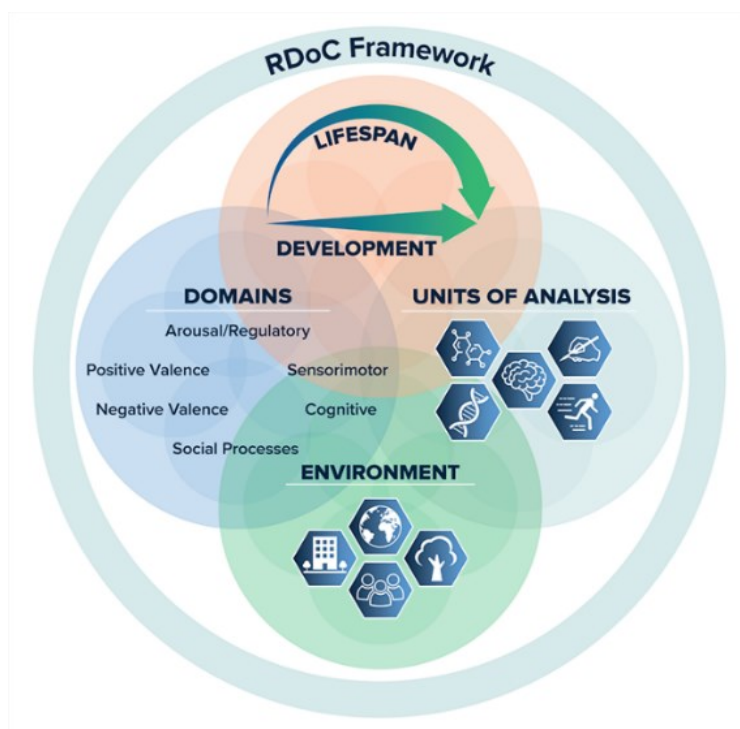


Figura 1.4. Descrizione grafica del framework RDoC. Sono riportati i sei domini funzionali dell'RDoC e le diverse unità di analisi indagabili (es. dati comportamentali, fisiologici e self-report). Si pone l'accento sull'importanza di considerare l'intero arco della vita e la stretta relazione con gli aspetti ambientali, tra cui ambiente fisico, fattori culturali e sociali. Disponibile in: www.nimh.nih.gov.

Essendo la depressione un disturbo dell'umore, la ricerca si è concentrata soprattutto sull'elaborazione e la reattività emotiva agli stimoli ambientali (Dillon et al., 2014; Woody & Gibb, 2015) e, quindi, sulla sintomatologia affettiva. Tuttavia, come risulterà chiaro nel corso della discussione, tutti i domini RDoC sono coinvolti e strettamente interrelati. Ad esempio, la recente introduzione del dominio motorio indica una sempre crescente sensibilità verso i sintomi psicomotori (Bewernick et al., 2017; Walther et al., 2018) e, quindi, verso la complessità che la ricerca scientifica non può trascurare. Una teoria unificata della depressione propone che numerosi fattori eziologici genetici e ambientali interagiscono provocando uno o più meccanismi patofisiologici che, influenzandosi reciprocamente, causano l'espressione fenotipica sintomatica in uno o più domini RDoC (Dean & Keshavan, 2017).

In sintesi, la sintomatologia affettivo-cognitiva e la sintomatologia somatica e psicomotoria richiedono lo stesso livello di attenzione e approfondimento, attraverso una maggiore contestualizzazione e focalizzazione sui processi e meccanismi sottostanti.

1.2.1 Sintomatologia affettiva e cognitiva

I sintomi cardine nella diagnosi dei disturbi depressivi sono la presenza di umore depresso e anedonia, cioè la mancanza di piacere, interesse, motivazione e coinvolgimento nella maggior parte delle attività, comprese quelle che prima erano fonte di appagamento e soddisfazione. Nella maggior parte dei casi le persone riportano sentimenti di profonda tristezza, scoraggiamento, perdita di speranza e di essere poco o per niente interessate ad attività solitamente stimolanti, come hobbies, lavoro e relazioni sociali, oltre ad una riduzione del desiderio sessuale (APA, 2013; ICD-11, 2022; Kennedy, 2008).

La presenza di anedonia può essere talmente marcata da facilitare i comportamenti di ritiro sociale e perdita di iniziativa che spesso si osservano nei pazienti, riducendo la motivazione ad impegnarsi ed intraprendere nuove attività o, nei casi più gravi, gli abituali compiti della vita quotidiana. La prevalenza dell'anedonia è superiore alla prevalenza della depressione, provoca un senso di disimpegno dall'ambiente circostante e aumenta il rischio di suicidio (Gutkovich, 2014). È definita come una marcata riduzione del piacere e una ridotta sensibilità del sistema motivazionale di approccio in attività prima gratificanti (APA, 2013) e, in contrasto con le prime opinioni che la consideravano come un costrutto unitario, rappresenta un sintomo clinico complesso e multidimensionale che si manifesta come conseguenza di una iporeattività alla ricompensa e alle emozioni positive, come sarà approfondito nei prossimi paragrafi. L'alterazione dei processi di ricompensa implica il coinvolgimento del Sistema RDoC di Valenza Positiva, che offre un aiuto promettente alla comprensione dei meccanismi sottostanti all'anedonia. Le ricerche più recenti hanno osservato che la presenza di anedonia nei

pazienti con depressione si riferisce soprattutto ad un'attenuazione del piacere anticipatorio, piuttosto che il momento di consumo della ricompensa (Dillon et al., 2014). L'anedonia anticipatoria si riferisce ad una riduzione del piacere in previsione delle attività imminenti, ad una ridotta capacità di immaginare lo stimolo con conseguente riduzione della motivazione e dei comportamenti diretti all'obiettivo (Mao & Yuan, 2021). Quindi, è possibile distinguere una fase anticipatoria, maggiormente legata a processi motivazionali e a comportamenti diretti all'obiettivo, e una fase di consumo, che include la percezione di piacere e gradimento più strettamente intesa: i processi di anticipazione (motivazione) e quelli di consumo (gradimento) possono essere dissociati, tanto che, sebbene i pazienti con depressione e i partecipanti di controllo non differiscono nella percezione di gradimento al momento della ricompensa, differenze nei livelli di anedonia anticipatoria predicono la motivazione ad esercitare sforzo per ottenere una ricompensa (Sherdell, Waugh & Gotlib, 2012; Nusslock & Alloy, 2017; Bowyer et al., 2022). La correlazione negativa tra l'anedonia anticipatoria e il dispendio di energie per raggiungere la ricompensa suggerisce che l'incapacità di anticipare il piacere riduce la motivazione, diminuendo la probabilità che i pazienti con depressione impegnino risorse ed energie per raggiungere risultati desiderabili (Dillon et al., 2014).

Molto spesso, inoltre, la sintomatologia depressiva comprende sentimenti di inadeguatezza, senso di colpa e inutilità che gettano la persona in disfunzionali atteggiamenti di rammarico e rimprovero, ad esempio per non aver adempiuto alle proprie responsabilità professionali o interpersonali, in maniera eccessiva o ingiustificata. Il rimuginio o ruminazione, cioè una modalità di pensiero che implica la ripetitiva e passiva focalizzazione su sé stessi, sul proprio umore e sulle possibili cause e conseguenze dei sentimenti di tristezza, malinconia e umore depresso, aumenta il rischio di forme persistenti e severe di depressione (Lo, Ho & Hollon, 2010; Nolen-Hoeksema, 1991). Inoltre, in accordo con le principali teorie cognitive, spesso i pazienti manifestano un bisogno spontaneo di reperire e attribuire le cause di insuccessi ed eventi negativi a sé stessi, rafforzando pensieri improntati al pessimismo e all'autosvalutazione (Beck, 1967; Weiner et al., 1971). In linea con l'ipotesi della triade cognitiva di Beck (1967), la depressione è caratterizzata da pensieri automatici negativi verso sé stesso, il mondo circostante e il futuro, che si possono tradurre in un intenso e permeante sentimento di disperazione. La disperazione verso il futuro è una caratteristica essenziale della sintomatologia depressiva (ICD-11, 2022) e rappresenta un importante fattore di rischio per ideazione suicidaria e suicidio, con un forte valore predittivo (Ribeiro et al., 2018), sia in campioni di pazienti ospedalizzati (Beck et al., 1985) che ambulatoriali (Beck et al., 2006). Questi aspetti possono essere analizzati all'interno del Sistema RDoC di Valenza Negativa e dimostrano una stretta interazione con il Sistema Cognitivo.

I processi cognitivi sembrano contribuire alla disregolazione emotiva osservata nei pazienti con depressione (Dean & Keshavan, 2017). Infatti, un pattern ampiamente condiviso di alterata attività cerebrale riguarda le porzioni dorsolaterali (dlPFC) e ventromediali (vmPFC) della corteccia prefrontale, associate rispettivamente a funzioni cognitive/esecutive e a funzioni emotive/affettive (Figura 1.5). Uno squilibrio nell'attività di queste aree potrebbe contribuire alla sintomatologia depressiva, attraverso un'iporeattività della dlPFC e un'ipereattività della vmPFC. Questo pattern di attivazione si riflette in deficit del funzionamento cognitivo ed esecutivo (memoria di lavoro, azione diretta ad un obiettivo, ragionamento astratto, controllo attenzionale) e in strategie disfunzionali di regolazione delle emozioni (Koenigs & Grafman, 2009).

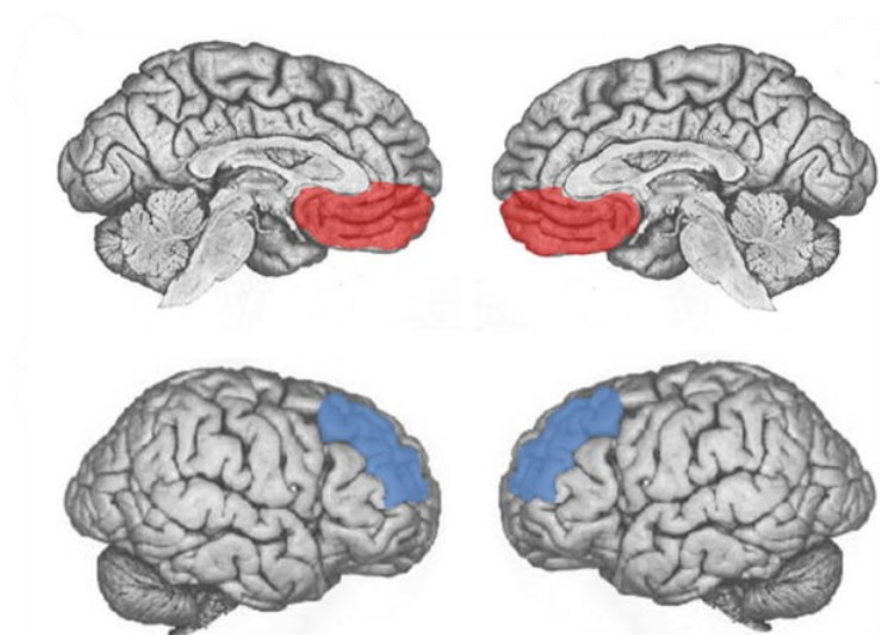


Figura 1.5. Sono rappresentate le porzioni dorsolaterali (in rosso) e ventromediali (in blu) della corteccia prefrontale di entrambi gli emisferi, associate rispettivamente a funzioni cognitive/esecutive e a funzioni emotive/affettive (Adattato da Koenigs & Grafman, 2009).

Una recente meta-analisi riporta che quasi il 40% delle persone che ha ricevuto una diagnosi di depressione ha sperimentato difficoltà cognitive in almeno un dominio (Mokhtari et al., 2023). I deficit cognitivi, ascrivibili al Sistema Cognitivo dell'RDoC, riguardano soprattutto il controllo cognitivo e le funzioni esecutive (Dean & Keshavan, 2017; Dotson et al., 2020), l'attenzione, la memoria e i processi di elaborazione delle informazioni (Siegle et al., 2002; Pan et al., 2019; Williams & Oakesford, 1992), oltre a difficoltà di concentrazione e capacità di prendere decisioni. I sintomi cognitivi sono associati a notevoli disabilità e ad un limitato recupero funzionale, persistendo anche in fase di remissione: circa il 20% dei pazienti in remissione riferisce almeno una lieve difficoltà nella concentrazione e nei processi decisionali (Trivedi & Greer, 2014). Gli studi hanno mostrato un maggior numero di conflitti decisionali durante compiti di *decision making*, accompagnati da emozioni negative e stress più intenso (Levin et al., 2007; Di Schiena et al., 2013). Quindi, la differenza osservata nei processi

decisionali non è solo quantitativa ma anche qualitativa: mentre nei partecipanti di controllo l'indecisione sembra essere specificamente legata al compito, nei pazienti sembra invece essere caratterizzata da una marcata auto-focalizzazione, coinvolgendo processi strettamente legati alla sintomatologia depressiva (basso senso di autoefficacia, ridotta capacità di concentrazione, ruminazione e attenzione rivolta alle proprie risorse personali) (Levin et al., 2007). La presenza di una modalità di pensiero auto-focalizzata (ruminazione) nei pazienti con depressione è supportata da una maggiore attività del *Default Mode Network* (DMN), un insieme di aree cerebrali interconnesse associato a pensieri e vagheggiamenti mentali interni, che è più attivo durante le condizioni di riposo e meno attivo quando si è impegnati nell'elaborazione di stimoli esterni, riflettendo l'autoriflessione (Marchetti et al., 2012; Price & Drevets, 2012). Una maggiore attività di questo *network* cerebrale, insieme ad una diminuita attività delle aree cerebrali legate all'elaborazione sensoriale, alle funzioni motorie e all'attribuzione della salienza (Conio et al., 2020), potrebbe contribuire a spiegare non solo le disregolazioni cognitive-emotive osservate nella depressione, ma anche le alterate disposizioni all'azione, cui la ruminazione sottrae risorse ed energia. La ruminazione, come prima definita, è stata associata alla sintomatologia depressiva anche in termini di una maggiore affettività negativa in seguito ad eventi spiacevoli. Inoltre, l'affettività negativa sembra essere maggiore nelle persone con alti livelli di ruminazione rispetto a quelle con bassi livelli anche in assenza di un definito evento negativo riportato, dimostrando che le conseguenze negative di uno stile di pensiero ruminativo si estendono in molte circostanze e non solo in funzione di un evento stressante (Moberly & Watkins, 2008; Figura 1.6).

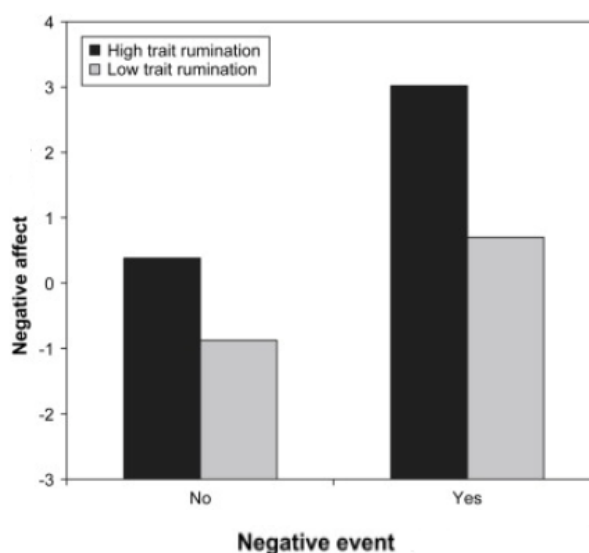


Figura 1.6. Le persone con alti livelli di tratto di ruminazione (in nero) mostrano una maggiore affettività negativa rispetto ai partecipanti con bassi livelli di tratto di ruminazione (in grigio) sia quando riportavano un evento negativo concomitante che in assenza di un evento stressante. I punteggi di ruminazione sono stati ottenuti dalle risposte soggettive al *Response Styles Questionnaire* (RSQ) mentre il punteggio di affettività negativa è stato ricavato da scale soggettive di tristezza, ansia e irritabilità (Adattato da Moberly, N. J., & Watkins, 2008).

Inoltre, in condizioni di incertezza ed ambiguità, i pazienti con sintomi depressivi mostrano una maggiore ampiezza della *Post-Imperative Negative Variation* (PINV), una componente ERP negativa che compare dopo la *Contingent Negative Variation* (CNV), cioè un'onda negativa lenta che si produce nel periodo di attesa tra uno *stimolo di avvertimento* (S1) e uno *stimolo imperativo* (S2). Mentre la CNV, che è associata all'aspettativa di un evento e alla preparazione motoria, si conclude con lo stimolo imperativo, la PINV compare dopo la presentazione di S2 come deflessione negativa ed è associata a dubbio, incertezza e inerzia nell'elaborazione dello stimolo (Giedke & Bolz, 1980; Palomba & Stegagno, 2004; Figura 1.7).

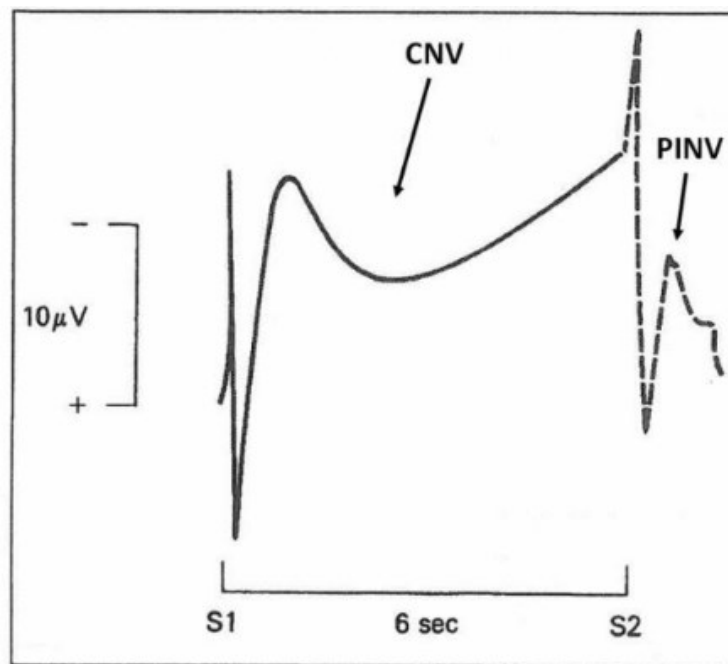


Figura 1.7. Rappresentazione grafica di CNV e PINV registrate in Cz. La CNV compare tra uno stimolo di avvertimento (S1) e uno stimolo imperativo (S2), separati da un intervallo di 6 secondi, mentre la PINV si presenta come nuova deflessione negativa in seguito a S2 (Adattato da Birbaumer et al., 1991).

Una maggiore ampiezza della PINV nei pazienti con depressione indica difficoltà di elaborazione o alterazione dei processi disposizionali. Infatti, nella maggior parte dei casi vengono percepite come avverse e fonte di minaccia, impegnando i pazienti in una prolungata elaborazione dello stimolo. Coerentemente, i pazienti con depressione tendono a focalizzare l'attenzione e a memorizzare più facilmente le informazioni con valenza negativa, attraverso un prolungamento del processo di elaborazione, anche quando lo stimolo emozionale non è più presente. Un'ipotesi interessante propone che il *bias* associato alla depressione non riguardi il momento iniziale di orientamento verso le informazioni negative ma, piuttosto, la difficoltà a disimpegnarsi da queste una volta che sono nel focus attentivo (Joorman et al., 2007). Infatti, in risposta a stimoli negativi i pazienti con depressione, a differenza dei partecipanti di controllo, mostrano un'attività sostenuta nelle aree cerebrali responsabili della codifica delle caratteristiche emozionali, tra cui l'amigdala (Figura 1.8).

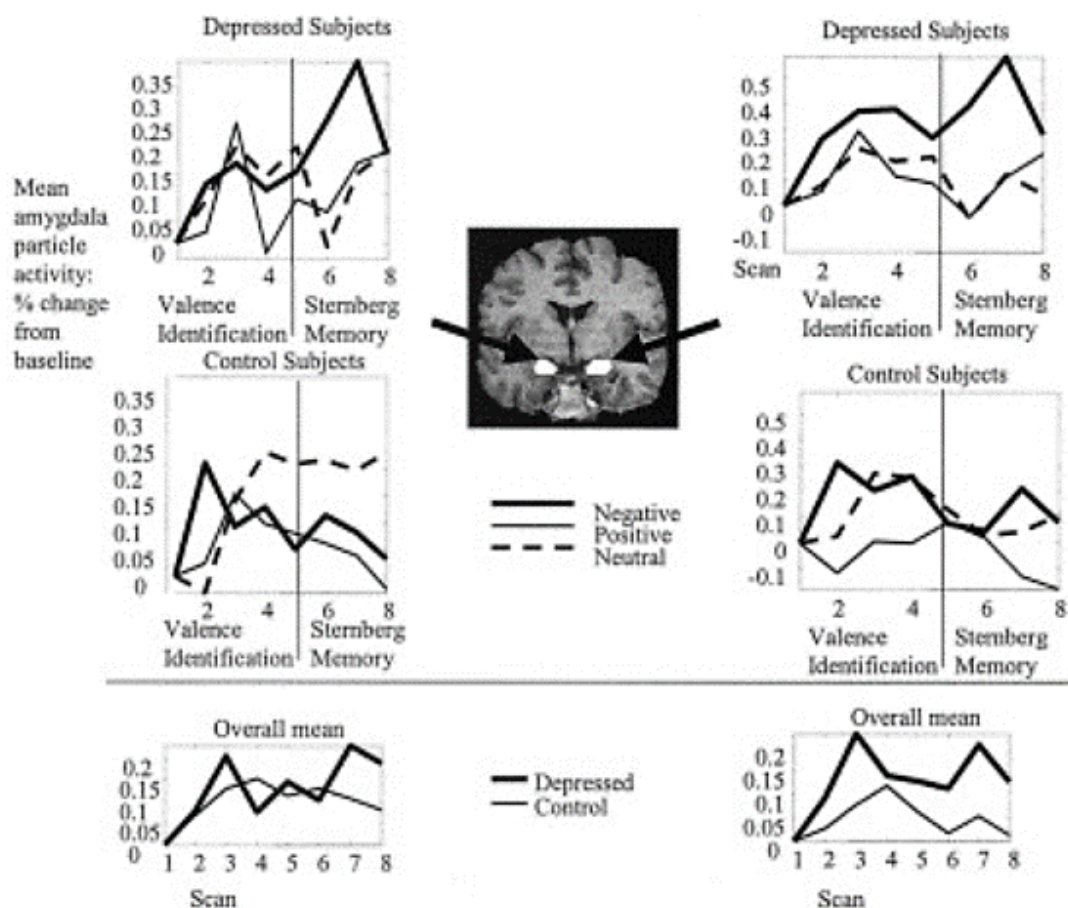


Figura 1.8. I dati riportati mostrano che i partecipanti con depressione, rispetto ai controlli, mostrano un'attività sostenuta dell'amigdala bilateralmente in risposta a stimoli negativi durante un compito di elaborazione emotiva (*valence identification*). La risposta sostenuta dell'amigdala nei partecipanti con depressione si è prolungata anche durante un compito di elaborazione non emotiva (*Sternberg Memory*) progettato per attivare aree cerebrali con un ruolo nell'inibizione dell'amigdala. L'asse *x* indica la scansione fMRI (in secondi), mentre l'asse *y* rappresenta la media di attivazione dell'amigdala come percentuale di variazione dalla *baseline* (Tratto da Siegle et al., 2002).

Questi risultati suggeriscono che l'esperienza di uno stimolo emozionale in un paziente con depressione potrebbe persistere e andare al di là dello stimolo stesso, interferendo con lo svolgimento di altre attività successive. Il dato è ancora più rilevante se si considera che l'elaborazione prolungata correla positivamente con la ruminazione riportata dai partecipanti (Siegle et al., 2002). Infine, la presenza di alterazioni della memoria nei pazienti con depressione, che si esprime attraverso un *bias* nella codifica e nel recupero di informazioni negative e un ridotto *bias* per la memoria di stimoli positivi (Beck & Haigh, 2014; Everaert et al, 2022), conferma l'importanza di considerare la stretta relazione tra processi cognitivi e affettivi, come sottolineato anche dalla prospettiva RDoC.

1.2.2 Sintomatologia somato-motoria e alterazioni nel livello di attivazione

Come anticipato, una crescente attenzione è rivolta ai sintomi somatici e psicomotori, che rappresentano una componente non trascurabile della sintomatologia depressiva. La presenza di manifestazioni somatiche e fisiche nella sintomatologia depressiva predice una maggiore gravità e durata del disturbo, una prognosi meno favorevole e una maggiore disabilità, quindi, una peggiore qualità della vita. Inoltre, si è rilevato un aumentato rischio di recidiva precoce, suicidio o mortalità dovuta ad altre cause naturali (Lépine & Briley, 2004; Kapfhammer, 2006). L'impatto della depressione e le conseguenze somatiche associate si estendono oltre il semplice peggioramento della qualità della vita, aumentando il rischio di mortalità complessiva, lo sviluppo di patologie cardiovascolari, ictus, diabete, ipertensione e obesità. Nella maggior parte dei casi, i sintomi somatomotori e neurovegetativi che si osservano nella depressione coinvolgono l'appetito, il sonno, l'attività motoria e una generale sensazione di affaticamento (APA, 2013). La sintomatologia somatica può manifestarsi con pattern opposti, dimostrando l'ampia eterogeneità dei disturbi depressivi: riduzione o aumento dell'appetito con conseguente possibile calo o aumento del peso corporeo, insonnia o ipersonnia, agitazione o rallentamento psicomotorio (APA, 2013; Baxter, 2016). I sintomi somatomotori e neurovegetativi sono strettamente legati ai processi affettivi. Ad esempio, per quanto riguarda l'alterazione dei comportamenti alimentari, cibi ricchi di zuccheri, grassi e carboidrati sembrano ridurre l'impatto psicologico e fisiologico dello stress e, attivando le vie neurali della ricompensa legate alla dopamina, possono indurre comportamenti simili alla dipendenza (Mills et al., 2018). Le caratteristiche dello stile di vita moderno, i modelli dietetici e l'aumento dello stress potrebbero contribuire a spiegare alcune delle alterazioni osservate (Hidaka, 2012; Molarius et al., 2009).

Inoltre, all'interno dei sintomi clinici, le persone con depressione spesso lamentano dolore generalizzato non specifico, dolori articolari, dolore al collo e alla schiena, emicrania (Breslau et al., 2000; Lépine & Briley, 2004; Kapfhammer, 2006). La depressione maggiore è la malattia mentale più comune associata al dolore cronico (Holmes, Christelin & Arnold, 2013), tanto che alla base di entrambe le condizioni potrebbero esserci meccanismi neurali condivisi. In particolare, i neurotrasmettitori serotonina e noradrenalina hanno un ruolo chiave sia nella fisiopatologia della depressione che nel dolore cronico: attraverso proiezioni ascendenti dal tronco encefalico alle aree cerebrali superiori contribuiscono alla manifestazione clinica di sintomi emotivi (es. umore depresso e anedonia) e neurovegetativi (disturbi del sonno, perdita o aumento del peso, mancanza di appetito), mentre alterazioni nelle vie discendenti che proiettano dal tronco encefalico al midollo spinale potrebbero spiegare perché i pazienti con depressione lamentano cefalea, dolori addominali e muscolo-scheletrici, stanchezza, affaticamento e perdita di energia (Pharm & Pharm, 2012; Holmes, Christelin & Arnold, 2013).

Una conferma a questa ipotesi deriva dall'efficacia dei farmaci antidepressivi serotoninergici e noradrenergici sia nel trattamento dei sintomi depressivi che del dolore cronico (Pharm & Pharm, 2012).

Un contributo significativo alla comprensione di queste caratteristiche cliniche deriva dal Sistema RDoC di Arousal/Regolazione, costituito dai costrutti di *arousal* (livello di attivazione), ritmi circadiani e ritmi sonno veglia. Quindi, alterazioni nel livello di attivazione e di vigilanza potrebbero essere alla base dei sintomi somatici e neurovegetativi osservati nella depressione (Gunzler et al., 2020).

Infatti, la maggior parte dei pazienti con depressione soffre di alterazioni nel sonno: circa l'80% soffre di insonnia e il 15-35% di ipersonnia (Steiger & Pawlowski, 2019). Frequentemente i pazienti lamentano una compromissione della continuità del sonno, con difficoltà ad addormentarsi, frequenti risvegli notturni e risvegli precoci la mattina. Inoltre, gli studi EEG hanno mostrato una significativa alterazione nella proporzione tra sonno REM e sonno a onde lente (SWS). In particolare, i pazienti con depressione sembrano essere caratterizzati da una ridotta latenza e maggior durata del primo periodo REM, una maggiore densità del sonno REM e una minore densità del sonno a onde lente, con una riduzione del terzo e del quarto stadio (Palagini et al., 2013; Steiger & Pawlowski, 2019; Thase, 2006). La Figura 1.9 mostra le alterazioni del sonno REM in termini di latenza e densità.

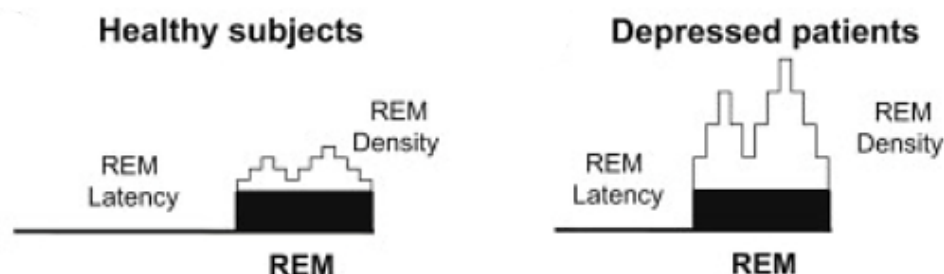


Figura 1.9. Rappresentazione schematica delle alterazioni nella densità e nella latenza del sonno REM in pazienti con depressione (a destra), rispetto al gruppo di controllo (a sinistra). I pazienti con depressione mostrano una ridotta latenza (area nera) e una maggiore densità del sonno REM (area bianca) (Adattato da Palagini et al., 2013).

L'alterazione dei ritmi circadiani rappresenta un sintomo centrale della depressione ma sembra esistere una relazione causale tra sonno e depressione, tanto che gli studi sperimentali hanno mostrato che la deprivazione di sonno, totale o parziale, ha effetti benefici sul tono dell'umore. Questo intervento consiste nel frazionare il sonno (soprattutto REM) in modo da riallineare la proporzione tra sonno SWS e REM. L'ipotesi alla base è che l'anticipo della fase REM (Figura 1.9) potrebbe produrre una sfasatura di tutto il ritmo circadiano, con un impatto significativo sulla qualità della vita (Palomba & Stegagno, 2004). Anche in associazione ai ritmi di sonno alterati, i pazienti con depressione spesso riportano affaticamento diurno, con lamentele di esaurimento, stanchezza ed incapacità di svolgere attività fisiche e mentali

(Kennedy, 2008). L'ICD-11 sottolinea che affaticamento o stanchezza marcata possono verificarsi anche in seguito ad uno sforzo minimo e sono considerati aspetti fondamentali della sintomatologia depressiva. Alla base di queste conseguenze somatiche potrebbero esserci disregolazioni metaboliche, immuno-infiammatorie, autonome e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (Penninx et al., 2013).

Infine, i disturbi psicomotori sono caratteristiche centrali negli attuali sistemi di classificazione nosografica (APA, 2013) e stanno richiamando sempre di più l'attenzione di clinici e ricercatori. Sono presenti nel 60-70% dei casi di depressione acuta e sono stati correlati ad una maggiore gravità e prognosi negativa (Walther et al., 2018). Vengono classificati in agitazione psicomotoria, cioè un aumento dell'attività motoria senza un preciso scopo e, più spesso, in ritardo psicomotorio, quindi un rallentamento o una riduzione dei movimenti fisici (APA, 2013; Shankman, Mittal & Walther, 2020). Il rallentamento coinvolge (Bennabi et al., 2013; Bewernick et al., 2017):

- il comportamento motorio fine e grossolano (andatura, postura, movimento degli arti);
- il linguaggio (riduzione della prosodia, lunghe pause e tono di voce basso);
- le espressioni facciali (ridotta elettromiografia facciale, soprattutto nelle espressioni di felicità)

Ad esempio, la Figura 1.10 mostra che le persone con sintomi depressivi gravi sembrano essere caratterizzate da meno espressioni facciali (soprattutto nelle espressioni prosociali) e da ridotti movimenti della testa (verticali e orizzontali), sia in termini di ampiezza che di velocità.

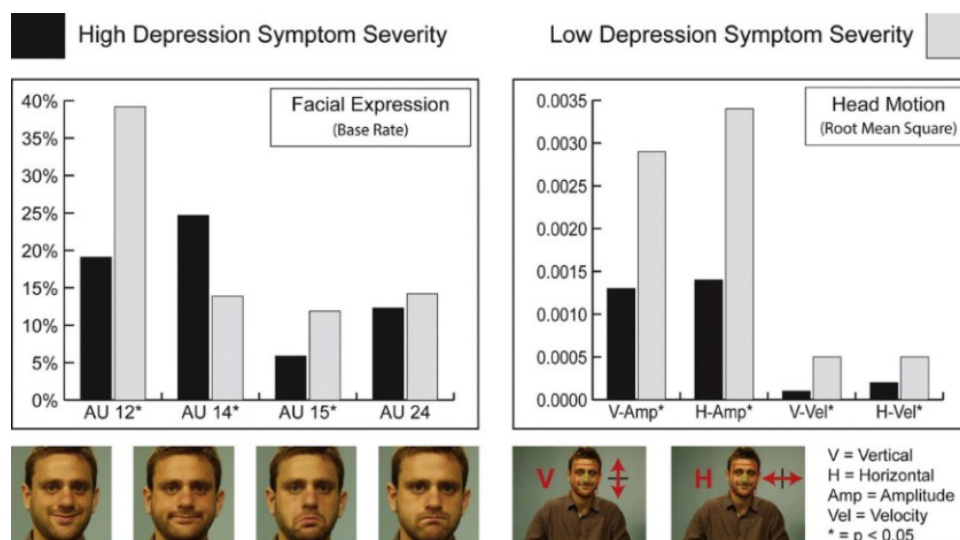


Figura 1.10. Sono state analizzate le espressioni facciali (AU12, AU14, AU15, AU24), a sinistra, e il movimento della testa (ampiezza e velocità dei movimenti verticali e orizzontali), a destra, di pazienti con gravi sintomi depressivi, a confronto con pazienti con bassi sintomi depressivi, registrati durante i colloqui clinici. I risultati, in termini di frequenza di base sul totale dei fotogrammi acquisiti, hanno mostrato nei pazienti con gravi sintomi depressivi una riduzione delle espressioni facciali associate alla felicità (AU12) e alla tristezza (AU15); un aumento delle espressioni facciali associate al disprezzo (AU14), mentre non è stata riscontrata una differenza significativa per le espressioni facciali di rabbia (AU24). Inoltre, è stata dimostrata una ridotta ampiezza e velocità dei movimenti della testa, calcolate utilizzando il quadrato medio della radice (Tratto da Girard et al., 2014).

Nonostante il crescente interesse verso i sintomi psicomotori, confermato dalla recente introduzione del Sistema Sensorimotorio alla matrice RDoC, solo un relativo limitato numero di studi ha cercato di comprendere i meccanismi sottostanti. La maggior parte delle ricerche si è concentrata su misure *self-report*. Solo più recentemente, grazie alla diffusione di tecnologia mobile come l'actigrafia, si stanno affermando studi che permettono una valutazione più ecologica e su larga scala del comportamento motorio (Bewernick et al., 2017; Shankman, Mittal & Walther, 2020; Walther et al., 2018). L'actigrafia consiste in un braccialetto contenente un sensore che permette di rilevare l'accelerazione dei movimenti in un determinato periodo. Nonostante siano necessari ulteriori studi per verificare l'esatto meccanismo alla base del ritardo psicomotorio, nelle sue diverse articolazioni, i risultati ottenuti utilizzando l'actigrafia supportano la presenza di una ridotta attività motoria nei pazienti con depressione. Come mostrato nella Figura 1.11, il livello di attività motoria è ridotto nei pazienti con depressione rispetto ai controlli e sembra aumentare durante la fase di trattamento e nei pazienti che hanno raggiunto la remissione (Shankman, Mittal & Walther, 2020; Walther et al., 2018).

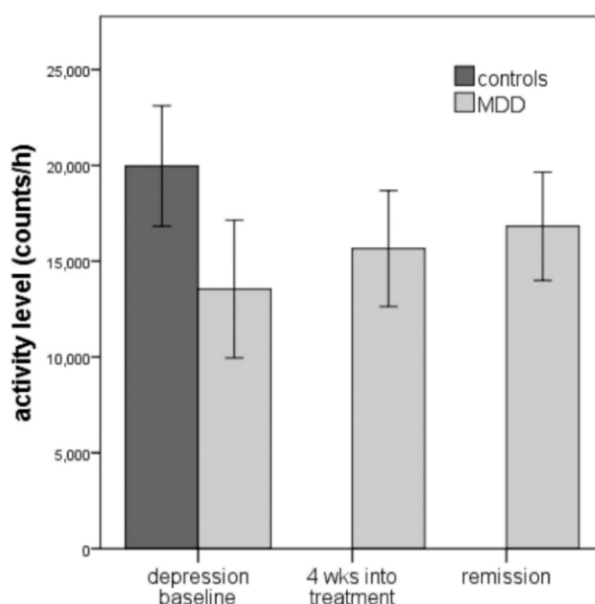


Figura 1.11. Il grafico mostra il livello di attività motoria misurato per sette giorni attraverso l'actigrafia in individui con depressione acuta a confronto con il gruppo di controllo. Sono riportati anche i livelli di attività motoria durante il trattamento (dopo quattro settimane) e nei pazienti che hanno raggiunto la remissione (*Tratto da Shankman, Mittal & Walther, 2020*).

Questi dati suggeriscono l'importanza di considerare il livello di attività motoria nel decorso della depressione, anche alla luce della stretta relazione con i processi motivazionali. Infatti, il comportamento motorio viene continuamente perfezionato e adattato attraverso informazioni sensoriali e informazioni derivanti da processi di rinforzo/ricompensa (NIMH, 2023). A questo proposito, la ricerca più attuale pone l'accento sui meccanismi di approccio e di evitamento, intesi come orientamento e tendenza ad agire verso stimoli salienti, sottostanti all'attività motoria (Bewernick et al., 2017; NIMH, 2023).

CAPITOLO 2

DISPOSIZIONE AFFETTIVO-MOTIVAZIONALE E TENDENZA ALL'AZIONE NELLA DEPRESSIONE

2.1 I sistemi affettivo-motivazionali come guida all'azione

Nei paragrafi precedenti sono state presentate le principali caratteristiche cliniche e sintomatologiche della depressione. Sono stati discussi i sintomi cardine per fare diagnosi di depressione maggiore: presenza di umore depresso e anedonia, quindi una prevalenza di affettività negativa e una ridotta affettività positiva che si associa ad apatia o inerzia motivazionale.

In particolare, gli studi più recenti individuano un deficit dell'affettività positiva come meccanismo centrale della depressione (Keren et al., 2018; Messerotti Benvenuti et al., 2020), sostituendo il primato che, nelle prime teorie sulla depressione, era tenuto dall'ipotesi di un'eccessiva emozionalità negativa. In particolare, è emerso che la presenza di anedonia predice una ridotta motivazione ad impegnare risorse ed energie per raggiungere ricompense e risultati desiderabili (Dillon et al., 2014), sottolineando un deficit della componente motivazionale piuttosto che consumatoria (Nusslock & Alley, 2017; Kujawa & Burkhouse, 2017; Kujawa et al., 2020; Bowyer et al., 2022). Questa prospettiva ha contribuito a spostare il focus dall'alterazione del tono dell'umore ai meccanismi emozionali e motivazionali sottostanti, assumendo il principio e costrutto di emozione come tendenza all'azione che spinge l'organismo verso specifici obiettivi adattivi (Blakemore & Vuilleumier, 2017; Frijda, 2009). La stretta connessione tra emozioni e azioni è già implicita nell'etimologia della parola "emozione", dal latino *ex-movere*, *portare fuori*, sottolineando un'intrinseca tendenza e disposizione all'azione. In questa prospettiva, l'emozione è intesa come reattività agli stimoli ambientali o interni, declinabile in tre sistemi di risposta che forniscono informazioni complementari e non sovrapponibili (Lang, 1978; 1984; Lang, Bradley & Cuthbert, 1998):

- *Sistema soggettivo ed esperienziale*, cioè il vissuto personale di ogni individuo in interazione con uno stimolo emotivamente rilevante. Solitamente si esprime in resoconti verbali;
- *Sistema comportamentale*, che comprende le reazioni del sistema motorio in risposta ad uno stimolo saliente, ad esempio cambiamenti nelle espressioni facciali, nella postura e comportamenti di lotta, fuga, avvicinamento o allontanamento;
- *Sistema fisiologico*, che comprende le risposte somatiche e viscerali regolate dall'attivazione del sistema nervoso autonomo, endocrino e immunitario.

La concettualizzazione delle emozioni come disposizioni all'azione che si declina attraverso diversi livelli (sistemi) di risposta contribuisce a sostenere la complessità della sintomatologia depressiva alla luce delle alterazioni che possono essere osservate/rilevate in ogni sistema, sottolineando l'importanza di considerare sia la sintomatologia affettivo-cognitiva, in gran parte attribuibile al sistema soggettivo, che la sintomatologia somatica e psicomotoria, che implica alterazioni nei sistemi fisiologico e comportamentale. Inoltre, viene enfatizzata la funzione dell'emozione come preparazione e guida all'azione. In particolare, le risposte emozionali e comportamentali dell'essere umano sono guidate dai sistemi motivazionali appetitivo e difensivo: il sistema motivazionale appetitivo è alla base di comportamenti di ricerca, approccio, interesse, desiderio, mentre quello difensivo media le risposte comportamentali di evitamento, ritiro e fuga in situazioni di imprevedibilità o minaccia (Bradley et al, 2001; Lang & Bradley, 2010). I due sistemi motivazionali corrisponderebbero a due pattern di attivazione emisferica: mentre i comportamenti di evitamento sono mediati dalle aree frontali dell'emisfero destro, i comportamenti di approccio attivano principalmente le aree frontali sinistre (Davidson, 1992). In accordo con queste osservazioni, le misure dell'EEG frontale indicano che una ridotta attività frontale sinistra è associata ad una diminuzione della motivazione legata all'approccio e ad un'attenuata elaborazione della ricompensa (Nusslock & Alloy, 2017; Palomba & Stegagno, 2004). In uno studio di Cantisani et al., 2015, l'asimmetria frontale nella banda alfa (FAA, *Frontal Alpha Assymetry*), associata ad una ridotta motivazione all'approccio, ha mostrato una correlazione significativa con il livello medio di attività motoria (AL, *Activity Levels*) in pazienti con depressione maggiore. Nello studio sono stati replicati i risultati già conosciuti in letteratura di un'attività alfa frontale lateralizzata a sinistra (minore attivazione) e di una ridotta attività motoria in pazienti con MDD. In aggiunta, la valutazione oggettiva dell'attività motoria attraverso l'utilizzo dell'actigrafia ha permesso di individuare una correlazione significativa tra FAA e AL (Figura 2.1) e, quindi, tra ridotta motivazione all'approccio e rallentamento psicomotorio.

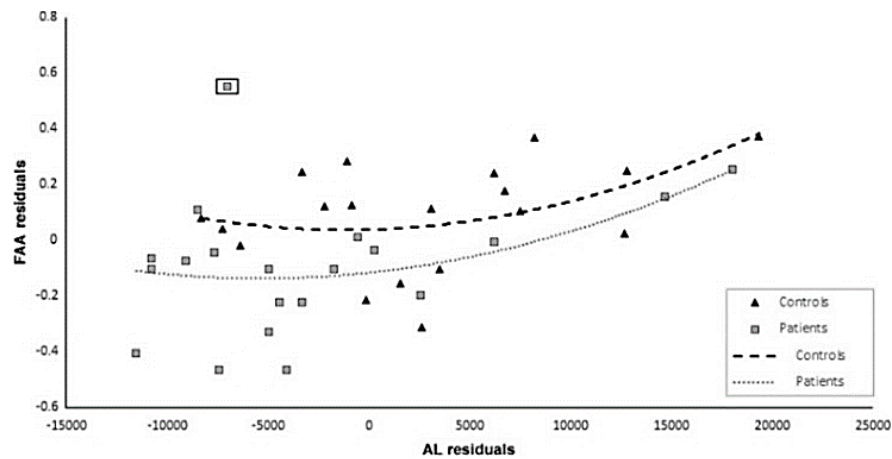


Figura 2.1. Il grafico a dispersione mostra una correlazione significativa tra FAA e AL nel gruppo dei pazienti con depressione maggiore. Lo stesso pattern, seppur non raggiunga la significatività statistica, si osserva anche nel gruppo di controllo, suggerendo quindi una relazione positiva tra le due variabili. I pazienti con depressione maggiore, caratterizzati da alterazioni più pronunciate in entrambi i parametri, mostrano una maggiore correlazione tra questi. Il rettangolo indica un *outlier* che è stato escluso dalle analisi (Tratto da Cantisani et al., 2015).

Questi risultati sono in linea con la concettualizzazione dei fattori motivazionali (es. interesse, piacere e disposizione affettiva verso stimoli piacevoli) come contributo fondamentale all'avvio e alla progressione dell'attività motoria, dei movimenti e del comportamento osservabile: una riduzione dei fattori motivazionali sembra essere associata ad un ritardo delle funzioni psicomotorie (Lemke et al., 1999).

L'emozione viene concettualizzata come una disposizione a rispondere e reagire agli stimoli presenti nell'ambiente, in relazione alle diverse fasi che dall'identificazione di uno stimolo emotigeno portano alla risposta comportamentale. In presenza di uno stimolo emotivo rilevante (es. minaccia), innanzitutto lo stimolo viene identificato e valutato in modo da selezionare una risposta appropriata tra varie alternative (es. attacco o fuga), che viene organizzata e programmata nelle aree cerebrali motorie portando infine all'avvio e all'esecuzione della risposta programmata (Figura 2.2). La selezione dell'azione dipenderebbe in modo critico dall'*output* dei processi di valutazione.

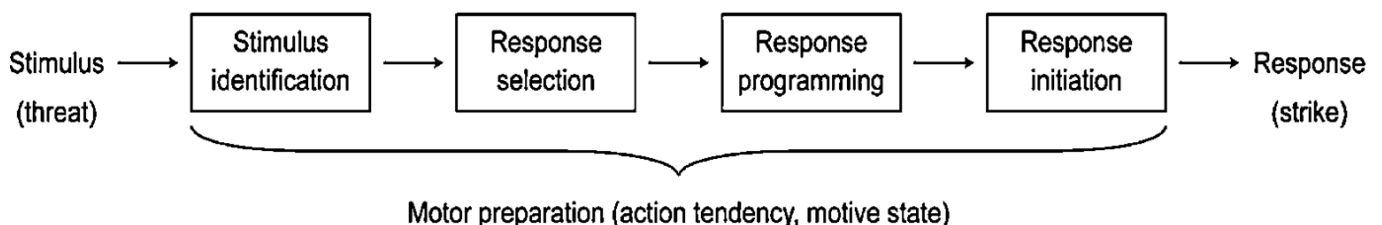


Figura 2.2. Sono riportate le diverse fasi di elaborazione che dalla presenza di uno stimolo (*threat*) portano ad una risposta comportamentale (*strike*), modulata dallo stato emotivo-motivazionale: *identificazione dello stimolo – selezione della risposta – programmazione della risposta – avvio della risposta*. Nello schema emerge come la preparazione motoria inizia già durante la fase di identificazione dello stimolo, sottolineando che l'elaborazione dello stimolo ha un ruolo chiave nel guidare comportamenti diretti all'obiettivo. (Adattato da Blakemore & Vuilleumier, 2017).

2.1.1 Circuiti neurali alla base della disposizione affettivo-motivazionale e motoria

Il concetto di emozione come tendenza all'azione è supportato dall'identificazione di circuiti neurali integrati alla base della disposizione affettiva-motivazionale e motoria. Quindi, plausibilmente, i sintomi depressivi di ridotta motivazione, affaticamento e rallentamento psicomotorio potrebbero essere spiegati da un meccanismo neurobiologico comune. In particolare, sembrano essere implicate alterazioni dopaminergiche nei circuiti cortico-striatali dopaminergici correlati alla ricompensa e al controllo motorio (Conio et al., 2020; Brydon et al., 2008; Capuron et al., 2012; Felger & Miller, 2012; Felger et al., 2016; Felger & Treadway, 2017; Stein, 2008). In particolare, i neuroni dopaminergici nigrostriatali che proiettano allo striato dorsale sono principalmente coinvolti nel controllo motorio, mentre le proiezioni dopaminergiche dall'area tegmentale ventrale (VTA) verso lo striato ventrale sono implicate nell'elaborazione della ricompensa. Alterazioni nei processi di sintesi, rilascio e ricaptazione della dopamina (Felger & Miller, 2012) hanno conseguenze sulla connettività cortico-striatale. In particolare, gli effetti sembrano riguardare una diminuzione della connettività tra striato ventrale e vmPFC, correlata ai sintomi di anedonia, e una ridotta connettività tra striato dorsale, vmPFC e area premotoria supplementare (pre-SMA), che invece correla con le misure di rallentamento psicomotorio (Felger & Treadway, 2017; Felger et al., 2016). Queste alterazioni contribuiscono alle disfunzioni motivazionali e motorie, che si manifestano nei sintomi di anedonia e rallentamento psicomotorio (Figura 2.3). Dato il ruolo critico dei gangli della base (striato dorsale e ventrale, globo pallido, substantia nigra, nucleo subtalamico) nel controllo motorio, i circuiti descritti possono rappresentare un meccanismo comune attraverso cui i comportamenti motivati sono guidati dai segnali di previsione della ricompensa (Pizzigalli et al., 2009).

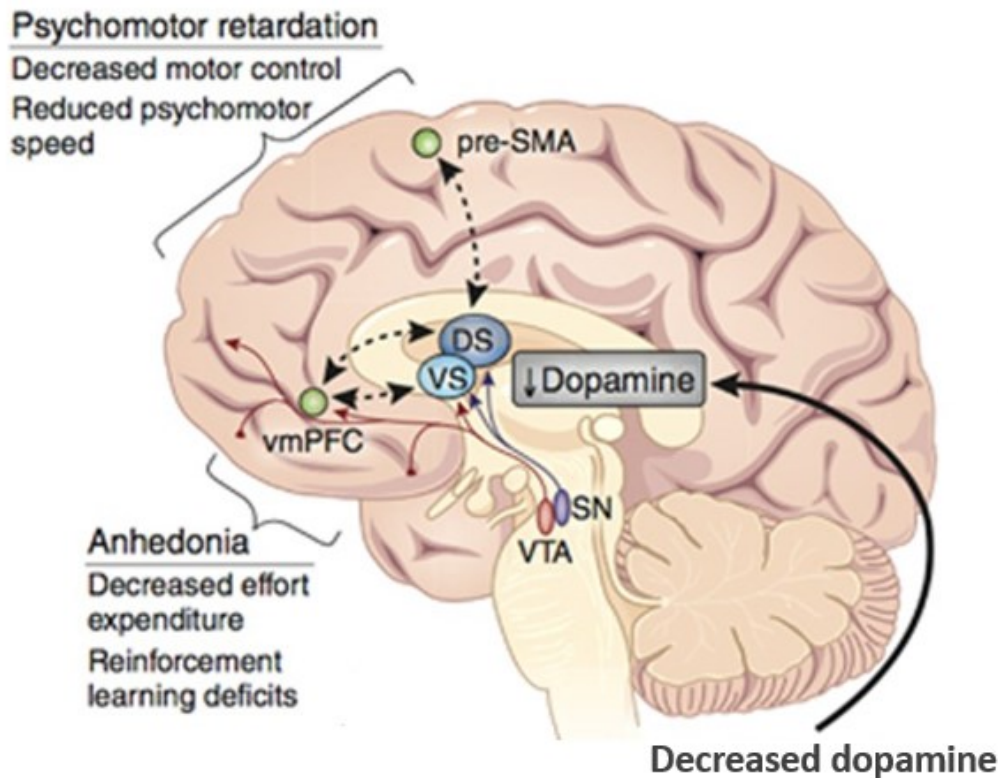


Figura 2.3. La diminuzione di dopamina in pazienti con MDD si associa ad una ridotta connettività funzionale nei circuiti cortico-striatali coinvolti nella ricompensa e nel controllo motorio, alla base dell'anedonia e del rallentamento psicomotorio quali caratteristiche centrali della sintomatologia depressiva. (*DS*= striato dorsale; *SMA*= area motoria supplementare; *SN*= substantia nigra; *vmPFC*= corteccia prefrontale ventromediale; *VS*= striato ventrale; *VTA*=area tegmentale ventrale) (Adattato da Felger & Treadway, 2017).

Inoltre, studi complementari hanno mostrato che lesioni neurologiche nei circuiti dopaminergici della ricompensa possono manifestarsi in anedonia e sintomi psicomotori (Bhatia & Marsden, 1994; Miller et al., 2006; Stein, 2008). L'anedonia anticipatoria correla con disfunzioni all'interno delle regioni dei gangli della base (Zhang et al., 2016). All'interno dei gangli della base, il globus pallidus sembra essere implicato sia nel movimento che nella sensibilità alla ricompensa. Ad esempio, un uomo di 34 anni con lesioni bilaterali al globus pallidus in seguito ad un ictus ha sviluppato un grave episodio depressivo, mostrando sia una diminuzione del piacere nelle situazioni sociali che sintomi motori come tremore, rigidità e bradicinesia (Miller et al., 2006).

Anche lo striato dorsale, costituito da nucleo caudato e putamen, emerge sempre di più come struttura centrale nella sintomatologia depressiva e, specificamente, nell'apprendimento di associazioni tra stimoli, azioni e ricompense, anche grazie alle importanti connessioni con aree della corteccia prefrontale, sia ventrali che dorsali, coinvolte nel perseguimento e nel godimento di esperienze positive (Mao & Yuan, 2021; Morgan et al., 2019). All'interno dello striato dorsale, nucleo caudato e putamen hanno ruoli potenzialmente diversi: mentre le connessioni anatomiche del nucleo caudato sono dominanti nelle aree sensoriali associative

frontali, il putamen ha connessioni soprattutto con la corteccia premotoria e la corteccia motoria primaria (Balleine, Delgado & Hikosaka, 2007; Haruno & Kawato, 2006; Mao & Yuan, 2021). Si ritiene che lo striato dorsale sia coinvolto nel processo decisionale, compresa la selezione e l'inizio dell'azione (Morgan et al., 2019).

In particolare, all'interno dello striato dorsale, il putamen rappresenta una regione cruciale sia in relazione all'attività motoria che alla valenza affettiva (Talati et al., 2022). Il putamen fa parte dei circuiti cortico-basali-talamici implicati sia nell'eccitazione e inibizione dei movimenti (Mittal, Bernard & Northoff, 2017; Walther et al., 2018; Figura 2.4) che nell'apprendimento della ricompensa e nei processi motivazionali (Talati et al., 2022).

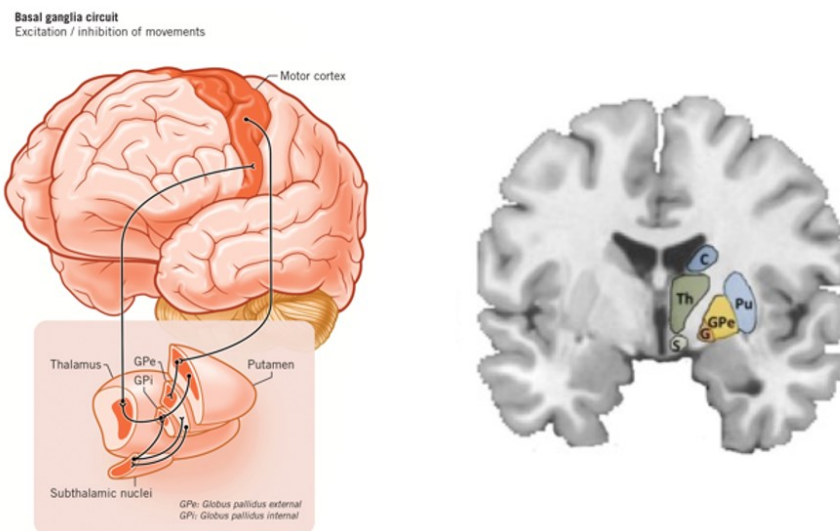


Figura 2.4. La figura mostra il circuito cortico-basale dei gangli (a sinistra): il circuito controlla l'eccitazione e l'inibizione dei movimenti attraverso proiezioni dalla corteccia motoria primaria (M1) attraverso il caudato, il putamen, il globus pallidus e il nucleo subtalamico ai nuclei motori del talamo e di nuovo a M1. A destra è rappresentato il circuito dei gangli della base. C=Caudato; Pu=Putamen; GPe=Globo pallido esterno; G=Globo pallido interno (GPi); S=Nucleo Subtalamico (STN); Th=Talamo. (Adattato da Mittal, Bernard & Northoff, 2017; van Harten et al., 2017).

Sia differenze strutturali (riduzione del volume) che funzionali (attivazione in risposta a stimoli) in questi circuiti sono state associate all'anedonia e ad una risposta ridotta a *feedback* positivi nei pazienti con depressione (Mao & Yuan, 2021; Mittal, Bernard & Northoff, 2017; Talati et al., 2022). Inoltre, come sarà discusso nel capitolo successivo, le stesse osservazioni possono essere estese anche al rischio di depressione in individui con familiarità per il disturbo.

In sintesi, la letteratura è coerente nell'individuare i circuiti cortico-fronto-striatali come base neurale di supporto ad azioni e comportamenti motivati, evidenziando le emozioni come disposizione affettiva-motivazionale e tendenza all'azione: alterazioni strutturali e funzionali in queste regioni contribuiscono a comprendere aspetti chiave della sintomatologia depressiva e pongono l'accento sulla centralità della componente motivazionale.

2.2 Modulazione emozionale e risposta alla ricompensa e alla minaccia

Alla luce della centralità della componente motivazionale, un'alterata attivazione dei sistemi motivazionali di approccio e di evitamento, sostenuta da alterazioni nei circuiti neurali sottostanti, potrebbe rappresentare il meccanismo alla base di sintomi centrali della depressione, quali anedonia, affettività negativa, inerzia comportamentale, presenza di stanchezza, affaticamento e rallentamento psicomotorio.

In particolare, gli stati motivazionali guidano il comportamento motivato attraverso la valenza (positiva o negativa) e l'*arousal*, cioè il livello di attivazione (cerebrale, somatico e vegetativo): la valenza rappresenta il tono affettivo in termini di piacevolezza o spiacevolezza, mentre l'*arousal* riflette l'intensità della risposta comportamentale. Su questa base, la letteratura che ha cercato di identificare i processi implicati nella sintomatologia depressiva ha indagato i modelli di reattività emozionale in risposta a stimoli piacevoli e spiacevoli sulla base delle caratteristiche cliniche osservate. In particolare, l'anedonia e la forte tendenza delle persone con depressione a mostrare una bassa affettività positiva sono alla base dell'ipotesi dell'*iporeattività alle emozioni positive*. La forte prevalenza di affettività negativa e umore depresso, invece, è in linea con l'*ipotesi dell'iperreattività alle emozioni negative*. Queste due teorie, riferendosi alla risposta emozionale verso stimoli piacevoli in un caso e spiacevoli nell'altro, possono coesistere. Una terza prospettiva, nota come *Emotional Context Insensitivity hypothesis* (ECI), propone che la depressione sia caratterizzata da una ridotta risposta emozionale verso tutti i contesti emotivi, sia piacevoli che spiacevoli (Bylsma, Morris & Rottenberg, 2008).

Ipotesi dell'iporeattività alle emozioni positive. Gli studi presenti in letteratura hanno dimostrato che le persone con depressione maggiore riferiscono un ridotto *arousal* e una valenza meno piacevole in risposta a stimoli positivi rispetto ai partecipanti di controllo (Dunn et al., 2004). Le prove di una ridotta emozionalità positiva auto-riferita hanno portato ad ipotizzare una ipoattivazione del sistema motivazionale appetitivo come meccanismo centrale della sintomatologia depressiva. In accordo con queste osservazioni, un contributo fondamentale deriva dai potenziali evento-relati (ERP). In particolare, nei pazienti con depressione si è osservata una significativa riduzione della *Reward Positivity* (RewP), cioè un indice di sensibilità alla ricompensa in risposta ad eventi gratificanti, come guadagni monetari, approvazione sociale o *feedback* positivi; compare a circa 250-350 ms dopo la ricompensa ed è localizzata a livello frontocentrale (Mulligan, Flynn & Hajcak, 2019; Weinberg, 2023; Figura 2.5).

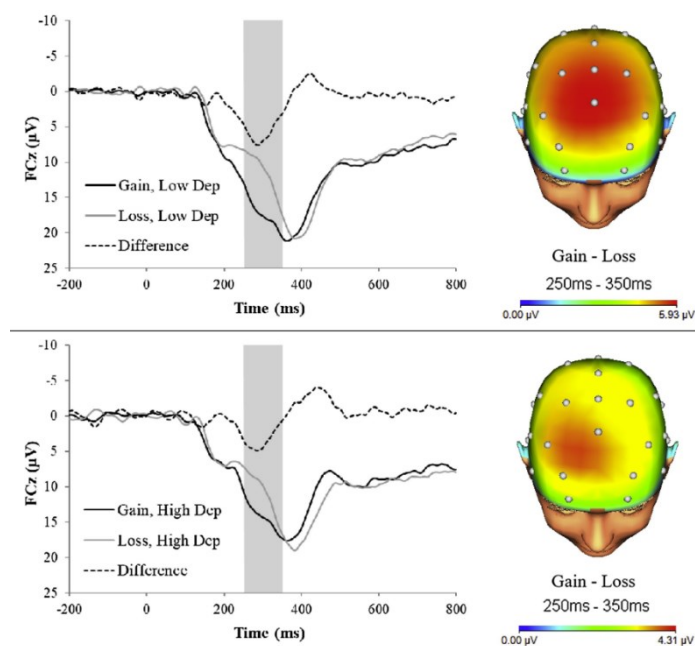


Figura 2.5. A sinistra: registrazione in FCz della RewP in risposta a feedback di guadagno (linea continua nera) o perdita (linea grigia continua) monetaria in donne in gravidanza con bassi livelli (in alto) o alti livelli (in basso) di depressione. Le partecipanti con elevati sintomi depressivi hanno mostrato una ridotta RewP, cioè una ridotta differenza di ampiezza tra le condizioni di guadagno e perdita (linea tratteggiata). A destra: mappe topografiche della differenza di risposta neurale tra le condizioni guadagno-perdita (Tratto da Mulligan, Flynn & Hajcak, 2019).

Inoltre, la ridotta ampiezza della RewP correla con la sensibilità alla ricompensa auto-riferita e con l'apprendimento della ricompensa (Bowyer et al., 2022; Proudfit et al. 2015). Infatti, mentre nei soggetti di controllo fornire *feedback* positivi e gratificanti durante l'esecuzione di un compito migliora le loro prestazioni, non si è osservato alcun effetto negli individui con depressione (Ravizza & Delgado, 2014). Inoltre, a sostegno dell'ipotesi dell'iporeattività alle emozioni positive, nelle persone con depressione è stata osservata un'asimmetria elettroencefalografica, con una ridotta attività EEG frontale sinistra rispetto all'emisfero destro, come discusso in precedenza (Cantisani et al., 2015; Nusslock & Alloy, 2017; Palomba & Stegagno, 2004).

Le prove di una ridotta reattività alla ricompensa sono state estese alla ricompensa sociale, mostrando che nelle persone con disforia la reattività cardiovascolare (pressione sanguigna distolica e sistolica, frequenza cardiaca) in risposta a ricompense sociali era ridotta rispetto al gruppo di controllo e assomigliava alla reattività dei partecipanti di controllo in condizioni di non ricompensa. Quindi, nei pazienti con sintomatologia depressiva la presenza di una ricompensa sociale, costituita dall'opportunità di ottenere approvazione sociale, non modificava la reattività cardiovascolare associata al comportamento motivato (Brinkmann et al., 2014; Kujawa & Burkhouse, 2017). Nel complesso, questi dati sono in linea con l'ipotesi di una minore elaborazione e disposizione all'emozionalità piacevole.

Ipotesi dell'iperreattività alle emozioni negative. Le iniziali teorie, basate sull'ipotesi di iperreattività alle emozioni negative, sostenevano che la presenza di un tono dell'umore eccessivamente basso e triste contribuiva al potenziamento della reattività emotiva verso stimoli spiacevoli, indicando una maggiore attivazione del sistema motivazionale difensivo,

legato a comportamenti di ritiro ed evitamento (Rosenberg, 1998; Bylsma, Morris & Rottenberg, 2008). Quest'ipotesi è stata supportata soprattutto dall'approccio cognitivista, secondo cui la presenza di una pervasiva tristezza faciliterebbe un'elaborazione cognitiva negativa degli eventi generando le tipiche risposte emotive di tipo depressivo e, quindi, aumentando la reattività verso stimoli congruenti con il proprio tono dell'umore, al pari di un umore irritabile che facilita reazioni di rabbia (Beck, 1967; Scher et al., 2005; Bylsma, Morris & Rottenberg, 2008). Questa modalità di funzionamento porterebbe ad una maggiore memoria e attenzione verso stimoli negativi, rispetto a quelli positivi (Scher et al., 2005). Tuttavia, le evidenze di una maggiore elaborazione degli stimoli spiacevoli nelle persone con depressione, come una maggiore propensione all'incertezza e ambiguità nell'elaborazione di stimoli negativi (si rimanda a Figura 1.7 e Figura 1.8), non sembrano essere legate ad una maggiore aspettativa in vista di una preparazione all'azione e reattività: nei pazienti con depressione si è osservata una scarsa reattività e disposizione ad agire, come evidenziato da una significativa riduzione della CNV (*Contingent Negative Variation*), un potenziale corticale lento che riflette un incremento dell'eccitabilità corticale in preparazione ad un atto motorio o ad un processo decisionale (Cacioppo, Tassinary & Bernston, 2007; Palomba & Stegagno, 2004).

Nel considerare i risultati provenienti dagli studi sulla reattività emotiva è importante tenere in considerazione che quest'ultima può essere operazionalizzata a più livelli e sistemi di risposta (*self-report*, comportamentale, fisiologico) che non sempre coincidono. Ad esempio, alcune ricerche che hanno rilevato una forte associazione tra una storia di depressione e una maggiore reattività agli eventi negativi (Wichers et al., 2009; Herres, Ewing & Kobak, 2016) erano basate solo su misure *self-report*, prendendo quindi in considerazione solo il livello esperienziale e soggettivo. A livello fisiologico, invece, le prove sempre più evidenti riportano una ridotta reattività emotiva in risposta a contenuti spiacevoli (Allen, Trinder & Brennan, 1999; Bylsma, 2021; Dichter et al., 2004; Dichter & Tomarken, 2008; Kaviani et al., 2004; Messerotti Benvenuti et al., 2020), dimostrando come i diversi sistemi di risposta forniscano informazioni complementari ma non sovrapponibili. Per cui, anche se le teorie cognitive hanno suggerito che le reazioni emotive siano più forti quando sono congruenti con il preesistente tono d'umore, empiricamente i dati sono inconsistenti (Rottenberg, 2005), aprendo la strada alla terza prospettiva.

Emotional Context Insensitivity hypothesis (ECI). Le ricerche più recenti, in linea con il modello ECI, caratterizzano la depressione con una ridotta reattività a stimoli emozionali, sia positivi che negativi, anche quando gli stimoli tristi sono costruiti in modo da avere un'elevata rilevanza personale (Rottenberg & Hindash, 2015), contraddicendo l'ipotesi di iperreattività agli stimoli negativi. Il modello ECI, secondo una prospettiva evoluzionistica, propone che la

ridotta reattività in risposta agli stimoli emotivi derivi dalla funzione adattiva degli stati d'animo fortemente negativi, che avrebbero la funzione di far sì che le persone si disimpegnino dall'ambiente, soprattutto in situazioni potenzialmente rischiose o dannose (Rottenberg & Hindash, 2015; Santee & Starr, 2022). Il disimpegno dall'ambiente potrebbe estendersi ad ogni situazione e stimolo, anche positivi. Già nel 1972 Seligman, con la teoria dell'impotenza appresa (*helplessness*), ha proposto che sperimentare passività e impotenza nel cambiare una situazione spiacevole, incontrollabile può portare a comportamenti di ritiro e ridotta reattività anche di fronte a difficoltà che sono gestibili, sulla base della convinzione che le proprie azioni siano inefficaci. Il riscontro originario deriva da ricerche condotte sui cani: gli animali, quando sottoposti ad uno shock elettrico senza possibilità di fuga sviluppano comportamenti passivi (si accucciano, guaiscono e subiscono le scosse) che mantengono anche quando potrebbero fuggire (Seligman, 1972; Palomba & Stegagno, 2004). L'inerzia comportamentale, quindi, si estenderebbe a tutti i contesti emozionali.

Lo studio sperimentale iniziale che ha portato a teorizzare il modello ECI ha rilevato che i partecipanti con depressione, rispetto ai controlli, riportavano un ridotto aumento della tristezza quando venivano confrontate le risposte a film neutri e tristi (Rottenberg et al., 2002; Rottenberg & Hindash, 2015), dimostrando quindi un'attenuata reattività emotiva agli stimoli ambientali. In supporto all'ECI, sono state osservate ridotte risposte psicofisiologiche a tutti gli stimoli affettivi, con conseguenti ampie riduzioni del comportamento motivato, sia di approccio che di evitamento (Rottenberg, Gross & Gotlib, 2005; Rottenberg & Hindash, 2015). Un contributo fondamentale deriva dagli studi tramite potenziali evento-relati, che suggeriscono un disimpegno emozionale e motivazionale come caratteristiche centrali della depressione (Proudfit et al., 2015). Un indice ERP rilevante per la comprensione della sintomatologia depressiva è il *Late Positive Potential* (LPP), un'onda positiva tardiva che emerge intorno ai 300 o 400 ms dopo la comparsa di stimoli affettivi in posizione centroparietale e persiste oltre i 600 ms. Il LPP riflette l'attenzione sostenuta verso stimoli motivazionali salienti ed è potenziato durante l'elaborazione di contenuti piacevoli e spiacevoli rispetto a quelli neutri (Cacioppo, Tassinary & Benston, 2007; Cuthbert et al., 2000; Proudfit et al., 2015; Kujawa et al., 2020, Weinberg, 2023): un numero crescente di studi sta dimostrando un'associazione significativa tra sintomi depressivi e ridotto LPP in risposta a scene emotive sia piacevoli che spiacevoli rispetto alle neutre (Foti et al., 2010; Proudfit et al., 2015; Kujawa et al., 2020, Figura 2.6).

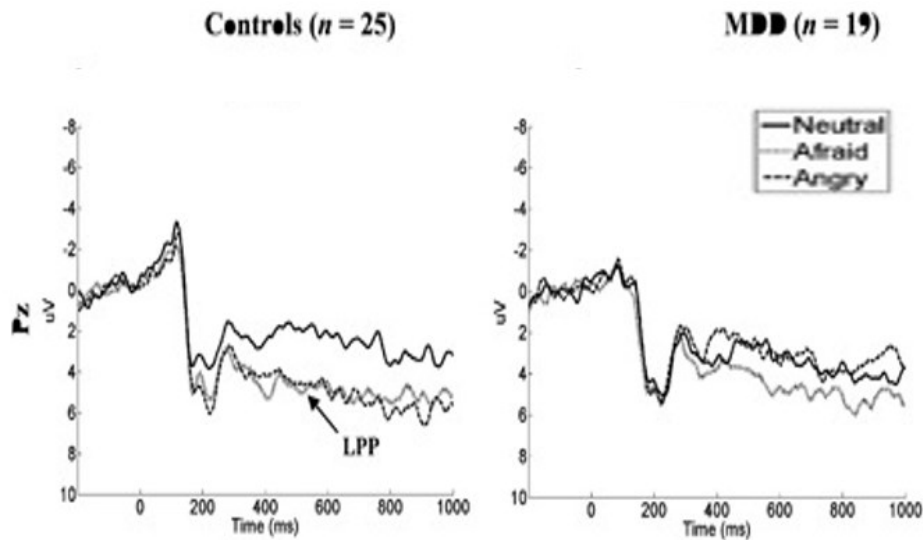


Figura 2.6. Registrazione in Pz del LPP durante la visione di volti neutri (linea continua nera), spaventati (linea grigia) e arrabbiati (linea nera tratteggiata) in individui con depressione (a destra) a confronto con il gruppo di controllo (a sinistra). Mentre i partecipanti di controllo hanno mostrato una maggiore attività elettrocorticale in posizione centroparietale (maggiore ampiezza della LPP) in risposta ai volti minacciosi rispetto ai neutri, gli individui con depressione non hanno mostrato questa differenziazione, indicando un'assente modulazione affettiva della LPP e, quindi, una ridotta reattività emozionale (*Adattato da Foti et al., 2010*).

Inoltre, in supporto all'ECI, le rilevazioni dei livelli di cortisolo in risposta ad un fattore di stress hanno rilevato nei pazienti con depressione una risposta relativamente piatta e non reattiva di secrezione del cortisolo, riflettendo una ridotta reattività allo stress (Peeters et al., 2003; Burke et al., 2005). Similmente a quanto osservato per le alterazioni dei livelli di cortisolo, anche gli indici autonomi mostrano che in risposta allo stress gli individui con depressione sono caratterizzati da iporeattività, come indicato da ridotte fluttuazioni della frequenza cardiaca e dell'HRV (Schiweck et al., 2019). Molti studi si sono concentrati sulle misure di conduttanza cutanea, in quanto misura fisiologica periferica pura dell'attività simpatica colinergica, rilevando una riduzione delle risposte sia fasiche che toniche nei pazienti con depressione (Benning & Ait Oumeziane, 2017; Kim et al., 2019; Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek & Dobrowolska, 2022). La riduzione delle risposte di conduttanza cutanea è stata osservata indipendentemente dalla valenza affettiva, sia in risposta ad immagini piacevoli che spiacevoli (Benning & Ait Oumeziane, 2017).

Nella Tabella 2 sono sintetizzate le principali evidenze a supporto del modello ECI, che propongono una ridotta risposta emozionale come meccanismo centrale della sintomatologia depressiva.

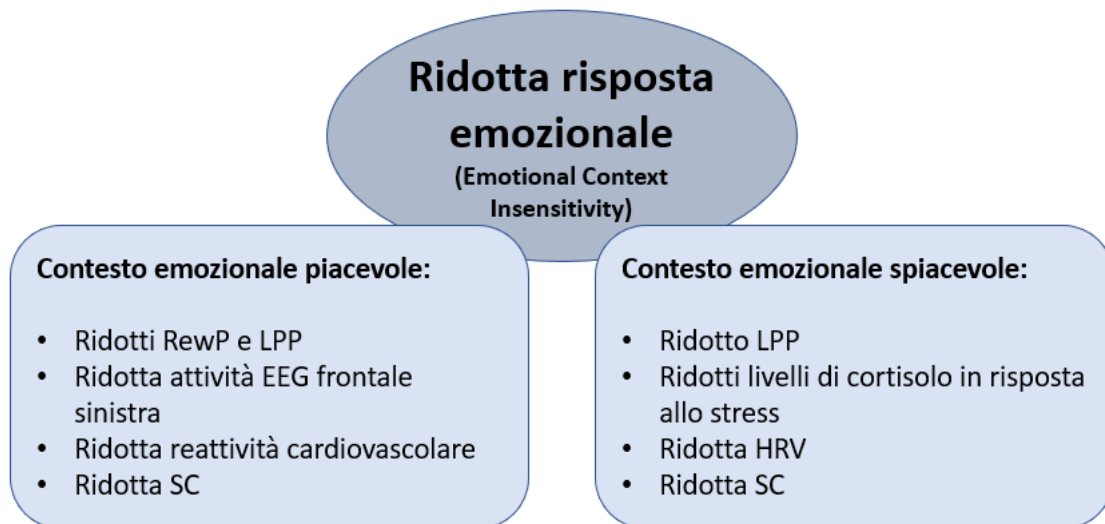


Tabella 2. Sono riportate le principali evidenze psicofisiologiche a supporto del modello ECI, che propongono una ridotta risposta emozionale sia verso contesti piacevoli (a sinistra) che spiacevoli (a destra) (*RewP*=*Reward Positivity*; *LPP*=*Late Positive Potential*; *EEG*=*elettroencefalografia*; *SC*=*Conduttanza Cutanea*; *HRV*=*Heart Rate Variability*).

Tuttavia, una sintesi complessiva della letteratura suggerisce che se per la reattività emozionale in risposta agli stimoli piacevoli i risultati delle ricerche sono più ampi e coerenti nel supportare una scarsa risposta emozionale alla ricompensa e agli stimoli positivi, le evidenze per gli stimoli spiacevoli sono meno chiare, con dati a volte incongruenti, suggerendo la possibilità che altre variabili possano influire sulla disposizione emozionale nella depressione. Una possibile spiegazione sull'incongruenza dei dati rilevati deriva dalla difficoltà di isolare la sintomatologia depressiva “pura” dai sintomi ansiosi che molto spesso rappresentano una significativa comorbidità (Bylsma, Morris & Rottenberg, 2008). È noto in letteratura che i disturbi d'ansia siano caratterizzati da un'iperreattività dell'amigdala, responsabile per l'acquisizione e il mantenimento delle risposte di paura, associata ad un'aumentata vigilanza verso gli stimoli minacciosi e negativi (Siegle et al., 2002; Dillon et al., 2014). Quindi, al fine di isolare, il più possibile, il *pattern* di risposta associato alla sintomatologia depressiva durante compiti di reattività emozionale, è importante escludere i soggetti che presentano comorbidità con i sintomi ansiosi. Inoltre, non è da escludere la possibile presenza di due distinti pattern di reattività emotiva nella sintomatologia depressiva.

2.3 Modulazione affettiva dello *startle reflex* come misura specifica della disposizione affettivo-motivazionale nella depressione

Un indicatore psicofisiologico particolarmente utile per la comprensione della disposizione affettiva e, quindi, della risposta emozionale alla ricompensa e alla minaccia nella depressione è il riflesso di *startle*, in quanto misura motivazionale per definizione legata alla propensione a reagire in contesti emozionali (Boecker & Pauli, 2019; Bradley et al., 1999; Dell'Acqua et al., 2023; Kaviani et al., 2004), in quanto risposta implicata sia nell'elaborazione emozionale che nel controllo motorio (Blakemore & Vuilleumier, 2017).

Lo *startle reflex*, o riflesso di allarme, è una reazione incondizionata a stimoli improvvisi, di elevata intensità e di breve durata, come suoni molto forti, improvvisi e brevi (*startle probes*). Il riflesso consiste in una rapida contrazione flessoria che coinvolge diversi distretti muscolari (dal capo alle ginocchia) tanto da causare un vero e proprio sobbalzo; nell'essere umano viene solitamente misurata attraverso la registrazione elettromiografica (EMG) della forza di contrazione del muscolo *orbicularis oculi* (Figura 2.7) che è espressione dell'ammiccamento palpebrale riflesso (*startle eyeblink*). La forza di contrazione del muscolo dà una misura dell'ampiezza del riflesso di allarme (Stegagno & Angrilli, 2010).

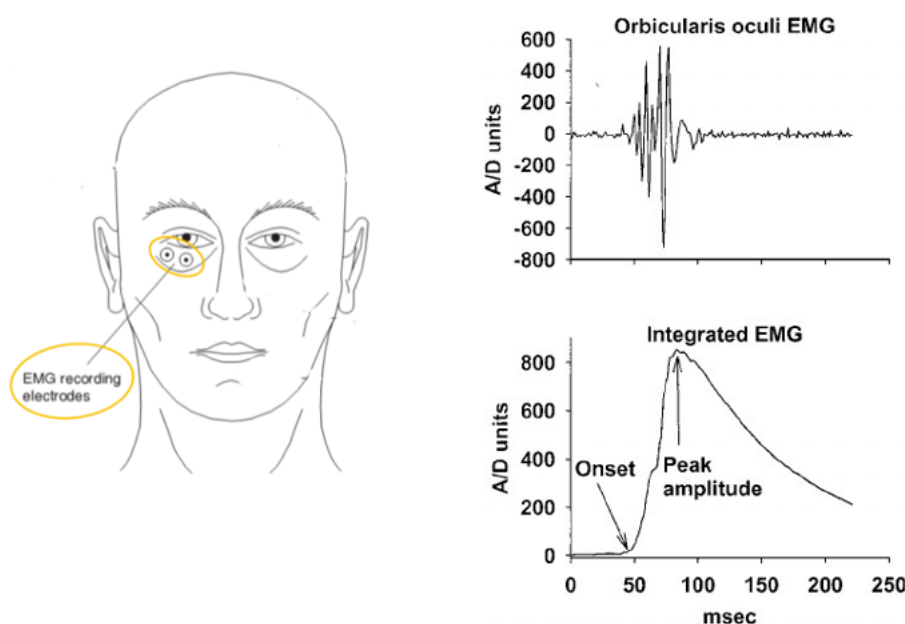


Figura 2.7. A sinistra: rappresentazione grafica della registrazione elettromiografica (EMG) del muscolo *orbicularis oculi*. A destra: segnale grezzo EMG dato dalla contrazione del muscolo (in alto) e segnale integrato, sono indicati l'insorgenza del riflesso di *startle* (*onset*), in msec, e l'ampiezza del picco (*peak amplitude*).

A seconda del periodo di latenza in cui il riflesso viene misurato, lo *startle* può essere indicativo di processi attenzionali o motivazionali. La modulazione attentiva si osserva con la presentazione di uno stimolo di moderata intensità (*prepulse*) poco prima dello stimolo che elicit il riflesso, circa 30-50 ms prima. Il *prepulse* cattura l'attenzione inibendo l'ampiezza

dello *startle*, un fenomeno noto come *pre-pulse inhibition*: quanto maggiore è la quantità di risorse attentive allocate sullo stimolo *prepulse* tanto maggiore è la riduzione dell'ampiezza del riflesso. Presentando come stimoli *prepulse* immagini a contenuto emozionale, il massimo effetto inibitorio sull'ampiezza si osserva a 300 ms. Invece, a partire da circa 500 ms dalla presentazione dello stimolo inizia la modulazione motivazionale (Messerotti Benvenuti et al., 2020; Stegagno & Angrilli, 2010).

È ampiamente riconosciuto che l'ampiezza del riflesso di *startle* è modulata dallo stato emozionale dell'individuo nel momento in cui il riflesso stesso viene elicitato (Bradley, Cuthbert & Lang, 1999; Kaviani et al., 2004; Stegagno & Angrilli, 2010), cioè dalla disposizione motivazionale indotta dalla valenza affettiva. Nello specifico, si assiste ad un potenziamento del riflesso (aumento dell'ampiezza della risposta) durante stati emozionali negativi e ad un'inibizione (diminuzione dell'ampiezza della risposta) durante stati emozionali piacevoli (es. in risposta ad immagini spiacevoli vs piacevoli), rispetto a stati affettivi neutri (Bradley, Cuthbert & Lang, 1999; Lang, Bradley & Cuthbert, 1998; Vrana, Spence & Lang, 1988; Kaviani et al., 2004, Figura 2.8).

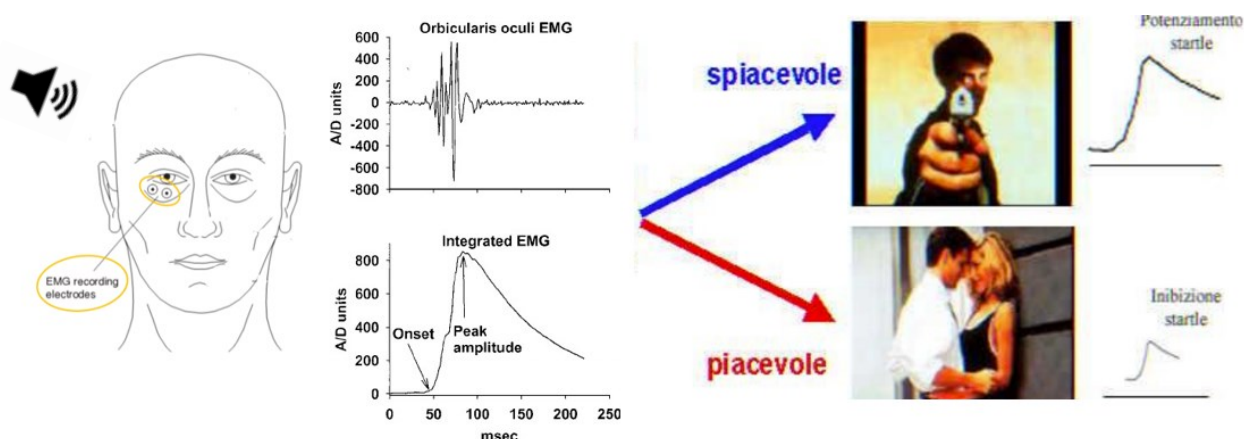


Figura 2.8. La figura mostra come l'ampiezza del riflesso di startle viene modulato in funzione del contesto emozionale. In presenza di un contesto emozionale spiacevole (elicitato da un'immagine minacciosa) si assiste ad un potenziamento dello *startle* e, quindi, ad una maggiore ampiezza del picco; in risposta a stimoli piacevoli (es. immagini erotiche) si assiste ad un'inibizione del riflesso e, quindi, ad una minore ampiezza del picco.

Il potenziamento o l'attenuazione del riflesso di *startle* di fronte ad immagini connotate affettivamente può essere interpretato come una conseguenza di una pre-attivazione dei sistemi motivazionali sottostanti, difensivo o appetitivo (Allen, Trinder & Brennan, 1999; Boecker & Pauli, 2019). Come esemplificato nella Figura 2.9, la maggior parte delle psicopatologie, tra cui i disturbi depressivi, è caratterizzata da alterazioni nella modulazione affettiva del riflesso di *startle* (Boecker & Pauli, 2019) che, quindi, si rivela un indicatore psicofisiologico molto promettente per lo studio delle disposizioni motivazionali in risposta a stimoli affettivi, soprattutto piacevoli.

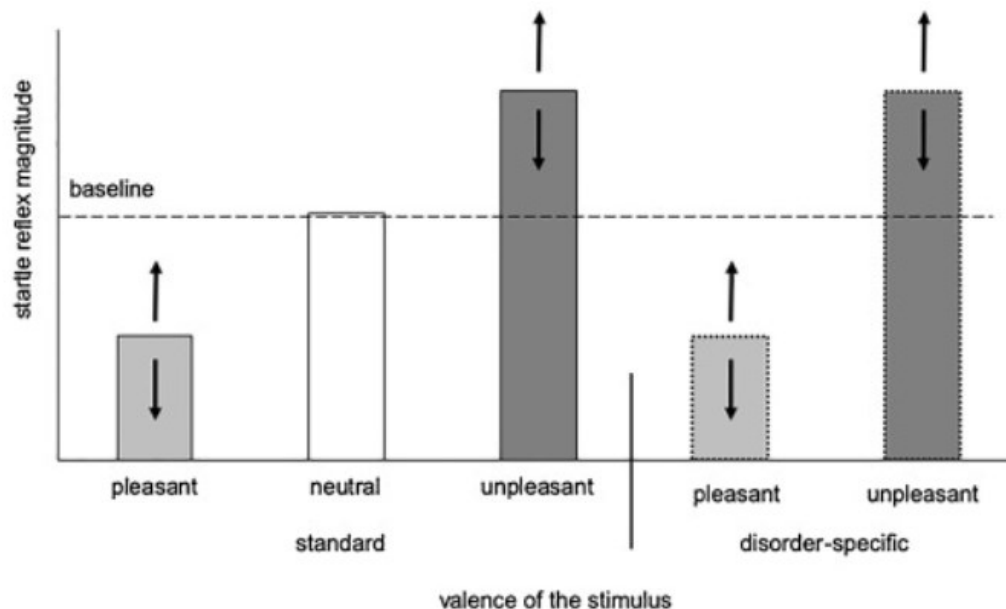


Figura 2.9. A sinistra è riportato il tipico pattern di modulazione affettiva del riflesso di *startle* che si osserva nei partecipanti senza sintomi psicopatologici durante la visione di immagini piacevoli, neutre e spiacevoli (valenza degli stimoli): attenuazione dell'ampiezza della risposta di fronte ad immagini piacevoli e potenziamento dell'ampiezza di fronte ad immagini spiacevoli, rispetto alle neutre. A destra è riportata una rappresentazione schematica di come la presenza di psicopatologia può causare deviazioni dal tipico pattern, con un aumento o una riduzione dell'ampiezza delle risposte come indicato dalle frecce (Tratto da Boecker & Pauli, 2019).

In uno studio di Allen, Trinder e Brennan (1999) è stata indagata la modulazione del riflesso di *startle* durante la visione di immagini a contenuto emozionale piacevole, neutro e spiacevole in persone con depressione a confronto con il gruppo di controllo. Come emerge dalla Figura 2.10, gli individui senza depressione hanno mostrato il tipico pattern caratterizzato da un potenziamento del riflesso durante la visione delle immagini spiacevoli e un'inibizione durante la visione di quelle piacevoli. A differenza del gruppo di controllo, nelle persone con depressione è stato osservato un pattern insolito, con una mancata inibizione dello *startle* durante la visione delle immagini piacevoli e un mancato potenziamento del riflesso durante le immagini spiacevoli, mostrando quindi una risposta emozionale indifferenziata ai diversi contesti affettivi. In particolare, mentre nel gruppo senza depressione l'ampiezza dello *startle* in risposta alle immagini spiacevoli era significativamente più grande rispetto alle immagini piacevoli, nei pazienti con depressione non è stato osservato questo effetto. Oltre all'assenza di potenziamento e alla mancata inibizione del riflesso in risposta alle immagini spiacevoli e piacevoli, le immagini piacevoli sembrano elicitarne una maggiore ampiezza dello *startle*, suggerendo un potenziamento difensivo nei confronti degli stimoli piacevoli.

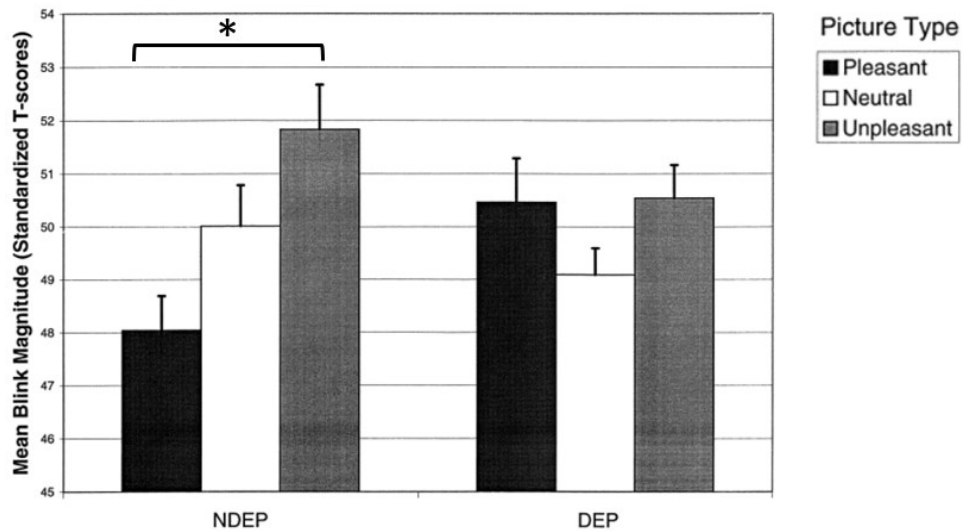


Figura 2.10. Sono riportate le medie dell'ampiezza del riflesso di *startle* durante la visione di immagini a diverso contenuto emozionale (piacevole, neutro, spiacevole) in individui senza depressione (*NDEP*) e in individui con depressione (*DEP*). Le barre di errore indicano gli errori standard dalla media. L'asterisco (*) indica la presenza di una differenza significativa (*Adattato da Allen, Trinder & Brennan, 1999*).

Coerentemente con questo pattern, uno studio di Dichter e Tomarken (2008) ha rilevato nei pazienti con depressione una ridotta modulazione affettiva del riflesso di *startle* durante la visione di immagini piacevoli e spiacevoli, rispetto alle neutre. In particolare, come mostrato nella Figura 2.11, nei partecipanti senza depressione si è osservato il modello lineare di attenuazione e potenziamento del riflesso di *startle* rispettivamente durante la visione di immagini piacevoli e spiacevoli, mentre nei pazienti con depressione non c'era un effetto significativo della valenza.

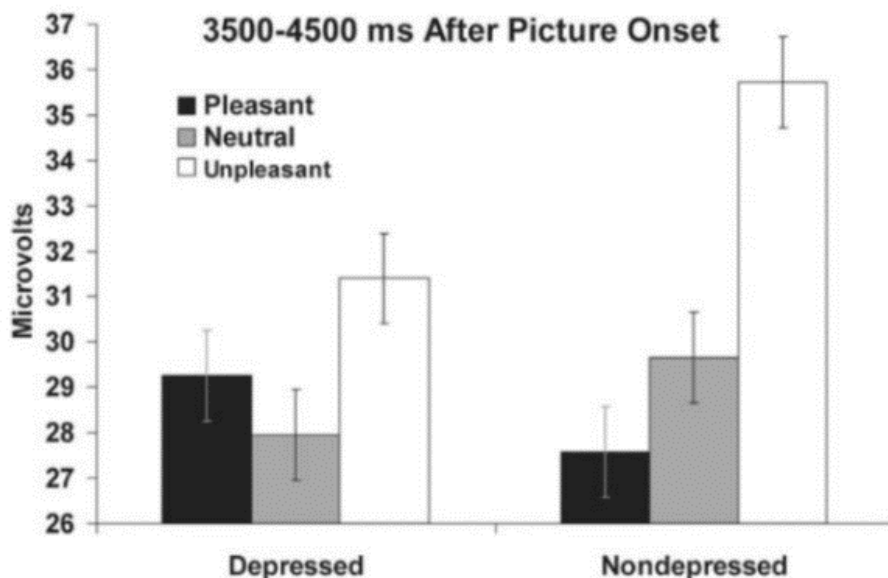


Figura 2.11. Sono riportate le ampiezze del riflesso di *startle* durante la visione di immagini a diverso contenuto emozionale (piacevole, neutro, spiacevole) in individui con depressione (a sinistra) e in individui senza depressione (a destra). I risultati mostrano un ridotto potenziamento dello *startle* in risposta agli stimoli spiacevoli e un'assente attenuazione del riflesso in risposta agli stimoli piacevoli negli individui con depressione durante la fase di elaborazione tardiva delle immagini (lo *startle probe* veniva 3500-4500 ms dopo la presentazione dell'immagine) (*Adattato da Dichter & Tomarken, 2008*).

Similmente, uno studio di Kaviani et al. (2004) ha rilevato in sottogruppi di pazienti con alti livelli di depressione e di anedonia una ridotta modulazione affettiva del riflesso di *startle* sia in risposta a clip piacevoli che spiacevoli, con ampiezze di risposta comparabili alle clip neutre (Figura 2.12).

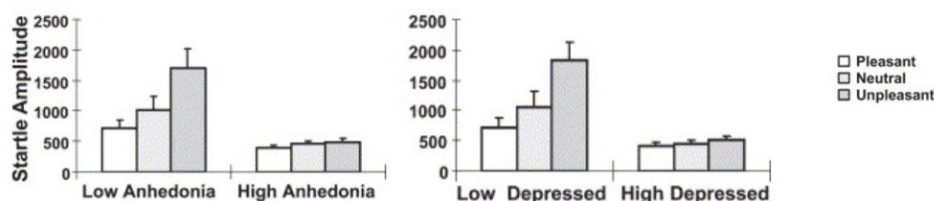


Figura 2.12. Sono riportate le medie delle ampiezze del riflesso di *startle* in risposta a clip piacevoli, neutre e spiacevoli. I pazienti con alti livelli di anedonia (a sinistra) e depressione (a destra) riportano una ridotta modulazione affettiva del riflesso in tutte le condizioni, suggerendo una risposta emozionale indifferenziata ai diversi contesti affettivi (Adattato da Kaviani et al., 2004).

Nel complesso, gli studi riportati sono in linea con l'ipotesi di una ridotta risposta emozionale e iporeattività agli stimoli e ai contesti emotivi nelle persone con depressione, supportando il modello ECI (Bylsma, 2021; Rottenberg et al., 2002; Rottenberg et al., 2005). È possibile sintetizzare le alterazioni osservate nella depressione rispetto alla modulazione affettiva del riflesso di *startle* in un appiattimento della modulazione (Allen, Trinder e Brennan, 1999; Dichter et al., 2004; Dichter & Tomarken, 2008; Kaviani et al., 2004) e, in particolare, un ridotto potenziamento affettivo dello *startle* in risposta a stimoli spiacevoli e una mancanza di attenuazione in risposta a stimoli piacevoli. Inoltre, i pazienti con grave depressione potrebbero rispondere agli stimoli piacevoli come se fossero avversi, portando ad un potenziamento del riflesso in risposta a contesti affettivi piacevoli (Allen, Trinder & Brennan, 1999; Boecker & Pauli, 2019). In linea con questi dati, gli studi presenti in letteratura sono coerenti nel sostenere che la depressione sia caratterizzata da una ridotta disposizione ad agire, una ipoattivazione del sistema motivazionale difensivo e una risposta ambigua agli stimoli piacevoli. In particolare, l'evidenza più consistente riguarda il potenziamento affettivo del riflesso di *startle* in risposta a stimoli spiacevoli (Anokhin, Golosheykin & Heath, 2007; Boecker & Pauli, 2019). Dal punto di vista filogenetico, lo *startle*, presente in tutte le specie di mammiferi, avrebbe una funzione difensiva e di protezione di fronte ad una potenziale minaccia (Dichter & Tomarken, 2008; Stegagno & Angrilli, 2010), mettendo l'organismo in allarme e, quindi, disponendolo ad agire. Quindi, è possibile che, essendo principalmente una risposta difensiva, lo *startle* sia più utile come misura del sistema motivazionale difensivo rispetto a quello appetitivo. Coerentemente, come sarà discusso nel secondo capitolo, un ridotto potenziamento affettivo del riflesso di *startle* durante la visione di immagini spiacevoli è stato dimostrato anche negli individui con disforia, una condizione di rischio per il successivo sviluppo di depressione (Messerotti Benvenuti et al., 2020).

2.3.1 L'actigrafia come misura accessoria della disposizione all'azione

La concettualizzazione della risposta emozionale come tendenza all'azione mette in luce l'importanza di considerare il livello di attività motoria come variabile accessoria della disposizione motivazionale. La recente diffusione di tecnologia mobile sta permettendo una valutazione più accurata e sensibile dell'attività motoria rispetto alle tradizionali misure *self-report* (Bewernick et al., 2017; Shankman et al., 2020; Walther et al., 2018). In particolare, gli studi che utilizzano l'actigrafia hanno permesso una valutazione più oggettiva ed ecologica del comportamento motorio, escludendo possibili *bias* che potrebbero derivare dalle misure soggettive (Walther et al., 2018; Shankman, Mittal & Walther, 2020).

L'actigrafia è un metodo non invasivo di misurazione oggettiva dell'attività motoria nel tempo: un braccialetto contenente un sensore viene indossato attorno al polso non dominante, registrando l'accelerazione dei movimenti in un determinato periodo (Bewernick et al., 2017; Burton et al., 2013); viene utilizzata nella ricerca per misurare sia il sonno che l'attività diurna e ha permesso di ottenere evidenze significative per quanto riguarda i cicli di sonno-veglia in malattie psichiatriche come la schizofrenia, fornendo una buona stima dei tempi complessivi della qualità, quantità del sonno e dell'attività/irrequietezza (Thamasian et al., 2013). Le Figure 2.13 e 2.14 rappresentano due esemplificazioni grafiche ottenute dalla registrazione continua dei cicli sonno-veglia in pazienti con schizofrenia attraverso l'actigrafia, su un periodo di sette giorni.

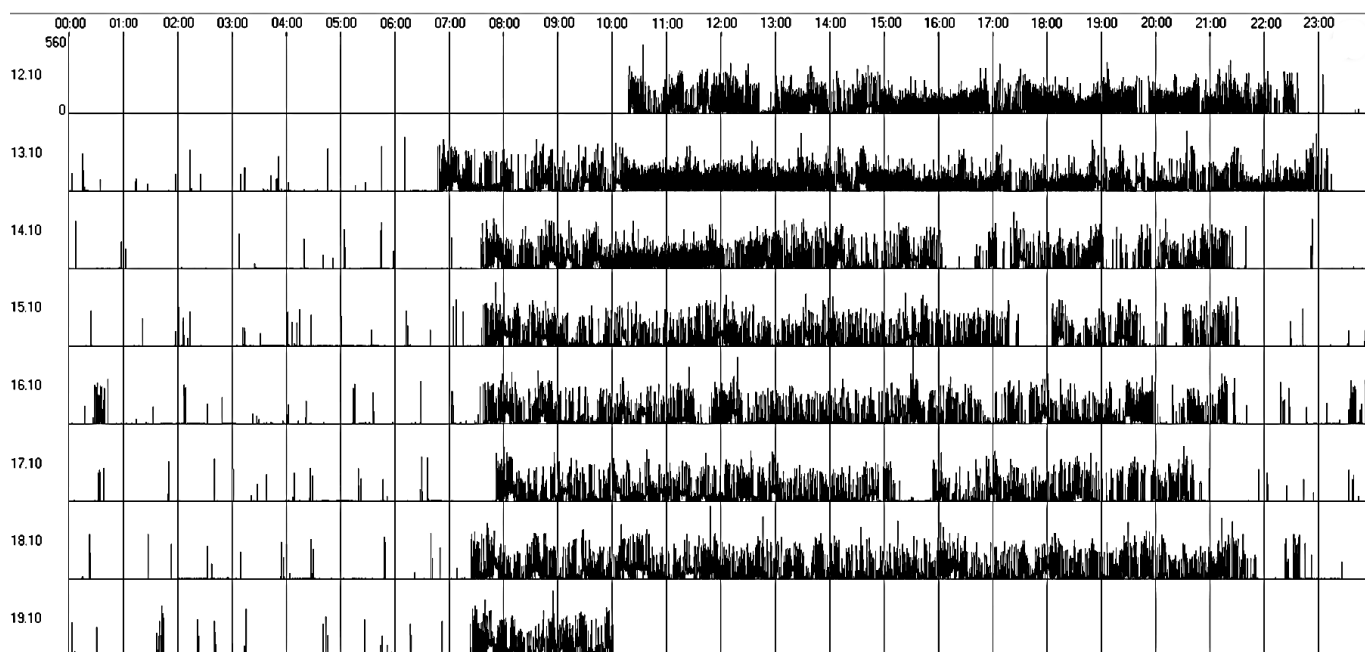


Figura 2.13. Esempio di un ritmo sonno-veglia regolare desunto da dati actigrafici. Ogni riga si riferisce ad un giorno; l'attività è riportata per ogni ora (Tratto da Afonso et al., 2011).

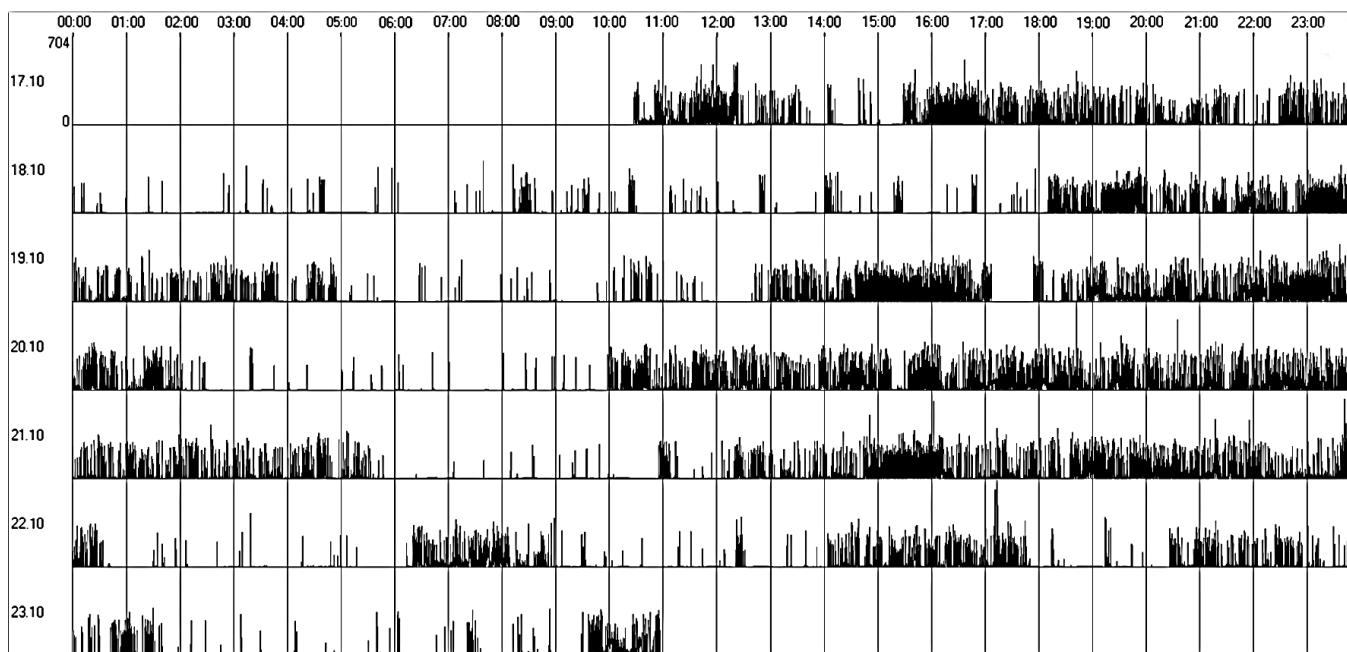


Figura 2.14. Esempio di un ritmo sonno-veglia irregolare desunto da dati actigrafici. Ogni riga si riferisce ad un giorno; l'attività è riportata per ogni ora (*Tratto da Afonso et al., 2011*).

L'utilizzo dell'actigrafia sta offrendo un importante contributo alla ricerca sui disturbi motori nella depressione e sulla loro relazione con l'umore, la motivazione e il miglioramento dei sintomi depressivi (Bewernick et al., 2017; Walther et al., 2018). La capacità di rilevare l'attività motoria nel tempo permette all'actigrafia di essere un valido strumento di monitoraggio del trattamento e di decorso del disturbo. Uno studio di Bewernick et al. (2017) ha riportato una correlazione significativa tra il livello di attività motoria misurato per sette giorni attraverso l'actigrafia e il miglioramento dei sintomi depressivi dopo una settimana di terapia antidepressiva: i pazienti con un livello più elevato di attività motoria mostravano una maggiore riduzione dei sintomi depressivi. Inoltre, l'attività motoria è stata associata ad un aumento dell'umore e ad una maggiore spinta motivazionale. Per indagare la relazione tra attività motoria e umore e tra attività motoria e motivazione i dati dell'actigrafia sono stati correlati ai dati delle scale di autovalutazione. Nonostante la direzione della relazione non sia ancora chiara, in linea con il modello di Lewinshon (1974), un aumento dell'attività motoria aumenterebbe la probabilità di esperienze gratificanti: i principali sintomi depressivi, l'umore e la motivazione ad impegnarsi nelle attività migliorerebbero in seguito all'aumento di attività piacevoli grazie al processo di rinforzo. Ne derivano importanti implicazioni terapeutiche, supportando l'impatto dell'attivazione motoria e comportamentale nel trattamento antidepressivo. Tra i possibili meccanismi antidepressivi dell'attività fisica rientra un aumento dell'attività funzionale delle monoamine legate all'umore, tra cui la dopamina (Bewernick et al., 2017).

CAPITOLO 3

RIDOTTA DISPOSIZIONE AFFETTIVO-MOTIVAZIONALE COME MECCANISMO DI VULNERABILITÀ ALLA DEPRESSIONE

3.1 La vulnerabilità alla depressione in particolare nel contesto della familiarità

La crescente attenzione verso i potenziali meccanismi di base sottostanti alla manifestazione sintomatologica permette di indirizzare la ricerca verso una maggiore comprensione dei fattori di rischio, in un'ottica di prevenzione. In linea con il dominante approccio categoriale, la maggior parte delle ricerche presenti in letteratura è stata condotta su pazienti che soddisfano i criteri per una diagnosi di depressione. Tuttavia, la sempre maggiore evidenza dell'impatto, incidenza e pervasività dei disturbi depressivi (WHO, 2020) rende urgente promuovere studi sulle popolazioni a rischio, per individuare segnali precoci e interrompere i processi disfunzionali che, interagendo con fattori di vulnerabilità ambientale, portano alla manifestazione del disturbo. Al fine di prevenire lo sviluppo di un disturbo depressivo, le misure neurali e psicofisiologiche si configurano come promettente strategia di indagine per individuare indicatori precoci di depressione nelle popolazioni a rischio (Kujawa & Burkhouse, 2017). Le condizioni di rischio maggiormente studiate e con un significativo valore predittivo sono (Horwath et al., 1992; Klein et al., 2013; Michelini et al., 2021):

- Una storia familiare di depressione (talora in associazione con una predisposizione genetica)
- Disforia (presenza di sintomi depressivi sottosoglia)
- Una storia passata di depressione (pazienti in fase di remissione)

Quindi, rispetto alla popolazione generale, questi gruppi rappresentano modelli ottimali per lo studio di indicatori precoci di depressione. In particolare, la presenza di rischio familiare per depressione, da sola, sembra essere il fattore predittivo più consolidato per l'insorgenza del disturbo (Gotlib et al., 2014; Elsayed et al., 2019). Avere un familiare che soffre o ha sofferto di depressione aumenta il rischio di insorgenza di MDD da tre a quattro volte; il rischio sembra essere cumulativo tra le generazioni in modo tale che gli individui che hanno sia un genitore che un nonno con MDD sono a più alto rischio di insorgenza del disturbo (Weissman et al., 2016). Inoltre, il rischio è maggiore tra le ragazze e le donne (Keedwell et al., 2012). La presenza di una storia familiare di depressione è da considerarsi come fattore di rischio sia in termini di ereditarietà genetica che di dinamiche relazionali disfunzionali che possono derivare dalla psicopatologia dei genitori (Elsayed et al., 2019). Per quanto riguarda l'ereditarietà genetica, le influenze sembrano riguardare piccoli effetti di varianti in alcuni geni,

prevalentemente in quelli associati ai meccanismi di trasporto o sensibilità recettoriale ad importanti neuromediatori (ad esempio serotonina e dopamina) dell'affettività e reattività emozionale, tra cui il 5-HTTLPR, COMT Val108/158Met e BDNF Val66Met, che potrebbero essere alla base di alcune alterazioni nei processi di elaborazione affettiva (van Oostrom et al., 2013). Tuttavia, le influenze genetiche sembrano riguardare piccoli effetti di più geni che, attraverso una complessa interazione con processi neurobiologici e ambientali/esperienziali, definiscono la condizione di vulnerabilità (Sullivan, Neale & Kendler, 2000; Hammen, 2015). Nelle persone a rischio per la presenza familiare di depressione sono state osservate alterazioni neurobiologiche. Ad esempio, l'utilizzo della trattografia ha permesso di dimostrare che individui senza depressione ma con una storia familiare di MDD mostravano una riduzione di fibre di sostanza bianca nei fasci del cingolo bilaterale, regioni cerebrali implicate nella regolazione delle emozioni (Keedwell et al., 2012); gli studi di risonanza magnetica hanno rilevato in giovani adulti con elevato rischio di familiarità una riduzione della materia grigia nella corteccia cingolata anteriore (ACC), probabilmente associata ad una maggiore difficoltà nella gestione dei sentimenti di tristezza (Foland-Ross et al., 2015). Inoltre, i bambini con una storia genitoriale di depressione sembrano mostrare una significativa riduzione dei volumi del putamen (Pagliaccio et al., 2020; Talati et al., 2022), insieme ad una minore integrità neuronale e ad una ridotta modulazione legata alla valenza.

Tuttavia, questi dati non permettono di stabilire con certezza la presenza di alterazioni biologiche e costituzionali ereditarie: variabili ambientali ed esperienziali potrebbero influenzare i circuiti neurali implicati nella sintomatologia depressiva. Il rischio per familiarità per la depressione è definito anche dalle conseguenze che la presenza del disturbo può avere nel comportamento genitoriale, nella relazione genitore-figlio e nelle dinamiche relazionali familiari. L'esposizione ad affettività negativa e a cognizioni, comportamenti, strategie di regolazione emozionale disadattivi, insieme a stili genitoriali e di attaccamento disfunzionali, ha effetti significativi nello sviluppo emotivo e cognitivo del bambino, contribuendo a definire la condizione di vulnerabilità (Galbally & Lewis, 2017; Goodman & Gotlib, 1999; Loechner et al., 2020). Inoltre, lo stress rappresenta un potente fattore di moderazione: non tutti i figli di genitori con depressione sviluppano il disturbo (Feurer et al., 2017). 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 (Monroe & Simons, 1991; Colodro-Conde et al., 2018). Un recente studio di Elsayed et al. (2019) ha esaminato gli effetti del rischio familiare per depressione, dello stress e del comportamento nel predire il successivo sviluppo di depressione, dimostrando un effetto diretto di tutte le variabili predittive (Figura 3.1). In particolare, una storia familiare di depressione correlava con una probabilità otto volte maggiore di insorgenza del disturbo. I sintomi

depressivi sembrano essere maggiori in individui con un'alterata regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e che hanno sperimentato maggiori livelli di stress.

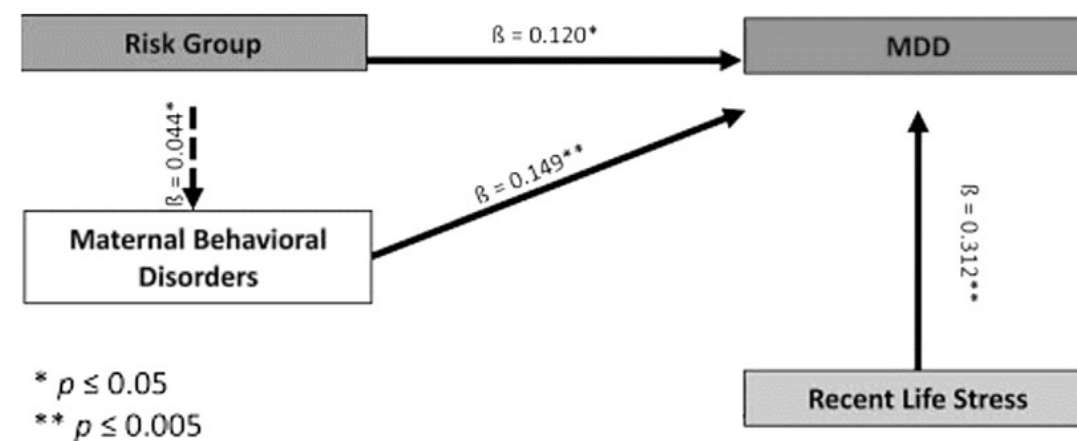


Figura 3.1. Lo schema mostra che il rischio familiare per depressione (*Risk Group*), recenti eventi di vita stressanti (*Recent Life Stress*) e disturbi comportamentali materni (*Maternal Behavioral Disorders*) hanno avuto effetti diretti sullo sviluppo di depressione maggiore (*MDD*). Inoltre, il rischio familiare per depressione ha avuto effetti indiretti sull'insorgenza di depressione attraverso i disturbi comportamentali materni (*Adattato da Elsayed et al., 2019*).

L'interazione tra fattori biologici (es. genetici, neurali), psicologici (es. regolazione affettiva e stili cognitivi) e ambientali (es. fattori sociali di stress) può spiegare il rischio di sviluppare depressione (Kupferberg, Bicks & Hasler, 2016).

Nella Tabella 3 sono riassunti i principali fattori di rischio che contribuiscono ad individuare la familiarità per la depressione come modello ottimale per lo studio di indicatori precoci.

Evidenze implicate nel rischio familiare per depressione	
Fattori genetici	- Piccoli effetti di più geni (es. 5-HTTLPR, COMT Val108/158Met e BDNF Val66Met)
Fattori neurobiologici	- Ridotte fibre di sostanza bianca nei fasci del cingolo bilaterale - Ridotta materia grigia nella ACC - Ridotto volume del putamen
Fattori ambientali e stile genitoriale	- Stile genitoriale e di attaccamento disfunzionali - Trasmissione di cognizioni, comportamenti e strategie di regolazione emotiva disadattive - Maggiore esposizione ad eventi stressanti (precoci o recenti)

Tabella 3. Sintesi di alcune delle principali evidenze che contribuiscono a definire la familiarità per la depressione una valida popolazione di rischio per studiare gli indicatori di vulnerabilità.

3.2 Potenziali endofenotipi e indicatori psicofisiologici di una ridotta disposizione affettivo-motivazionale

Un approccio molto promettente nella comprensione di disturbi mentali geneticamente complessi come la depressione è rappresentato dallo studio degli endofenotipi, nella consapevolezza che le diagnosi psichiatriche possono essere scomposte o decostruite in specifici fattori eziologici e fisiopatologici, verso una maggiore definizione fenotipica della depressione. Gli endofenotipi sono componenti misurabili e non osservabili che si collocano nel percorso tra genotipi e fenotipi, cioè tra misure genetiche e manifestazioni cliniche della malattia (Gottesman & Gould, 2003). Affinché un costrutto possa essere considerato un endofenotipo devono essere soddisfatti alcuni requisiti, cioè l'endofenotipo deve (Gottesman & Gould, 2003; Goldstein & Klein, 2014):

- Essere significativamente associato al disturbo di interesse nella popolazione
- Essere ereditabile
- Essere rilevabile indipendentemente dalla manifestazione attuale del disturbo, cioè si presenta in un individuo indipendentemente dallo stato di malattia, attivo o meno
- Co-segregare all'interno della famiglia, cioè deve trasmettersi a tutti i membri della famiglia che sviluppano il disturbo
- Essere presente negli individui che hanno familiarità con la depressione con un tasso di prevalenza maggiore rispetto alla popolazione generale.

Non sempre gli studi rispettano la soddisfazione di tutti i requisiti; su questa base alcuni endofenotipi possono essere considerati più o meno efficaci nel loro valore predittivo. Una promettente linea di ricerca per lo studio della vulnerabilità alla depressione è rappresentata dall'identificazione di potenziali endofenotipi attraverso studi sulla famiglia, condotti sui figli (privi di sintomi) di genitori con una storia di depressione. Tuttavia, la letteratura è concorde nel segnalare una relativa scarsità di ricerche in questo campo (Hasler et al., 2004; Goldstein & Klein, 2014), suggerendone un potenziamento.

In questa prospettiva, il framework RDoC rappresenta un contributo significativo per la ricerca di endofenotipi in relazione alla sintomatologia depressiva, tra cui sentimenti di profonda tristezza, anedonia, *bias* di elaborazione cognitiva e rallentamento psicomotorio (Miller & Rockstroh, 2013; Goldstein & Klein, 2014). Nei paragrafi precedenti è stata evidenziata l'ipotesi di una ridotta reattività emozionale come meccanismo centrale della sintomatologia depressiva, in linea con il modello ECI; prove di un'alterata risposta emozionale verso stimoli piacevoli e spiacevoli sono state trovate anche nelle popolazioni a rischio di depressione (Bylsma, 2021), contribuendo ad una maggiore comprensione dei meccanismi di

vulnerabilità. In particolare, le ricerche più recenti dimostrano come il *bias* attenzionale verso l'elaborazione di stimoli spiacevoli non corrisponda ad una maggiore disposizione affettiva/motivazionale e tendenza all'azione. Questo pattern sembra caratterizzare anche le categorie a rischio di depressione.

Bias di elaborazione affettiva. Come anticipato, il *bias* di elaborazione affettiva, che consiste in una maggiore attenzione selettiva e memoria verso gli stimoli negativi, con conseguente pensiero negativo, ruminazione e basso tono dell'umore sembra essere ereditabile ed è stato osservato anche in individui senza sintomi depressivi ma con una storia familiare di depressione (Van Oostrom et al., 2013). Inoltre, sia nei pazienti con depressione che negli individui con familiarità è stata osservata un'alterata attivazione dell'amigdala (Monk et al., 2008; Van Oostrom et al., 2013), implicata nell'elaborazione delle emozioni (Siegle et al., 2002; Dean & Keshavan, 2017). Un'ipotesi interessante propone che il *bias* associato alla depressione non riguardi il momento iniziale di orientamento verso le informazioni negative ma, piuttosto, la difficoltà a disimpegnarsi da queste una volta che sono nel focus attentivo (Joorman, Talbot & Gotlib, 2007). In questa direzione, ulteriori ricerche dovrebbero approfondire se anche nelle persone con familiarità per la depressione si può rilevare un'attivazione sostenuta dell'amigdala, responsabile del prolungamento del processo di elaborazione degli stimoli affettivi, come è emerso dallo studio di Siegle et al. (2002) nei pazienti con depressione. L'ipotesi di un'elaborazione sostenuta di stimoli negativi è supportata dall'evidenza di una decelerazione cardiaca prolungata durante l'elaborazione tardiva di immagini spiacevoli in pazienti con disforia, rispetto ai controlli, che potrebbe indicare un prolungamento del processo di elaborazione (Messerotti Benvenuti et al., 2020, Figura 3.2).

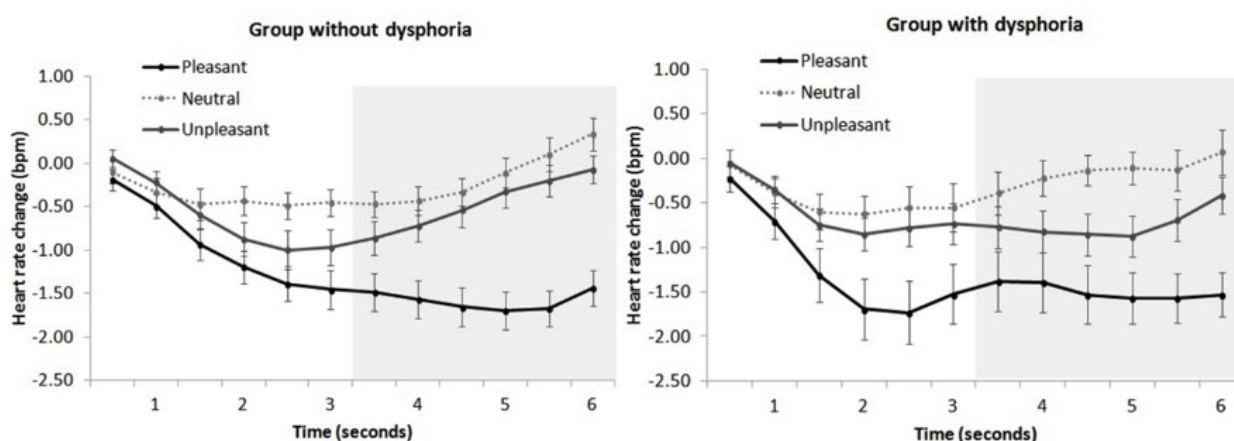


Figura 3.2. Variazione media della frequenza cardiaca (espressa in variazioni di battiti al minuto, bpm) durante la visione di immagini piacevoli (linea nera), neutre (linea tratteggiata) e spiacevoli (linea grigia) in partecipanti di controllo (a sinistra) e in individui con disforia (a destra). Le barre di errore rappresentano l'errore standard dalla media (SEM). Gli individui con disforia, rispetto al gruppo di controllo, hanno mostrato una decelerazione cardiaca prolungata in risposta a stimoli spiacevoli rispetto a quelli neutri nella finestra temporale di 3-6 secondi (Adattato da Messerotti Benvenuti et al., 2020).

A fianco di un'elaborazione prolungata degli stimoli spiacevoli, un importante meccanismo di rischio è rappresentato dall'elaborazione distorta delle informazioni positive, verso le quali, a differenza dei partecipanti di controllo, non si osserva il tipico *bias* attenzionale (Joorman, Talbot & Gotlib, 2007). Prove provenienti da studi di *eye-tracking* hanno recentemente mostrato un ridotto mantenimento dell'attenzione verso stimoli piacevoli in individui con disforia (Messerotti Benvenuti et al., 2020). Queste evidenze sono in linea con le ricerche più attuali che propongono la ridotta capacità di elaborare informazioni positive sia come caratteristica centrale della sintomatologia depressiva che come possibile marker di vulnerabilità.

Ridotta disposizione affettiva alla ricompensa. L'assenza di *bias* attenzionale verso gli stimoli piacevoli mostra la stretta associazione tra i meccanismi cognitivi, implicati nel Sistema Cognitivo dell'RDoC, e i sintomi affettivi e motivazionali che rientrano nel Sistema di Valenza Positiva, in cui sono centrali i meccanismi di ricompensa e di reattività agli stimoli piacevoli e, di conseguenza, l'anedonia quale fenotipo depressivo ampiamente supportato (Bogdan & Pizzigalli, 2009; Clinton et al., 2022; Nusslock & Alloy, 2017; Pizzigalli et al., 2008). Ad esempio, in partecipanti con depressione subclinica (disforia) ridotti livelli di conduttanza cutanea (SC) in risposta a stimoli piacevoli sono stati associati all'anedonia (Benning & Ait Oumeziane, 2017). Una riduzione dell'affettività positiva e del coinvolgimento in attività piacevoli è stata osservata anche in persone con una storia materna di disturbi depressivi (Durbin et al., 2005) e sembra essere ereditabile (Bogdan & Pizzigalli, 2009). In particolare, è stata dimostrata una ridotta ampiezza della RewP anche in persone con una storia familiare di depressione (Kujawa et al., 2012; Kujawa, Proudfit & Klein, 2014; Weinberg et al., 2015), oltre che nei pazienti con depressione, come riportato sopra (Figura 2.5).

Inoltre, il pattern di asimmetria EEG frontale che è stato associato alla sintomatologia depressiva, è stato registrato anche nei neonati con una storia materna di depressione (Allen & Reznik, 2015; Dawson et al., 1999; Lusby et al., 2014), suggerendo una minore elaborazione e disposizione alle emozioni positive (Nusslock & Alloy, 2017) come promettente indicatore di vulnerabilità. In uno studio EEG su bambini di 3 e 6 mesi i punteggi di asimmetria frontale basale sono moderati dai livelli di sintomi depressivi delle madri (Lusby et al., 2014). Inoltre, una ridotta attività frontale sinistra in ragazzi adolescenti e in studenti universitari ha predetto prospetticamente l'insorgenza del primo episodio depressivo (Mitchell & Pössel, 2012; Nusslock et al., 2011). Considerando anche il Sistema RDoC dei Processi Sociali, le prove di una ridotta reattività alla ricompensa in popolazioni a rischio, come la disforia (Brinkmann et al., 2014) o adolescenti con una storia familiare di depressione (Morgan et al., 2019), sono state estese anche agli stimoli sociali, ad esempio a *feedback* di approvazione o volti felici, come

evidenziato da una ridotta reattività cardiovascolare (Brinkmann et al., 2014) e da una ridotta attivazione dei circuiti della ricompensa (Morgan et al., 2019; Nazarova et al., 2022; Olino et al., 2014). Quindi, l'alterazione delle basi neurali correlate alla ricompensa può essere già presente nei bambini a rischio familiare di depressione durante l'infanzia, con influenze dirette nel perseguimento di comportamenti gratificanti. Comprendere le differenze neurocomportamentali in questo periodo è fondamentale per interrompere la vulnerabilità che durante la fase adolescenziale diventa ancora più critica (Morgan et al., 2019). In uno studio di Morgan et al. (2019) sono state valutate le differenze neurali e comportamentali legate alla ricompensa nei bambini da 6 a 8 anni ad alto o basso rischio di depressione in base alla presenza di una storia materna di depressione, valutando come misura di sensibilità alla ricompensa sociale la risposta neurale a volti felici. I risultati hanno dimostrato un significativo effetto dello stato di rischio sulla risposta neurale ai volti felici, tale che i bambini ad alto rischio hanno mostrato una risposta inferiore nello striato dorsale (nucleo caudato e putamen) rispetto ai bambini a basso rischio. Inoltre, solo nel gruppo ad alto rischio una risposta inferiore in queste regioni correlava con una minore ricerca di ricompensa in un compito sperimentale progettato per misurare lo sforzo impiegato per ottenere una ricompensa: i bambini dovevano premere un pulsante per far esplodere un palloncino virtuale e ottenere in cambio un gettone. Alla fine del compito più gettoni guadagnati corrispondevano ad un premio migliore (Figura 3.3).

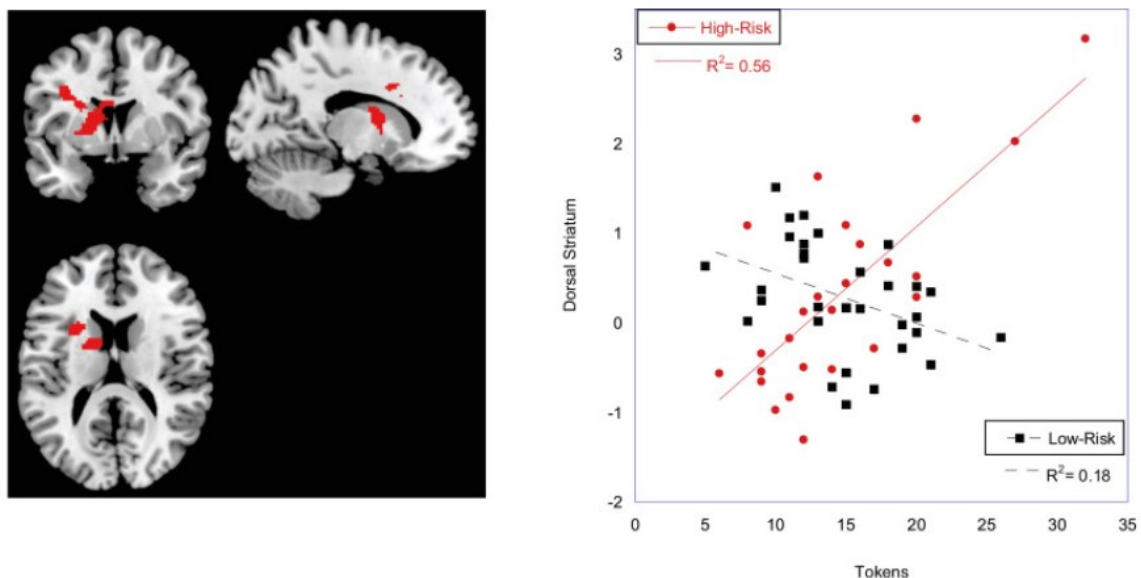


Figura 3.3. Una risposta inferiore nello striato dorsale (caudato e putamen) era associata ad una minore impegno per ottenere una ricompensa solo nei bambini ad alto rischio per depressione. Il grafico mostra la correlazione tra i gettoni (*tokens*) ottenuti durante il compito comportamentale e l'attivazione dello striato dorsale in risposta ai volti felici (Tratto da Morgan et al., 2019).

Ridotta disposizione affettiva agli stimoli spiacevoli. L'emergere della depressione clinica sembra essere predetto dall'inerzia emotiva non solo verso stimoli piacevoli, ma anche in risposta a stimoli spiacevoli (Kuppens et al., 2012), confermando che il *bias* di elaborazione affettiva verso gli stimoli spiacevoli non sembra portare ad una maggiore preparazione e tendenza all'azione. Quindi, anche il Sistema RDoC di Valenza Negativa può essere considerato in relazione alla vulnerabilità. Ad esempio, nello studio che ha rilevato un prolungamento del processo di elaborazione degli stimoli spiacevoli nei pazienti con disforia (Messerotti Benvenuti et al., 2020), come discusso sopra, non corrispondeva un potenziamento significativo del riflesso di *startle* (Messerotti Benvenuti et al., 2020; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2022). Inoltre, i bambini con una storia familiare di depressione mostrano una riduzione delle risposte di Conduttanza Cutanea (SC, *Skin Conductance*) di fronte a situazioni stressanti (Cummings et al., 2007). Coerentemente, gli studi hanno rilevato che bambini ed adolescenti ad alto rischio di depressione per la presenza di una storia familiare del disturbo mostrano una ridotta ampiezza del LPP che riflette una ridotta reattività elettrocorticale agli stimoli emotivi, sia piacevoli che spiacevoli (Kayser et al., 2017; Kujawa et al., 2012; Nelson et al., 2015; Figura 3.4), supportando l'ipotesi di una ridotta disposizione affettiva verso i contesti emozionali.

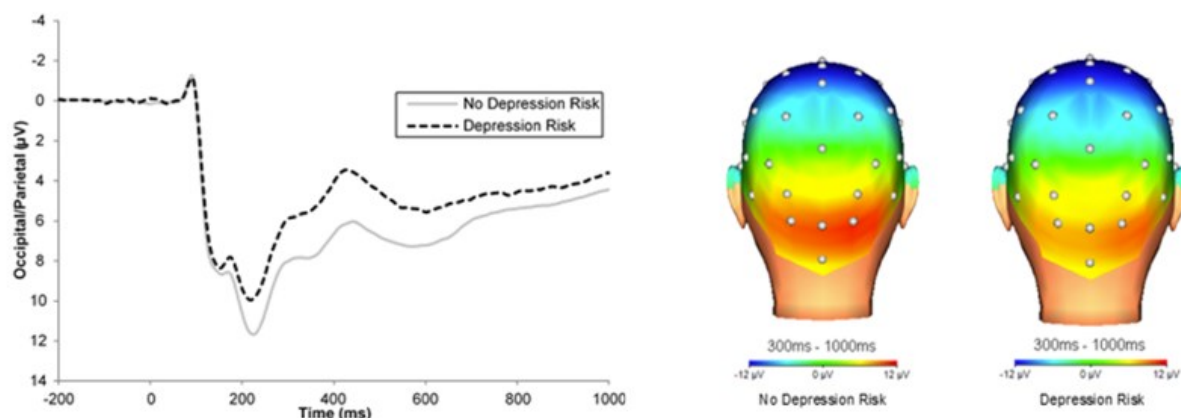


Figura 3.4. A sinistra: registrazione del LPP in posizione occipito-parietale in risposta a tutti gli stimoli (piacevoli, neutri e spiacevoli) in persone con familiarità per la depressione (linea nera tratteggiata) e senza familiarità (linea grigia continua). A destra: mappe topografiche del LPP nei due gruppi. La registrazione è stata fatta nelle aree occipitali (Oz, O1, O2) e parietali (Pz, P3, P4) (Adattato da Nelson et al., 2015).

Una misura specifica per valutare la disposizione affettiva verso stimoli sia piacevoli che spiacevoli è rappresentata dalla modulazione affettiva del riflesso di *startle*: i dati presenti in letteratura sembrano essere coerenti nel rilevare una ridotta disposizione affettiva verso gli stimoli emozionali sia nei pazienti con depressione che nelle popolazioni di rischio, supportando una ridotta reattività emozionale come endofenotipo e meccanismo di vulnerabilità (per un approfondimento si rimanda al paragrafo 3.3).

Maggiore reattività allo stress in risposta a stimoli affettivi. Le risposte comportamentali dell'essere umano, oltre che dalla valenza (positiva o negativa), sono guidate dall'*arousal*, cioè dal livello di attivazione e, quindi, di intensità della risposta comportamentale. L'*arousal* rappresenta un costrutto del Sistema di Arousal/Regolazione (ARS), è modulato dalle caratteristiche fisiche e dal significato motivazionale degli stimoli e riflette la sensibilità dell'organismo agli stimoli sia esterni (ambientali) che interni, ad esempio emozioni o cognizioni (NIMH, 2023). La presenza di alterazioni nel livello di *arousal* potrebbe essere alla base dei sintomi somatici e neurovegetativi osservati nelle persone con depressione (Gunzler et al., 2020). Un fattore che ha ricevuto supporto come potenziale endofenotipo della depressione è la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e, in particolare, dei livelli di cortisolo (Gottesman & Gould, 2003; Vrshek-Schallhorn et al., 2013). Un elevato livello di cortisolo mattutino e una maggiore CAR (*Cortisol Awakening Response*) predicono l'insorgenza di episodi depressivi o sintomi depressivi (Gottesman et al., 2003; Vrshek-Schallhorn et al., 2013), sia nei casi di nuovo esordio che nei casi ricorrenti (Adam et al., 2010). Questo pattern sembra emergere anche quando si prendono in considerazione partecipanti che non hanno mai sofferto di depressione ma con un genitore biologico che ha una storia di depressione maggiore (Mannie, Harmer & Cowen, 2007). La Figura 3.5. mostra che i livelli di cortisolo dopo il risveglio sono significativamente maggiori nel gruppo con familiarità per depressione rispetto ai controlli. Inoltre, emerge l'influenza dei fattori ambientali, con più elevati livelli di cortisolo durante i giorni lavorativi rispetto a quelli non lavorativi.

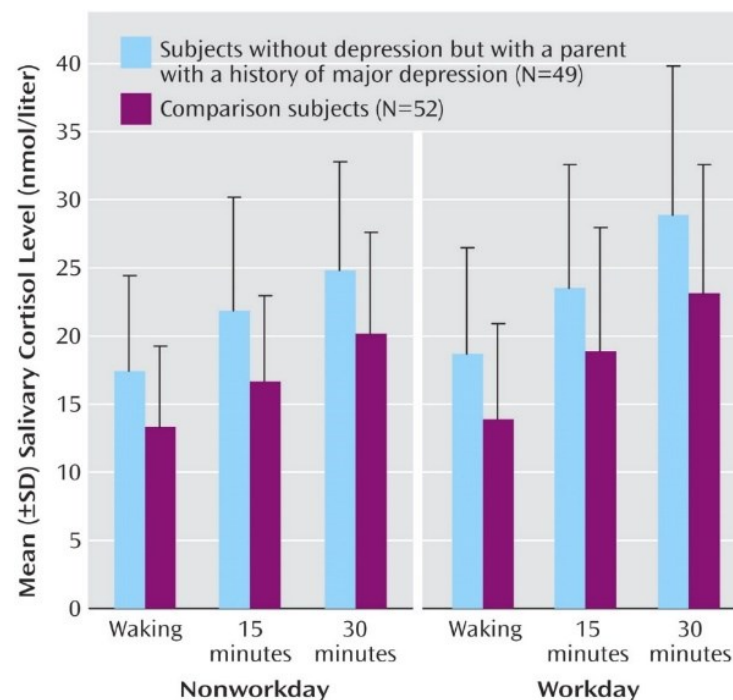


Figura 3.5. Sono riportati i livelli salivari di cortisolo immediatamente dopo il risveglio e ad intervalli di 15 minuti in partecipanti che non hanno mai sofferto di depressione ma che hanno un genitore con una storia di depressione maggiore (in azzurro) e partecipanti di controllo (in viola), confrontando tra giorni lavorativi e giorni non lavorativi (Adattato da Mannie, Harmer & Cowen, 2007).

Mentre gli elevati livelli di cortisolo suggeriscono la presenza di maggiore stress nelle persone a rischio di depressione, recenti studi hanno mostrato una riduzione dell'HRV nelle popolazioni a rischio, suggerendo una diminuzione dell'*arousal* in risposta a stimoli affettivi, quando è richiesta un'attivazione emotiva e comportamentale (Dell'Acqua et al., 2023). In particolare, una ridotta HRV, che riflette alterazioni nella regolazione autonoma, è stata rilevata sia nella disforia che in una storia personale passata di depressione (Bassett et al., 2016; Dell'Acqua et al., 2020). Risultati simili sono emersi per quanto riguarda la riduzione dell'HRV come fattore di vulnerabilità associato al rischio familiare di depressione: individui senza sintomi depressivi attuali ma con una storia familiare di depressione mostrano una ridotta HRV, come mostrato da un basso rMSSD (un indice molto affidabile di controllo vagale sull'attività cardiaca), in modo simile ai pazienti con depressione clinica (Figura 3.6) (Moretta & Messerotti Benvenuti, 2022).

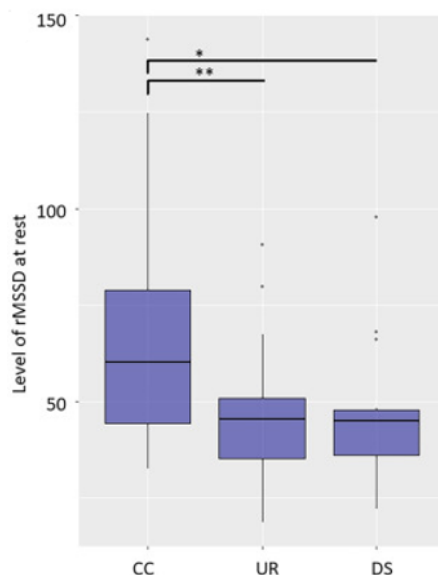


Figura 3.6. Sono riportati i livelli di rMSSD come misura dell'HRV a riposo in individui con sintomi depressivi (DS), individui senza sintomi depressivi ma con storia familiare di depressione (UR) e partecipanti di controllo (CC). Gli asterischi indicando la presenza di una differenza significativa, * $p < .05$, ** $p < .01$ (Adattato da Moretta & Messerotti Benvenuti, 2022).

Nel complesso, questi dati propongono gli elevati livelli di cortisolo e una ridotta HRV come potenziali endofenotipi della depressione. Tuttavia, date le evidenze di una risposta relativamente piatta e non reattiva di secrezione del cortisolo in risposta allo stress nei pazienti con depressione (Peeters, Nicholson & Berkhof, 2003; Burke et al., 2005), studi futuri dovrebbero approfondire le variazioni dei livelli di cortisolo in risposta ad un fattore di stress nelle persone a rischio di depressione.

Ridotta attività motoria. Data la crescente attenzione alle alterazioni motorie e, contemporaneamente, la mancanza di misure oggettive per valutarle, la recente introduzione del Sistema Sensorimotorio all'interno della matrice RDoC attribuisce una significativa

importanza alla necessità di esaminare le disfunzioni motorie non come epifenomeno delle patologie psichiatriche ma come componente con un forte potenziale prognostico e patofisiologico (Garvey & Cuthbert, 2017; Lemke et al., 1999; Shankman, Mittal & Walther 2020). Il sistema motorio è intrinsecamente legato ai processi di regolazione affettiva e cognitiva (Garvey & Cuthbert, 2017) e i sintomi psicomotori rappresentano un promettente contributo nella comprensione dell'inerzia affettiva/motivazionale come indicatore precoce di depressione. Tuttavia, anche data la recente introduzione del dominio motorio, resta ancora da chiarire se le anomalie motorie siano associate al rischio di depressione e in che misura (es. ritardo/agitazione psicomotoria). Una bassa attività fisica è stata ripetutamente associata alla depressione (Difrancesco et al., 2019; Schuch et al., 2017). Tuttavia, la maggior parte degli studi che ha indagato i disturbi motori nella depressione si è concentrata su individui con sintomatologia corrente, impedendo di distinguere se i deficit rappresentano una manifestazione della sintomatologia attuale o possono essere considerati anche in termini di eziologia e vulnerabilità (Shankman, Mittal & Walther, 2020). In questa prospettiva, emerge l'importanza di studi condotti sui pazienti in remissione e di studi longitudinali sulle popolazioni a rischio.

Una ridotta attività fisica è stata rilevata attraverso l'actigrafia sia in pazienti con depressione attuale che in fase di remissione (Pye et al., 2021; Shankman, Mittal & Walther, 2020; Figura 3.7).

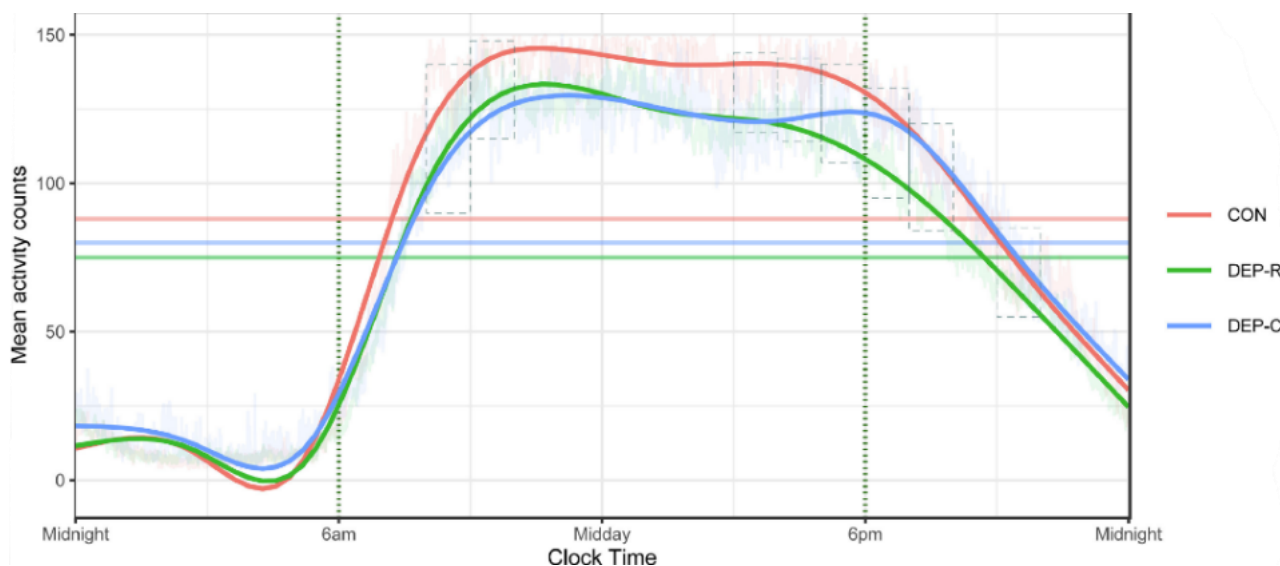


Figura 3.7. Sono riportate le medie dell'attività motoria giornaliera misurata attraverso l'actigrafia per 14 giorni consecutivi in partecipanti con depressione corrente (DEP-C) e in remissione (DEP-R), a confronto con il gruppo di controllo (CON) (Tratto da: Pye et al., 2021).

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, i risultati mostrati nella Figura 3.7 suggeriscono una ridotta attività motoria come possibile indicatore di vulnerabilità alla depressione. Tuttavia, le prove sono ancora insufficienti. La ridotta attività come possibile

endofenotipo della depressione dovrebbe essere approfondita attraverso studi condotti su individui ad alto rischio per la presenza di una storia familiare del disturbo.

In conclusione, questa breve panoramica pone l'accento sulla centralità della componente disposizionale come potenziale marcatore di rischio clinicamente significativo che potrebbe spiegare aspetti centrali della sintomatologia depressiva, tra cui anedonia, rallentamento psicomotorio, presenza di stanchezza e affaticamento, apatia e inerzia comportamentale, da ricondurre ad una ridotta attivazione dei sistemi motivazionali appetitivo e difensivo e, quindi, come descritto nei paragrafi precedenti, ad una ridotta tendenza all'azione. Gli indicatori psicofisiologici si sono rivelati particolarmente utili nella comprensione della vulnerabilità alla depressione e dei processi disposizionali. Inoltre, stanno contribuendo in modo significativo al perfezionamento della matrice RDoC nel contesto del rischio (Dell'Acqua et al., 2023; Shankman & Gorka, 2015). Per questi motivi, nella Tabella 4 sono sintetizzati attraverso una lente RDoC i principali indici psicofisiologici che propongono la ridotta disposizione affettiva-motivazionale come endofenotipo della depressione nelle popolazioni a rischio. Come evidenziato nel secondo capitolo, un indice particolarmente utile di misura disposizionale e tendenza all'azione è rappresentato dal riflesso di *startle* che ha dimostrato un'alterazione della modulazione affettiva nei pazienti con depressione. Quindi, è fondamentale considerare il riflesso di *startle* anche nel contesto della vulnerabilità.

**EVIDENZE DI UNA RIDOTTA DISPOSIZIONE AFFETTIVO-MOTIVAZIONALE NELLA
DEPRESSIONE RIPORTATE ANCHE NELLE CONDIZIONI DI VULNERABILITÀ**

Unità di analisi

	INDICI PSICOFISIOLOGICI	SIGNIFICATO FUNZIONALE	
Domini	SISTEMA DI AROUSAL/REGOLAZIONE	HPA (cortisolo) ANS (es. ridotta HRV)	Ridotta reattività a stimoli affettivi
	SISTEMA COGNITIVO	Eye-tracking Decelerazione cardiaca	Bias attenzionali verso gli stimoli spiacevoli
	SISTEMA DI VALENZA POSITIVA	Ridotti HRV, ERP, SC, Startle	Ridotta reattività a stimoli piacevoli
	SISTEMA DEI PROCESSI SOCIALI	Ridotta HR	Ridotta reattività a stimoli sociali
	SISTEMA DI VALENZA NEGATIVA	Decelerazione cardiaca Ridotti ERP, SC, Startle	Ridotta reattività a stimoli spiacevoli
	SISTEMA SENSORIMOTORIO	Actigrafia	Ridotta attività motoria

Tabella 4. Sono riportate le principali evidenze derivanti dagli indici psicofisiologici (una delle unità di analisi della matrice RDoC) in relazione ai diversi domini RDoC, strettamente interrelati. Queste evidenze, rilevate sia nella depressione che nelle popolazioni di rischio, hanno contribuito a comprendere la ridotta disposizione affettiva-motivazionale come aspetto centrale nella depressione e come meccanismo di vulnerabilità. In verde è descritto il significato funzionale che deriva dall'alterazione dei diversi indicatori.

3.3 Modulazione affettiva del riflesso di *startle* nel rischio di depressione

Gli studi che hanno indagato l'ereditabilità della modulazione del riflesso di *startle* hanno dimostrato un'elevata ereditabilità (59-61%) dell'ampiezza assoluta della risposta, cioè dell'ampiezza basale dello *startle* (Anokhin, Golosheykin & Heath, 2007). A conferma di ciò, in uno studio di O'Brien-Simpson et al. (2009), è emerso che in partecipanti con episodi depressivi pregressi ma senza sintomi depressivi attuali una ridotta ampiezza basale dello *startle* ha predetto la ricaduta e la presenza di sintomi depressivi nel periodo di *follow-up* (Figura 3.8).

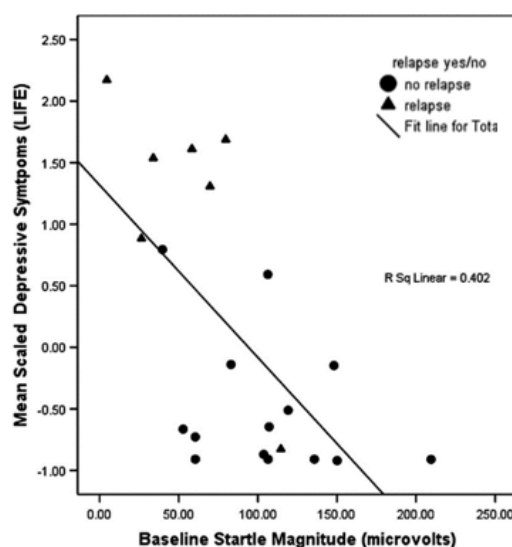


Figura 3.8. Il grafico mostra i risultati della regressione lineare condotta per indagare se l'ampiezza di base dello *startle* alla valutazione iniziale (*baseline startle magnitude*) potesse predire la ricaduta (*relapse*) e i sintomi depressivi misurati attraverso la LIFE (*Longitudinal Interval Follow-up Evaluation*) nel periodo di *follow-up* (Tratto da O'Brien-Simpson et al., 2009).

Inoltre, nonostante la presenza di influenze genetiche sulla modulazione del riflesso di *startle* in base al contesto affettivo non sia stata dimostrata (Anokhin, Golosheykin & Heath, 2007), prove crescenti sulle popolazioni a rischio di depressione suggeriscono un'alterata modulazione affettiva dello *startle* come fattore di vulnerabilità e possibile endofenotipo della ridotta disposizione affettiva-motivazionale.

In particolare, le prove di un ridotto potenziamento affettivo dello *startle* in risposta agli stimoli spiacevoli sono state estese anche agli individui con disforia (Messerotti Benvenuti et al., 2020). Come mostrato nella Figura 3.9, mentre il gruppo di controllo (senza disforia) ha mostrato il potenziamento atteso in risposta agli stimoli spiacevoli, gli individui con disforia hanno mostrato una significativa riduzione del potenziamento dello *startle* in risposta alle immagini spiacevoli.

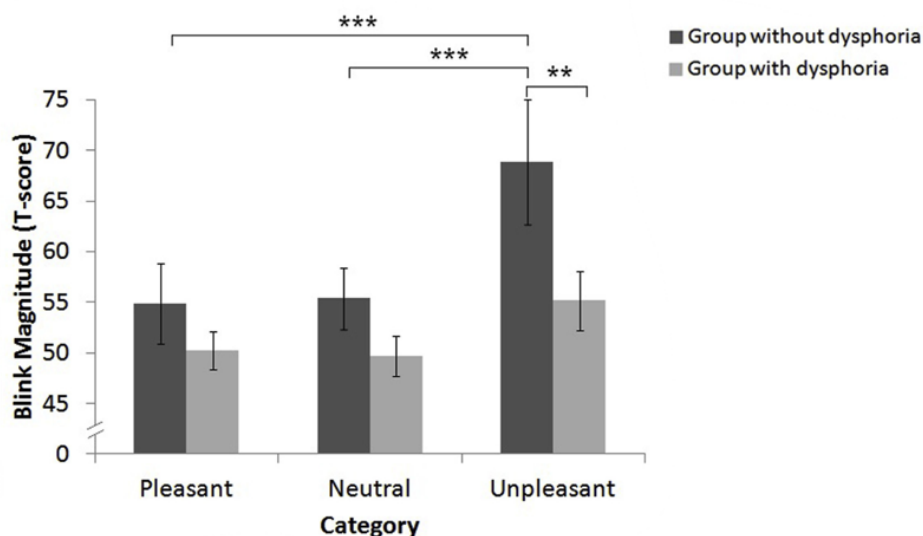


Figura 3.9. Sono riportate le medie delle ampiezze dello *startle blink* per immagini piacevoli, neutre e spiacevoli nel gruppo con disforia e nel gruppo senza disforia. Le barre di errore rappresentano l'errore standard dalla media (SEM). Gli asterischi indicano la presenza di una differenza significativa ($**p < .01$ $***p < .001$) (Adattato da Messerotti Benvenuti et al., 2020).

Questi risultati confermano negli individui con disforia il *pattern* osservato nelle persone con depressione rispetto alla risposta emozionale nei confronti degli stimoli spiacevoli. Invece, la modulazione dello *startle* in risposta agli stimoli piacevoli è meno chiara: entrambi i gruppi (con disforia e senza disforia) non hanno mostrato la tipica attenuazione del riflesso agli stimoli piacevoli (Figura 3.9). Questo risultato è coerente con il *pattern* di risposta evidenziato negli individui con depressione dagli studi considerati, che consiste in una mancanza di attenuazione dello *startle* o, in alcuni casi, aumentato potenziamento in risposta agli stimoli piacevoli (Allen, Trinder e Brennan, 1999; Dichter & Tomarken, 2008). Tuttavia, la mancata modulazione del riflesso nel gruppo di controllo è discordante dalla maggior parte dei risultati presenti in letteratura. Una possibile spiegazione a questa incongruenza è la conferma che il riflesso di *startle* sia più utile come misura motivazionale difensiva piuttosto che appetitiva.

Un'area cruciale all'interno del sistema motivazionale difensivo è l'amigdala (LeDoux, 2000), che ha un ruolo fondamentale nell'elaborazione di stimoli salienti da un punto di vista affettivo. Sia nei pazienti con depressione che negli individui ad alto rischio per familiarità è stata osservata un'iperattivazione dell'amigdala, soprattutto in risposta a stimoli negativi (Dean & Keshavan, 2017; Monk et al., 2008; Ramasubbu et al., 2014; Sheline et al., 2001). L'amigdala, responsabile della reazione di difesa, è nota per il suo ruolo centrale nella modulazione del riflesso di *startle* (Stegagno & Angrilli, 2010; Vaidyanathan et al., 2014): lesioni dell'amigdala riducono l'ampiezza del riflesso (Davis, Walker & Lee, 1999; Stegagno & Angrilli, 2010). Il circuito neurale che regola il riflesso è il circuito talamo-amigdala-ponto-spino-motorio. In particolare, sono coinvolte le vie efferenti dal nucleo centrale dell'amigdala al nucleo reticolare del ponte caudale (PnC), tanto che lesioni in queste aree sono associate ad

una ridotta ampiezza dello *startle* (Lee et al., 1996; Stegagno & Angrilli, 2010; Zheng & Schmid, 2023). Una recente revisione di Zheng & Schmid (2023) sui circuiti neurali del riflesso riconosce nel tronco cerebrale caudale un ruolo chiave: i neuroni situati nel tronco cerebrale integrano informazioni sensoriali provenienti da diverse modalità, hanno un'alta soglia di attivazione e attivano direttamente i motoneuroni del midollo spinale provocando la contrazione muscolare della risposta di *startle*.

Data l'evidenza di un'iperattivazione dell'amigdala insieme alla presenza dominante di un tono dell'umore negativo, ci si aspetterebbe un aumento della reattività fisiologica verso gli stimoli spiacevoli, in linea con l'ipotesi dell'iperreattività alle emozioni negative, come discusso nel primo capitolo. Quindi, dato lo stretto controllo dell'amigdala sulla reazione riflessa, ci si aspetterebbe un potenziamento affettivo dello *startle* in risposta agli stimoli spiacevoli (Boecker & Pauli, 2019). Tuttavia, questo non accade. Come già accennato nel primo capitolo, ad una maggiore elaborazione degli stimoli negativi non corrisponde una maggiore disposizione affettiva-motivazionale. L'iperattivazione dell'amigdala sembra coesistere con un ridotto potenziamento del riflesso in risposta a stimoli spiacevoli. Una possibile spiegazione deriva dagli studi fMRI che hanno dimostrato una ridotta connettività dell'amigdala nella depressione rispetto al gruppo di controllo con diverse regioni cerebrali implicate nella depressione (Ramasubbu et al., 2014). In particolare, una ridotta connettività con aree della corteccia prefrontale e con il tronco encefalico, che comprende il nucleo reticolare del ponte caudale, potrebbero spiegare perché le persone con depressione mostrano una ridotta reattività comportamentale agli stimoli negativi (Rottenberg et al., 2015). Inoltre, è stata osservata una ridotta connettività tra l'amigdala e il nucleo caudato, entrambi implicati nel comportamento motivazionale e nell'elaborazione delle emozioni sia piacevoli che spiacevoli. L'alterata connettività amigdale-striatale potrebbe essere alla base della riduzione delle risposte motivazionali e comportamentali nella depressione (Ramasubbu et al., 2014).

Questa breve panoramica mette in luce il significativo contributo che deriva da specifici indicatori psicofisiologici. In questo contesto, il riflesso di *startle* costituisce una misura strettamente motivazionale (Lang, Bradley & Cuthbert, 1998), fondamentale per comprendere il *pattern* di disposizione affettiva-motivazionale associato alla sintomatologia depressiva (Dichter et al., 2004; Dichter & Tomarken, 2008). La modulazione affettiva del riflesso rappresenta un promettente contributo verso una comprensione più specifica dei meccanismi di rischio sottostanti a disturbi in elevata comorbilità con la depressione, tra cui i disturbi d'ansia: depressione e ansia sembrano essere caratterizzati da *pattern* distinti di reattività fisiologica. Ad esempio, uno studio di Kujawa et al. (2015) ha rilevato nei bambini con una storia materna di ansia un aumentato potenziamento dello *startle* durante la visione di immagini spiacevoli, in maniera opposta a quanto discusso rispetto alla vulnerabilità per la depressione.

Gli indicatori psicofisiologici e, in questo contesto, il riflesso di *startle*, aggiungono informazioni che non sempre coincidono con il livello esperienziale. In particolare, l'evidenza che il *bias* di elaborazione affettiva verso gli stimoli spiacevoli non sia sostenuto da una maggiore disposizione affettiva e tendenza all'azione propone il riflesso di *startle* come misura disposizionale intimamente legata alla propensione ad agire in funzione del contesto emozionale. Ne deriva l'importanza di indagare anche la componente motoria attraverso misure dirette e oggettive del livello di attività motoria come l'actigrafia che, come discusso nel capitolo precedente, rappresenta una promettente misura accessoria del riflesso di *startle*.

Tuttavia, nonostante le prove crescenti e promettenti di un'alterata modulazione affettiva del riflesso di *startle* anche in popolazioni a rischio come gli individui con una storia passata di depressione (O'Brien-Simpson et al., 2009; Vaidyanathan et al., 2014) o persone con disforia (Messerotti Benvenuti et al., 2020), gli studi presenti in letteratura non sono sufficienti per definire una ridotta modulazione dello *startle* come endofenotipo e indicatore di vulnerabilità dell'inerzia motivazionale associata alla depressione. In particolare, in letteratura mancano studi che indaghino la modulazione del riflesso in persone con una storia familiare di depressione. Similmente, gli studi che indagano il livello di attività motoria nelle popolazioni di rischio per la depressione sono ancora carenti. Come sintetizzato nella Tabella 5, ad oggi i dati presenti in letteratura sono insufficienti per chiarire questi aspetti. In particolare, si segnala la mancanza di studi che utilizzino i suddetti indicatori psicofisiologici in persone sane con una storia familiare di depressione.

STARTLE REFLEX (motivazione)	ACTIGRAFIA (attività motoria)
↓ <ul style="list-style-type: none"> • Depressione - Allen, Trinder e Brennan, 1999; - Dichter & Tomarken, 2008; - Kaviani et al., 2004 	↓ <ul style="list-style-type: none"> • Depressione - Difrancesco et al., 2019; - Pye et al., 2021 - Scuch et al., 2017
↓ <ul style="list-style-type: none"> • Disforia - Messerotti Benvenuti et al., 2020 	? <ul style="list-style-type: none"> • Disforia
↓ <ul style="list-style-type: none"> • Storia passata di depressione - O'Brien-Simpson et al., 2009 	↓ <ul style="list-style-type: none"> • Storia passata di depressione - Pye et al., 2021
? <ul style="list-style-type: none"> • Storia familiare di depressione 	? <ul style="list-style-type: none"> • Storia familiare di depressione

Tabella 5. È riportata una breve panoramica degli studi presenti in letteratura sulla ridotta modulazione dello *startle* e sulla ridotta attività motoria nella depressione e nelle popolazioni di rischio.

Per questi motivi, il presente studio ha avuto l'obiettivo di indagare la modulazione affettiva del riflesso di *startle* in giovani adulti con familiarità per la depressione ma senza sintomi depressivi, utilizzando l'actigrafia come misura accessoria per esplorare se *startle* e actigrafia sono in grado di fornire informazioni complementari su una ridotta risposta emotionale come fattore di rischio per lo sviluppo di depressione.

CAPITOLO 4

LA RICERCA

4.1 Introduzione e ipotesi sperimentali

Nei capitoli precedenti sono state illustrate le caratteristiche principali della depressione, un disturbo in preoccupante crescita, anche nelle fasce d'età più giovanili, con decorso spesso cronico e ricorrente. Ne deriva l'urgente priorità di identificare indicatori precoci di depressione, in un'ottica di prevenzione. Nel quadro sintomatologico descritto, complesso ed eterogeneo, è emerso come aspetto centrale la disposizione affettivo-motivazionale, che si esprime attraverso un'attenuata risposta emozionale agli stimoli ambientali. In particolare, evidenze crescenti suggeriscono una ridotta reattività emozionale come meccanismo di vulnerabilità (ad es., Benning & Ait Oumeziane, 2017; Messerotti Benvenuti et al., 2020; Kayser et al., 2017; Kujawa et al., 2012), portando un crescente supporto all'*Emotional Context Insensitivity hypothesis* (ECI) (Bylsma, Morris & Rottenberg, 2008), che attribuisce al disimpegno affettivo-motivazionale verso stimoli piacevoli e spiacevoli un ruolo di primo piano nella patogenesi e nella sintomatologia della depressione. Alla base della ridotta disposizione a rispondere ci sarebbe una ridotta attivazione dei sistemi motivazionali appetitivo e difensivo con conseguenti ampie riduzioni della disposizione ad agire e del comportamento motivato, rispettivamente di approccio e di evitamento (Bylsma, 2021; Rottenberg & Hindash, 2015). In supporto all'ECI sono state osservate ridotte risposte psicofisiologiche a tutti gli stimoli affettivi, con particolare riferimento ad una ridotta risposta emozionale verso stimoli piacevoli (Bowyer et al., 2022; Nusslock & Alloy, 2017; Proudfit et al., 2015). L'ampia letteratura in merito ha tuttavia dato meno spazio alle evidenze riguardanti la reattività agli stimoli spiacevoli, con dati ancora incongruenti (Bylsma, 2021): nonostante l'esperienza emozionale soggettiva abbia portato ad ipotizzare che la depressione si associ ad un'incrementata disposizione affettiva spiacevole, potrebbe non essere scontato.

Un secondo aspetto critico in letteratura riguarda l'utilizzo prevalente di misure di elaborazione emozionale (EEG e potenziali evento relati) o di reattività autonoma (frequenza cardiaca e conduttanza cutanea). Una quota minore di studi si è focalizzata su una misura specifica della disposizione affettiva agli stimoli spiacevoli, il potenziamento del riflesso di *startle* che, quindi, rappresenta una misura chiave nello studio della disregolazione motivazionale, sia come correlato della depressione che come potenziale meccanismo di

vulnerabilità. In linea con il modello ECI, gli studi presenti in letteratura riportano un ridotto potenziamento dello *startle* in risposta a stimoli spiacevoli sia in individui con depressione (ad es., Allen, Trinder & Brennan, 1999; Kaviani et al., 2004) che negli individui con disforia (Messerotti Benvenuti et al., 2020) e con una storia passata di depressione (O'Brien-Simpson et al., 2009; Vaidyanathan et al., 2014), indicando una scarsa propensione alla disposizione affettiva difensiva in relazione al disturbo. Inoltre, alcuni studi hanno rilevato una ridotta attenuazione del riflesso in risposta a stimoli piacevoli in individui con depressione (ad es., Kaviani et al., 2004; O'Brien-Simpson et al., 2009), suggerendo uno scarso coinvolgimento verso emozioni piacevoli e gratificanti. Tuttavia, come è emerso nei capitoli precedenti, i dati presenti in letteratura riguardo alla modulazione affettiva del riflesso in risposta a stimoli piacevoli sono più discordanti, plausibilmente perché lo *startle*, essendo principalmente una risposta difensiva, potrebbe essere più utile come misura del sistema motivazionale difensivo rispetto a quello appetitivo (Messerotti Benvenuti et al., 2020).

Un terzo elemento cruciale è valutare la possibilità di utilizzare protocolli di studio della disposizione affettivo-motivazionale, in particolare attraverso la modulazione del riflesso di *startle* o altre misure somato-motorie, come indicatori precoci di inerzia motivazionale nella vulnerabilità alla depressione, anche attraverso il confronto tra il livello fisiologico e quello esperienziale. Infatti, soprattutto in un'ottica di prevenzione, la presenza di covariazione o dissociazione tra il livello fisiologico (modulazione affettiva del riflesso di *startle*) e il livello esperienziale permette di ottenere informazioni complementari e non sovrapponibili: la presenza di un'alterazione disposizionale in entrambi i livelli rafforzerebbe l'inerzia motivazionale come meccanismo di rischio per lo sviluppo di depressione, mentre la dissociazione tra i due livelli potrebbe mettere in luce significati funzionali diversi delle due misure che, quindi, rifletterebero aspetti diversi della disposizione affettiva-motivazionale. Inoltre, la disposizione a rispondere potrebbe essere influenzata da strategie disfunzionali di regolazione emotionale che sono state associate alla depressione, tra cui l'interferenza cognitivo-affettiva legata alla rimuginazione (Moberly & Watkins, 2008; Nolen-Hoeksema, 1991). Per questi motivi, nel presente studio sono state valutate le misure soggettive di valenza e *arousal*, la scala di apatia, che riflette la disposizione comportamentale-affettiva, e la scala di rimuginazione legata all'interferenza cognitivo-affettiva.

La presenza di una storia familiare di depressione rappresenta una condizione specifica di rischio per lo sviluppo di depressione maggiore (Elsayed et al., 2019; Weissman et al., 2016) e, quindi, è un modello ottimale per lo studio di indicatori precoci del disturbo. In particolare, una storia familiare di depressione aumenta il rischio di insorgenza di depressione da tre a quattro volte (Weissman et al., 2016), con un rischio maggiore tra le ragazze e le donne

(Keedwell et al., 2012). Riassumendo, l'obiettivo del presente studio era focalizzato su tre aspetti principali:

- selezionare una misura specifica di disposizione motivazionale difensiva e appetitiva, cioè la modulazione affettiva del riflesso di *startle*;
- indagare la modulazione affettiva del riflesso di *startle* in giovani adulti con una storia familiare di depressione ma senza sintomi depressivi attuali, al fine di analizzare il processo di disposizione motivazionale sottostante. Infatti, ad oggi mancano studi che abbiano valutato la modulazione affettiva del riflesso di *startle* nei gruppi ad alto rischio dovuto alla familiarità.
- indagare una possibile relazione tra il pattern di disposizione motivazionale, rilevato a livello fisiologico, e le misure soggettive del tono emozionale (autovalutazione emozionale), della disposizione comportamentale-affettiva (disposizione all'apatia) e dell'interferenza cognitivo-affettiva, in relazione alla tendenza alla ruminazione.

In particolare, è stato ipotizzato che:

1. gli individui con una storia familiare di depressione mostrassero un ridotto potenziamento del riflesso di *startle* in risposta a stimoli spiacevoli, rispetto alle immagini neutre e al gruppo di controllo;
2. gli individui con una storia familiare di depressione mostrassero una ridotta attenuazione del riflesso in risposta a stimoli piacevoli, rispetto alle immagini neutre e al gruppo di controllo;
3. a livello soggettivo, i partecipanti con familiarità per la depressione valutassero le immagini positive e negative come meno piacevoli e spiacevoli ed entrambe come meno attivanti rispetto al gruppo di controllo, in linea con il modello ECI;
4. a livello soggettivo, i partecipanti con familiarità per la depressione mostrassero punteggi più elevati di apatia e di rimuginazione rispetto al gruppo di controllo e che questi correlassero con un ridotto potenziamento e una ridotta attenuazione del riflesso di *startle* in risposta a stimoli spiacevoli e piacevoli.

4.2 Metodo

4.2.1 Partecipanti

Al fine di identificare giovani adulti senza sintomi depressivi, 164 studenti universitari hanno completato una versione online del *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II; Beck, Steer, & Brown, 1996; versione italiana di Ghisi et al., 2006). Il BDI-II è un questionario *self-report* valido e affidabile per valutare la presenza e la gravità dei sintomi depressivi in campioni della popolazione sana e patologica. La modalità di risposta consiste in una scala *Likert* a quattro

punti (0-3) e il punteggio varia da 0 a 63. Più alto è il punteggio maggiore è la presenza di sintomi depressivi. Nella versione italiana, il *cut-off* per sintomatologia depressiva lieve è un punteggio di 12 (Ghisi et al., 2006). I partecipanti che hanno ottenuto un punteggio uguale o inferiore a 12 nella versione italiana online del BDI-II ($n = 62$) sono stati invitati a partecipare allo studio. Al fine di completare la procedura di *screening*, circa una settimana dopo aver compilato il BDI-II, ai partecipanti è stato 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 & Borroni, 2017), che permette di escludere gli individui con episodio depressivo maggiore attuale o episodio maniacale attuale. Inoltre, al fine di identificare i partecipanti con familiarità per la depressione, è stata somministrata la versione italiana del *Family History Screen* (FHS; Weissman et al., 2000), che consente di valutare la presenza di depressione nei familiari di primo grado (genitori, fratelli, figli) e di escludere la familiarità per altri disturbi.

I partecipanti che hanno ottenuto punteggi uguali o inferiori a 12 al BDI-II e con un familiare di primo grado con depressione e senza familiarità per altri disturbi psicopatologici sono stati assegnati al gruppo sperimentale di persone con familiarità per la depressione [$n=21$; 14 F; età media (M) = 22.81, deviazione standard (SD) = 2.23; punteggio BDI-II, $M = 4.71$, $SD = 3.08$]. Al gruppo di controllo, invece, sono stati assegnati i partecipanti che hanno ottenuto un punteggio uguale o inferiore a 12 al BDI-II e che non hanno familiarità per alcun disturbo psicopatologico [$n=33$; 22 F; età media (M) = 21.94, deviazione standard (SD) = 1.41; punteggio BDI-II, $M = 3.52$, $SD = 2.88$].

Al fine di garantire una migliore distinzione tra i gruppi, gli individui che hanno soddisfatto i criteri episodio depressivo maggiore attuale o episodio maniacale attuale alla SCID-5-CV o che avevano familiarità per altri disturbi psicopatologici sono stati esclusi. Tutti i partecipanti reclutati per il presente studio non presentavano disturbi neurologici o di altra natura medica e non assumevano psicofarmaci. I due gruppi non presentavano differenze significative di età ($p = .08$), sesso ($p = .77$), anni di scolarità ($p = .77$) e punteggi al BDI-II ($p = .15$). Le caratteristiche demografiche del campione sono riportate nella Tabella 6.

Variabili	Controlli (n=33)	Familiarità (n=21)	p value
Età (anni)	21.94 (1.41)	22.81 (2.23)	.08
Sesso (% femmine)	66.6	66.6	.77
Istruzione (anni)	14.91 (1.65)	15.05 (1.55)	.77
BDI-II	3.52 (2.88)	4.71 (3.08)	.15

Tabella 6. Variabili demografiche e punteggi BDI-II per gruppo. Per il calcolo del *p*-value relativo all'età, agli anni di istruzione e al BDI-II è stato utilizzato il test *t*-Student; per quello relativo al sesso è stato utilizzato il test chi-quadrato. Note: i dati continui sono riportati in *M* (*SD*) e i dati categorici in *n* (%). *M*=Media, *SD*=Deviazione Standard.

4.2.2 Strumenti

Gli strumenti utilizzati durante la raccolta dei dati sono: il questionario *self-report* per la valutazione dei sintomi depressivi, l'intervista clinica SCID-5-CV, il *Family History Screen*, la registrazione psicofisiologica tramite elettromiografia (EMG), il compito di visione passiva di immagini a diverso contenuto emozionale e le misure soggettive per la valutazione di valenza e *arousal* delle immagini presentate, apatia e ruminazione.

- **Misure psicologiche di screening:** oltre al BDI-II (Beck, Steer, & Brown, 1996; versione italiana di Ghisi et al., 2006), in fase di *screening* sono state somministrate le versioni italiane del modulo A della SCID-5-CV e del *Family History Screen* (FHS). Il modulo A della SCID-5-CV è stato somministrato da uno psicologo qualificato per indagare la presenza di disturbi dell'umore. Il FHS, composto da 17 item, è stato somministrato attraverso un colloquio strutturato per valutare la presenza di psicopatologia nei parenti biologici del partecipante (genitori e fratelli/sorelle), tra cui depressione, disturbi d'ansia, disturbo da uso di sostanze e tentativi di suicidio. In particolare, per la valutazione della familiarità per la depressione sono stati presi in considerazione gli item 8, 9, 10 che indagano i seguenti sintomi: umore depresso, mancanza di energie e disturbi del sonno. Data la rilevanza del FHS nel presente studio, gli item relativi alla valutazione della familiarità per la depressione sono riportati in Appendice (Allegato 1).
- **Registrazione psicofisiologica:** per misurare il riflesso di *startle*, l'elettromiogramma (EMG) è stato registrato tramite due elettrodi in Ag/AgCl di diametro 25 mm posizionati sul muscolo *orbicularis oculi* sotto l'occhio destro.
L'elettrooculogramma (EOG) è stato registrato attraverso due elettrodi del diametro di 8 mm posizionati sopra e sotto l'occhio sinistro (EOG verticale) per consentire, in fase di riduzione del segnale, la correzione degli artefatti provocati dagli ammiccamenti

spontanei (*blink*) dei partecipanti. Per tutti gli elettrodi si è mantenuta l'impedenza tra 0-10 k Ω . I segnali EMG e EOG sono stati amplificati, filtrati e registrati in corrente alternata in modo continuativo utilizzando un amplificatore eego™ (ANT Neuro, Enschede, Paesi Bassi). La frequenza di campionamento del segnale era di 1000 Hz. Durante la registrazione è stato applicato un filtro *notch* a 50 Hz.

- **Compito di visione passiva emozionale:** il paradigma sperimentale consisteva in un compito di visione passiva di immagini a diverso contenuto emozionale. Ai partecipanti è stato chiesto di osservare le immagini che comparivano sullo schermo, posto a circa 1 metro di distanza dal soggetto. Le immagini sono state selezionate dall'*International Affective Picture System* (IAPS; Lang, Bradley & Cuthbert, 2005), sulla base delle valutazioni standardizzate di *arousal* e valenza affettiva (Tabella 7).

Categoria emozionale	Valenza	Arousal
Piacevole	6.96 (0.48)	6.51 (0.39)
Neutra	4.90 (0.26)	2.88 (0.75)
Spiacevole	2.92 (0.66)	6.50 (0.49)

Tabella 7. Sono rappresentati i valori medi (SD) di valenza e arousal su una scala da 1 a 9, ottenuti in base ai punteggi standardizzati del IAPS (Lang, Bradley & Cuthbert, 2008) delle immagini utilizzate nello studio.

In particolare, sono state utilizzate 72 diapositive suddivise in base alla valenza (piacevole, neutra, spiacevole) e all'*arousal* (alta-bassa attivazione). Le 72 diapositive sono state ripartite in 3 categorie: 24 piacevoli ad alto *arousal*, 24 neutre a basso *arousal* e 24 negative ad alto *arousal*. Le immagini piacevoli erano costituite da immagini altamente attivanti quali scene erotiche, sport estremo o avventura; gli stimoli spiacevoli invece rappresentavano scene altamente attivanti a contenuto minaccioso, come aggressioni armate e animali in posizione di attacco; le immagini neutre a basso *arousal* rappresentavano volti, paesaggi urbani e oggetti di uso comune senza una chiara connotazione emotiva. Le immagini sono state presentate per 6000 ms ciascuna in una sequenza semi-randomizzata, cioè non comparivano mai di seguito due immagini con la stessa valenza affettiva.

Ogni trial aveva inizio con una baseline di 3 secondi in cui lo schermo del PC appariva grigio con punto di fissazione rappresentato da una croce bianca al centro dello schermo. Seguiva poi la presentazione dell'immagine, della durata di 6 secondi, e un intervallo inter-trial (ITI) di durata variabile da 6 a 8 secondi in cui compariva di nuovo il punto

di fissazione su schermo grigio. Ogni trial era quindi suddiviso in baseline (3 s), stimolo (6 s) e ITI (6-8 s). Durante ogni trial è stato presentato uno *startle probe* uditivo a diversi intervalli di latenza dopo la comparsa dell'immagine o dell'ITI (300, 1500, 3500 ms) (Figura 4.1).

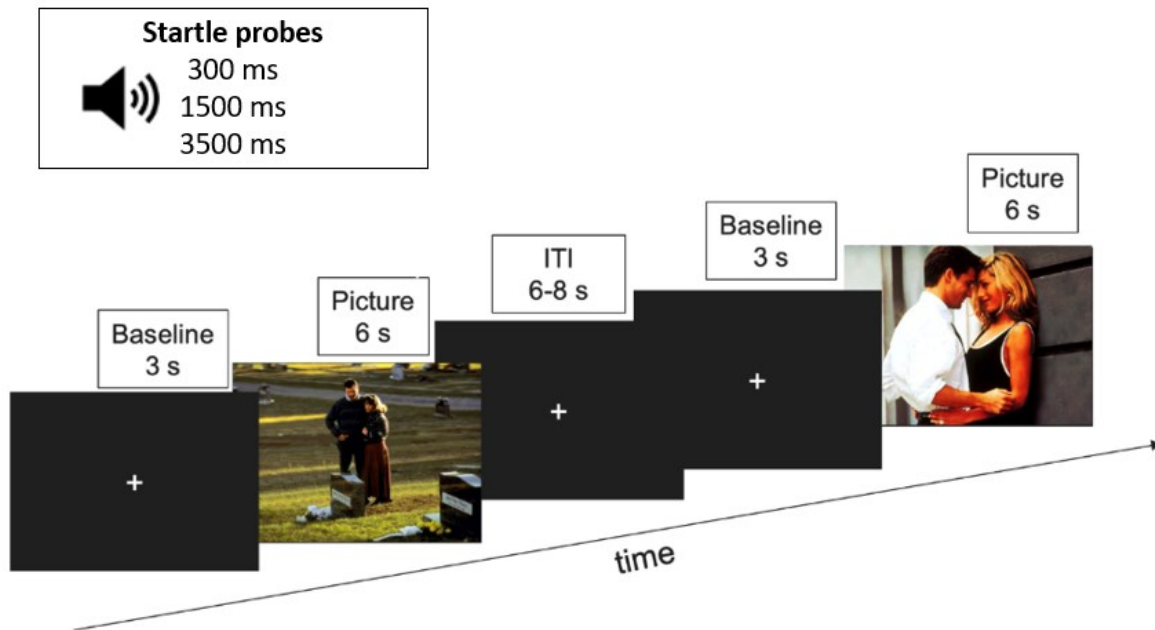


Figura 4.1. Esempio del compito sperimentale di visione passiva emozionale utilizzato.

Gli intervalli di latenza sono stati scelti per valutare l'andamento temporale della modulazione del riflesso di *startle*, dai processi di elaborazione attenzionale (300 ms) alle prime fasi e al completamento del processo di elaborazione affettiva-motivazionale, rispettivamente 1500 e 3500 ms.

In questo modo, si sono ottenute otto epoche per condizione temporale (300, 1500, 3500 ms) in ogni categoria emozionale (piacevole, neutra, spiacevole) e nell'ITI.

Lo stimolo acustico per elicitare lo *startle* consisteva in un forte rumore bianco (100 dB) di durata 50 ms, con tempo di ascesa istantaneo ed è stato somministrato binauralmente attraverso cuffie Sennheiser (modello HD 280 Pro). Le immagini venivano presentate su un monitor a 19 pollici utilizzando il software E-prime 2.0 (Psychology Software Tools).

- **Misure soggettive:** in seguito al compito di visione passiva delle immagini emotigene, al partecipante sono state ripresentate 36 immagini (12 per ogni categoria emozionale) dal compito di visione passiva delle immagini emozionali, chiedendogli di valutare valenza e *arousal* tramite il *Self-Assessment Manikin* (SAM; Bradley & Lang, 1994) (Figura 4.2).

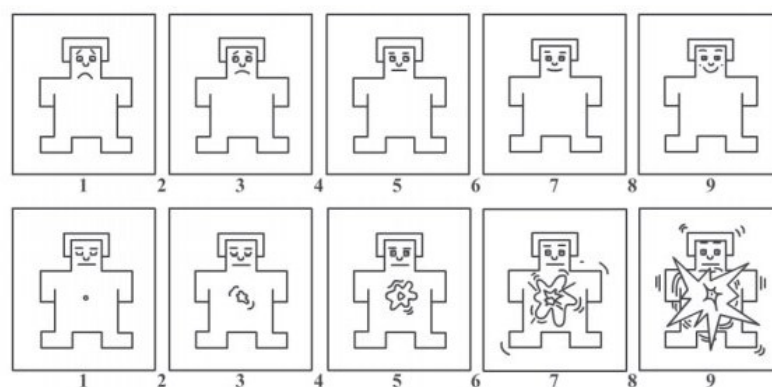


Figura 4.2. L'immagine rappresenta le scale di autovalutazione SAM: in alto la scala per la valutazione della valenza, mentre in basso quella per la valutazione dell'*arousal*.

Inoltre, indipendentemente dal compito di visione passiva delle immagini, i partecipanti hanno compilato la versione online della *scala di autovalutazione dell'apatia* (Marin, 1991; versione italiana di Isella et al., 1998) (Allegato 2) e della *Ruminative Response Scale* (RRS; Nolen-Hoeksema, Morrow, 1991; versione italiana di Palmieri, Gapsarre & Lanciano, 2007) (Allegato 3). La scala dell'apatia è un questionario *self-report* composto da 18 item sviluppati per indagare le manifestazioni comportamentali, cognitive ed emotive dell'apatia, definita come carenza di motivazione. Al partecipante è richiesto di valutare quanto si rispecchia in ogni item nelle ultime quattro settimane scegliendo tra quattro alternative (M = Molto, A = Abbastanza, P = Poco, N = Per Niente). Il punteggio totale, compreso tra 18 e 72 riflette il livello di apatia: più alto è il punteggio maggiore è l'apatia autoriferita). Inoltre, possono essere attribuiti i punteggi delle sottoscale relative ai diversi aspetti del disturbo: apatia comportamentale, apatia cognitiva e apatia emotiva.

La RRS, invece, è un questionario *self-report* sviluppato per valutare come le persone reagiscono ai sentimenti di tristezza, malinconia e umore depresso in termini di ruminazione su sé stessi, sui sintomi e sulle possibili cause/conseguenze dell'umore depresso. Il questionario è costituito da 22 item valutati su una scala Likert a quattro punti da 1 (mai) a 4 (sempre), che compongono due sottoscale dello stesso questionario: *Riflessione* e *Rimuginazione*. In particolare, nel presente studio è stata presa in considerazione la sottoscala *Rimuginazione*, che misura la tendenza a contemplare passivamente la propria condizione e i propri stati emotivi. Infatti, la rimuginazione è la componente maggiormente associata alla depressione e rappresenta una strategia maladattiva di regolazione emozionale (Treyner, Gonzales & Nolen-Hoeksema, 2003).

4.2.3 Procedura sperimentale

Prima della sessione in laboratorio veniva chiesto ai partecipanti di evitare il consumo alcol, caffeina o sostanze stupefacenti nelle ore precedenti allo studio. All'arrivo in laboratorio ogni partecipante leggeva il consenso informato, nel quale veniva brevemente descritta la procedura sperimentale, venivano chiarite la tutela della privacy e dell'anonimato e veniva sottolineato il carattere volontario della partecipazione e il diritto di interrompere lo studio in qualsiasi momento. Dopo la firma del consenso informato da parte del partecipante, lo sperimentatore procedeva alla raccolta dei dati personali attraverso una breve intervista (età, anni di istruzione, anamnesi medica per disturbi neurologici e psichiatrici, farmaci e sostanze assunte recentemente). Al fine di completare la procedura di *screening*, lo sperimentatore somministrava il modulo A della SCID-5-CV sugli episodi dell'umore attuali e passati e il *Family History Screen* (FHS) per indagare la familiarità per psicopatologia.

Completata questa fase, il partecipante veniva accompagnato in una stanza isolata acusticamente e fatto accomodare su una poltrona di fronte allo schermo adibito al compito sperimentale. Dopo la procedura di montaggio dei sensori per la rilevazione dell'EMG e dell'EOG, ai partecipanti veniva chiesto di trovare una posizione quanto più comoda e rilassata possibile in modo da ridurre i movimenti e gli ammiccamenti ed evitare la produzione di artefatti. Lo sperimentatore forniva le istruzioni per lo svolgimento del compito di visione passiva e faceva indossare le cuffie al partecipante. A questo punto lo sperimentatore attenuava la luce e usciva dalla stanza. Al fine di verificare la qualità del segnale e permettere al partecipante di familiarizzare con la situazione, veniva effettuata una registrazione dei segnali psicofisiologici in base per la durata di 3 minuti.

Successivamente, prima dell'inizio di visione passiva, in presenza dello sperimentatore veniva fatto eseguire un blocco di prova costituito da 6 trial, in cui venivano mostrate 2 immagini per ogni condizione emozionale, permettendo quindi al partecipante di familiarizzare con il paradigma sperimentale. Al termine di questo blocco di prova, lo sperimentatore usciva nuovamente dalla stanza e il soggetto poteva iniziare la prova in qualsiasi momento premendo la barra spaziatrice sulla tastiera. Terminato il compito di visione passiva, veniva chiesto al soggetto di valutare 36 delle immagini mostrate in precedenza sulle scale di valenza e *arousal* del SAM. Infine, veniva eseguita una breve intervista di *debriefing* per verificare che la partecipazione all'esperimento non avesse turbato lo stato d'animo del partecipante ed eventualmente ripristinare un adeguato tono dell'umore. La durata dell'intera procedura era di circa 1 ora e 30 minuti.

4.2.4 Riduzione dei dati EMG del riflesso di *startle*

Per la riduzione dei dati EMG e l'analisi delle risposte di *startle* è stato utilizzato il software Biopac Acqknowledge 5.0 (Biopac Systems Inc., USA). Il segnale è stato filtrato attraverso un filtro passa banda 28-500 Hz e rettificato e integrato con un intervallo temporale di 40 ms. Seguendo le raccomandazioni di Blumenthal et al. (2005), l'ampiezza del riflesso di *startle* è stata calcolata come la differenza tra il valore EMG al picco di risposta e il valore medio EMG durante la *baseline*, definita nel periodo di 50 ms prima dell'inizio dello *startle probe*. La risposta di picco è stata rilevata come valore EMG massimo in una finestra temporale di 20-250 ms dopo l'inizio del suono (*startle probe*) (Amrhein et al., 2004; Bradley, Cuthbert & Lang, 1993; Dichter, Tomarken & Baucom, 2002). In alcuni casi, la finestra temporale per il calcolo del picco EMG massimo è stata estesa a 300 ms, data la risposta di *startle* tardiva di alcuni soggetti (Conzelmann, McGregor & Pauli, 2015). I *trial* senza risposte di *startle* osservabili sono stati valutati con valore pari a zero. Inoltre, sono stati esclusi i *trial* in cui c'erano artefatti durante la *baseline* (da 50 ms prima dello *startle probe*) o in cui l'*eyeblink* si è verificato nel periodo immediatamente precedente all'inizio dello stimolo acustico o prima dei 20 ms dopo lo *startle probe*. Ogni soggetto, per essere incluso nelle analisi statistiche, doveva presentare almeno 2 *trial* validi (degli 8 totali) per ogni condizione, senza artefatti e con valore diverso da zero. Sono stati esclusi dalle analisi dei dati EMG del riflesso di *startle* 15 partecipanti, perché avevano meno di 2 risposte di *startle* valide. Il campione finale era composto da 16 partecipanti nel gruppo con familiarità per la depressione e 23 partecipanti nel gruppo di controllo.

Le ampiezze del riflesso di *startle* sono state standardizzate all'interno di ciascun soggetto. Sono state utilizzate le ampiezze ottenute durante gli ITI come distribuzione di riferimento per riportare i risultati in *z-scores*; i punteggi ottenuti sono stati trasformati in *t-scores* attraverso la formula $(z \times 10) + 50$. Questa procedura di standardizzazione ha permesso di rimuovere le differenze interindividuali nell'ampiezza assoluta del riflesso preservando le differenze *within-subjects* in risposta alle diverse condizioni (Bradley, Codispoti & Lang, 2006).

4.2.5 Disegno sperimentale e analisi statistiche

Le analisi dei dati hanno previsto un disegno misto (*within- e between subjects*) per confrontare sia le ampiezze del riflesso di *startle* nei due gruppi in risposta a stimoli piacevoli, spiacevoli e neutri a diverse latenze (300, 1500-3500 ms), che le risposte soggettive di valenza e *arousal* fornite dai soggetti durante la compilazione del SAM in riferimento alle immagini mostrate durante il compito sperimentale. Inoltre, è stato effettuato un t test a campioni

indipendenti per valutare differenze tra i due gruppi nelle misure soggettive e sono state condotte analisi correlazionali per indagare l'associazione tra le misure soggettive e la modulazione affettiva del riflesso di *startle*. Le analisi statistiche sono state effettuate sul software JAMOVI.

Analisi riflesso di *startle*. Per l'analisi dell'ampiezza del riflesso di *startle* nei due gruppi è stata effettuata una ANOVA mista, con il Gruppo come fattore *between-subjects* e la Categoria (positive, neutre, negative) e il Tempo (300, 1500, 3500 ms) come fattori *within-subjects*. Gli effetti significativi sono stati seguiti da confronti *post-hoc* utilizzando il test di Tukey HSD. Nella Figura 4.3 è schematizzato il disegno sperimentale previsto per le analisi del livello fisiologico.

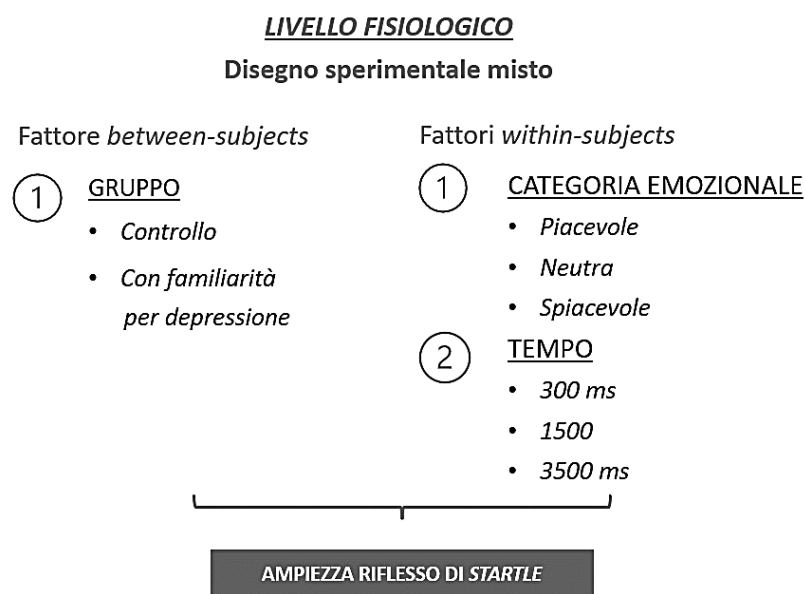


Figura 4.3. L'analisi dell'ampiezza del riflesso di *startle* ha previsto un disegno sperimentale misto con il Gruppo (controllo e sperimentale) come fattore tra i soggetti (*between-subjects*) e Categoria emozionale (piacevole, neutra e spiacevole) e Tempo (300 e 1500-3500 ms) come fattori entro i soggetti (*within-subjects*).

Misure soggettive. Per l'analisi delle misure soggettive è stato effettuato un t-test a campioni indipendenti per indagare eventuali differenze tra i due gruppi nel livello di apatia, nell'uso della ruminazione come strategia di regolazione emozionale (RRS) e nei sintomi depressivi (BDI-II). Inoltre, è stata effettuata un'analisi della varianza (ANOVA) mista con il Gruppo (controlli e persone con familiarità per depressione) come fattore *between-subjects* e la Categoria (piacevole, neutra, spiacevole) come fattore *within-subjects*. Le analisi sono state condotte sulla valenza e l'*arousal* autoriferiti attraverso il SAM. Nella Figura 4.4 è schematizzato il disegno sperimentale previsto per le analisi del livello soggettivo.

LIVELLO SOGGETTIVO

Disegno sperimentale misto

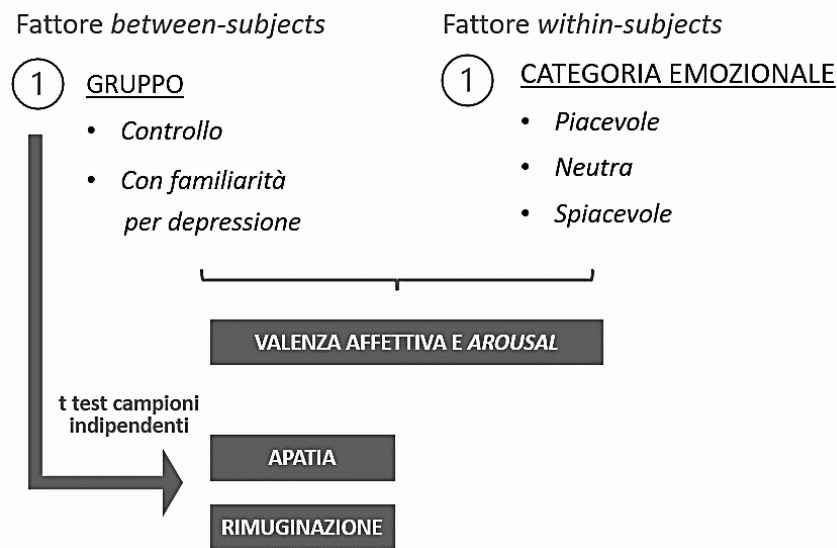


Figura 4.4. L'analisi delle valutazioni soggettive di valenza affettiva e arousal ha previsto un disegno sperimentale misto con il Gruppo (controllo e sperimentale) come fattore tra i soggetti (*between-subjects*) e Categoria emozionale (piacevole, neutra e spiacevole) come fattore entro i soggetti (*within-subjects*). Invece, per l'analisi delle misure soggettive di apatia e rimuginazione è stato effettuato un t test a campioni indipendenti con il Gruppo come variabile indipendente.

Infine, sono state condotte della analisi correlazionali per indagare la possibile interazione tra la modulazione affettiva del riflesso di *startle* e le misure soggettive. A tal fine, le risposte di *startle* verso le immagini neutre sono state sottratte alle risposte elicitate dagli stimoli piacevoli e spiacevoli. In questo modo, si sono ottenuti i punteggi differenziali del riflesso di *startle* per le immagini positive e negative rispetto alle neutre.

4.3 Risultati

4.3.1 Riflesso di *startle*

L'ANOVA mista a misure ripetute ha mostrato un effetto significativo della Categoria ($p < .001$), che è stato ulteriormente supportato da una significativa interazione Gruppo x Categoria ($p = .007$). Invece, non è emerso un principale effetto significativo del Tempo ($p = .51$). Per questo motivo, l'effetto del Tempo non è stato oggetto del presente studio e gli intervalli di latenza di 1500 e 3500 ms sono stati considerati come unica condizione temporale, riferita alla fase di elaborazione tardiva delle immagini presentate, in cui prevale la modulazione affettiva del riflesso di *startle*.

Dai confronti *post-hoc* è emerso che nel gruppo di controllo l'ampiezza del riflesso di *startle* era significativamente maggiore in risposta alle immagini spiacevoli rispetto alle neutre ($p = .001$). Tuttavia, le ampiezze del riflesso non differivano né in risposta alle immagini

piacevoli rispetto a quelle neutre ($p = .90$) né tra le immagini piacevoli e spiacevoli ($p = .06$). Diversamente dai soggetti di controllo, nel gruppo con familiarità per la depressione non c'era una differenza significativa tra le ampiezze del riflesso di *startle* in risposta alle immagini spiacevoli e neutre ($p = .14$). Invece, le ampiezze dello *startle* erano significativamente minori in risposta alle immagini piacevoli rispetto alle neutre ($p = .01$) e alle spiacevoli ($p < .001$).

Vale la pena sottolineare che mentre il gruppo di controllo ha mostrato un'ampiezza significativamente maggiore in risposta alle immagini spiacevoli rispetto a quelle neutre, nelle persone con familiarità per la depressione non si è osservato un effetto significativo (Figura 4.5).

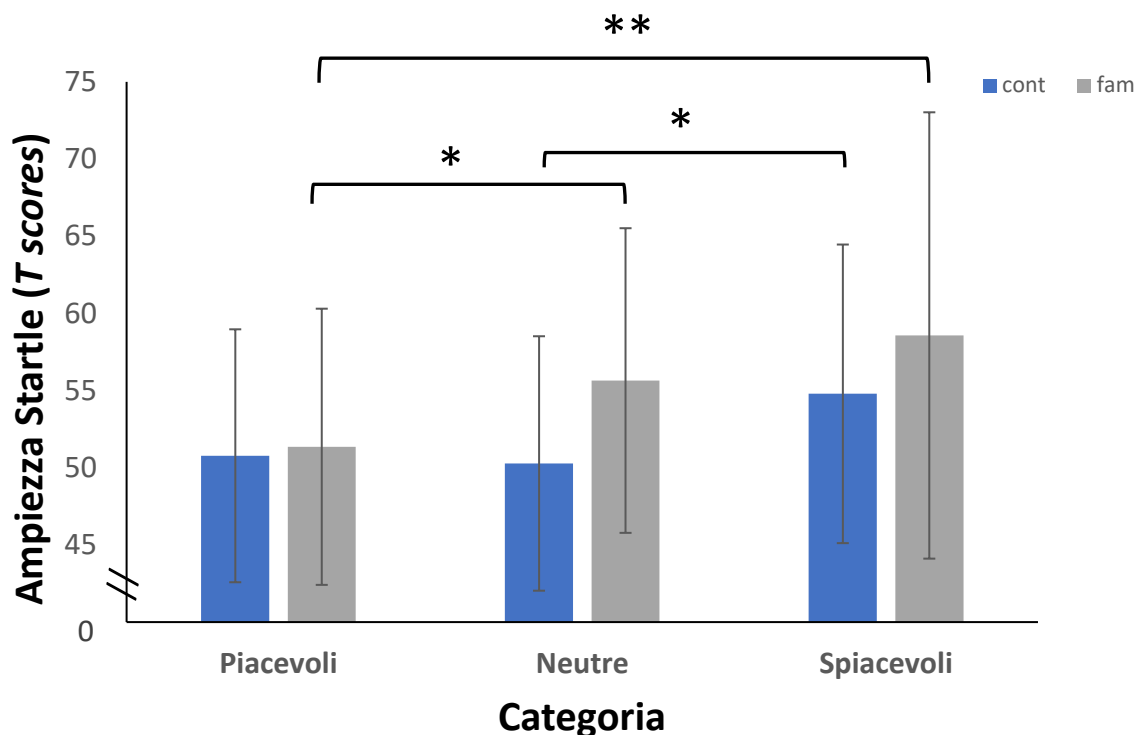


Figura 4.5. Sono riportate le medie delle ampiezze del riflesso di *startle* (*T-scores*) in risposta ad immagini piacevoli, neutre e spiacevoli nel gruppo di controllo e nel gruppo con familiarità per la depressione. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media. * $p < .05$; ** $p < .001$

Successivamente, l'ANOVA mista è stata effettuata separatamente nei due gruppi sperimentali per distinguere i risultati emersi nel gruppo di controllo e nel gruppo con familiarità per la depressione. Ipotezzando che le differenze significative osservate nei gruppi dipendessero dalla fase di elaborazione tardiva, in cui prevale la modulazione affettiva del riflesso di *startle*, sono stati considerati gli intervalli di latenza di 1500 e 3500 ms come unica categoria. In entrambi i gruppi non è stata rilevata una differenza significativa dell'ampiezza dello *startle* in risposta alle immagini piacevoli rispetto alle neutre (gruppo di controllo, $p = .85$; gruppo sperimentale, $p = .25$). Nel gruppo di controllo è stata rilevata una differenza significativa delle risposte di *startle* tra le immagini piacevoli e spiacevoli ($p = .01$). Inoltre, i

risultati hanno confermato che la differenza significativa rilevata nell'ampiezza del riflesso di *startle* nelle condizioni di spiacevolezza a confronto con le neutre era presente solo nel gruppo di controllo ($p = .01$). Il gruppo con familiarità per la depressione, invece, non mostrava il tipico potenziamento affettivo del riflesso in risposta alle immagini spiacevoli, a confronto con le neutre ($p = .60$) e neanche una differenza significativa durante la visione di immagini piacevoli e spiacevoli ($p = .06$) (Figura 4.6).

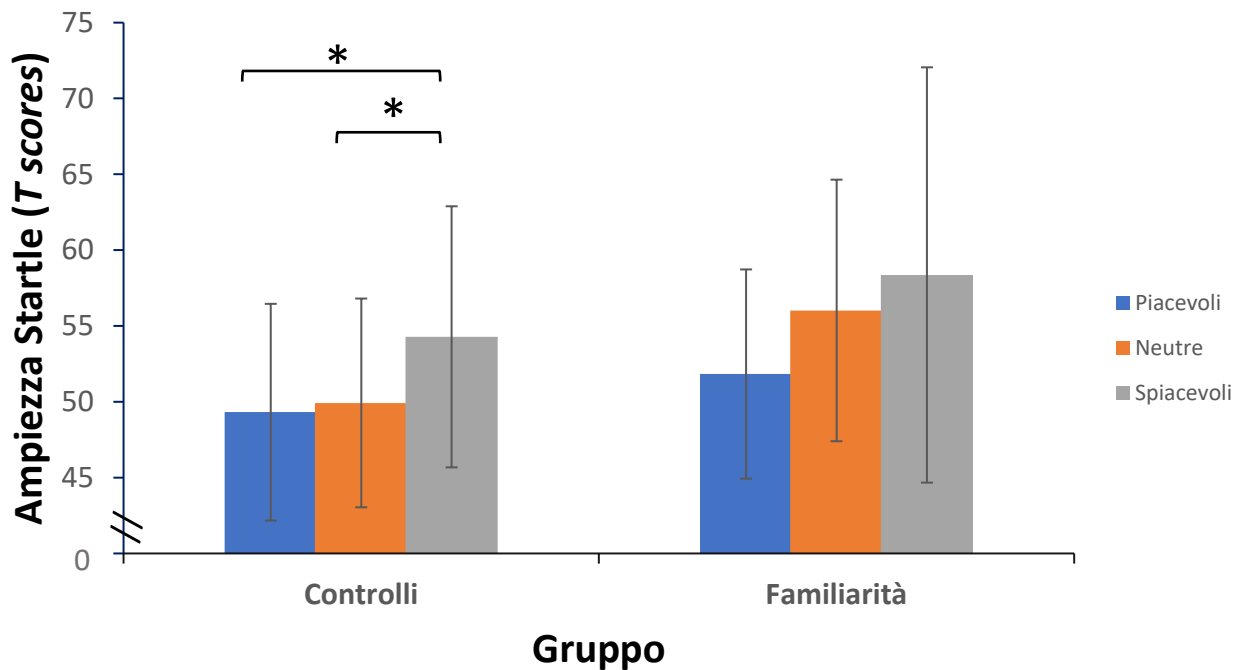


Figura 4.6. A sinistra sono riportate le medie delle ampiezze del riflesso di *startle* (*T-scores*) in risposta ad immagini piacevoli, neutre e spiacevoli nel gruppo di controllo. A destra, invece, le medie delle ampiezze del riflesso di *startle* (*T-scores*) in risposta ad immagini piacevoli, neutre e spiacevoli nel gruppo con familiarità per la depressione. Sono stati considerati come unica misura i *T-scores* dell'ampiezza del riflesso di *startle* a 1500 e 3500 ms di latenza. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media (*DS*). * $p < .05$.

4.3.2 Misure soggettive

Le misure soggettive ottenute dalla compilazione del SAM, che comprendevano la valenza e l'*arousal*, non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi. Per la dimensione della valenza, le analisi hanno evidenziato un effetto principale della Categoria significativo ($p < .001$). Non è stato invece riscontrato un effetto principale significativo per la variabile Gruppo ($p = .12$) e per l'interazione Gruppo x Categoria ($p = .26$). In entrambi i gruppi le immagini positive sono state valutate come più piacevoli e le immagini negative come più spiacevoli rispetto alle neutre, a cui sono stati assegnati punteggi intermedi (Figura 4.7).

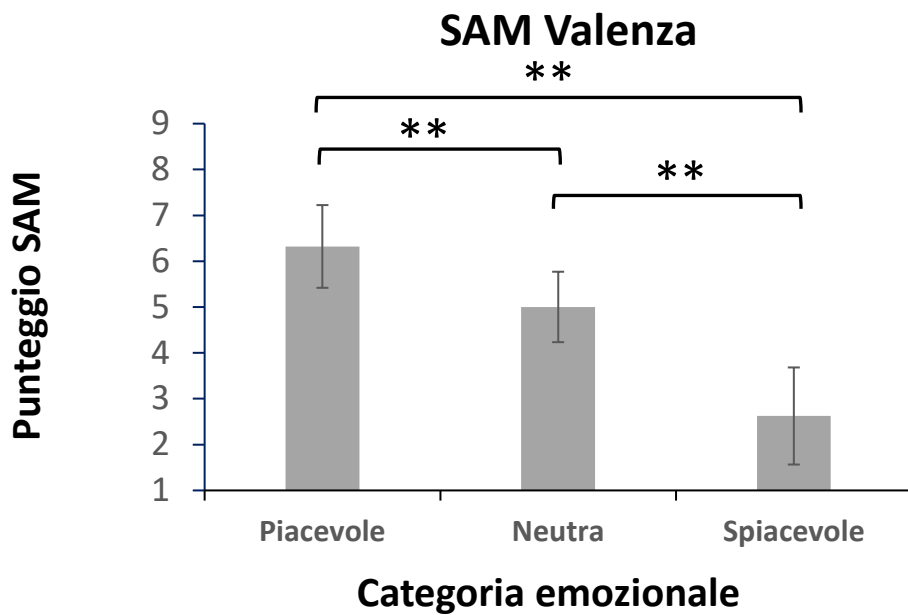


Figura 4.7. Valutazioni soggettive dei due gruppi sperimentali sulla dimensione della valenza in funzione della categoria emozionale delle immagini. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media. ** $p < .001$

Similmente, per la dimensione dell'*arousal* le analisi hanno evidenziato un effetto principale della Categoria significativo ($p < .001$). Invece, non è stato riscontrato un effetto principale significativo per la variabile Gruppo ($p = .06$) e per l'interazione Gruppo x Categoria ($p = .99$). Entrambi i gruppi hanno valutato come maggiormente attivanti le immagini spiacevoli e piacevoli rispetto a quelle neutre, con una maggiore attivazione delle immagini spiacevoli rispetto alle piacevoli (Figura 4.8).

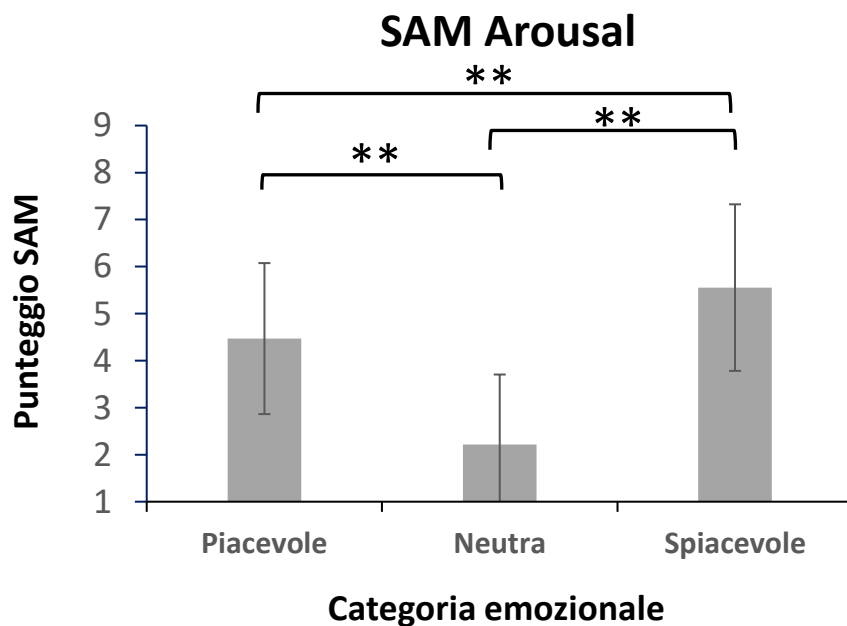


Figura 4.8. Valutazioni soggettive dei due gruppi sperimentali sulla dimensione di *arousal* in funzione della categoria emozionale delle immagini. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media. ** $p < .001$.

Inoltre, i risultati del t-test non hanno evidenziato differenze significative tra i due gruppi nei sintomi depressivi e nel livello di apatia. Invece, i due gruppi sperimentali differivano significativamente nelle risposte fornite alla RRS ($p=.04$), in particolare i partecipanti con familiarità per la depressione presentavano punteggi in media più elevati nella sottoscala *Rimuginazione* ($p = .02$) (Figura 4.9).

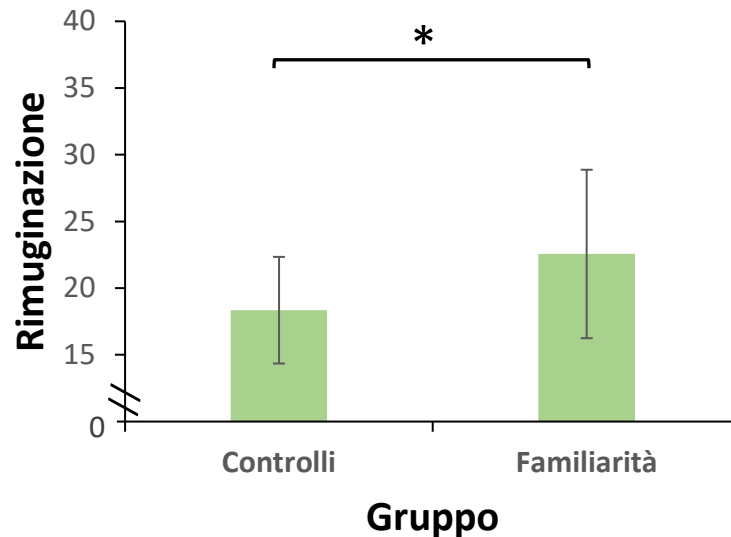


Figura 4.9. Media dei punteggi alla sottoscala *Rimuginazione* nel gruppo di controllo e nelle persone con familiarità per la depressione. Le barre di errore indicano la deviazione standard dalla media. $*p < .05$.

Infine, le analisi correlazionali non hanno mostrato un effetto significativo tra la modulazione affettiva del riflesso di *startle* durante la fase di elaborazione tardiva e le risposte soggettive al *Self-Assessment Manikin*, alla scala di apatia e alla sottoscala *Rimuginazione* (RRS).

4.4 Discussione

L'obiettivo centrale del presente studio era indagare i processi di disposizione affettiva-motivazionale in giovani adulti sani con familiarità per la depressione, selezionando una misura specifica di disposizione motivazionale difensiva e appetitiva, cioè la modulazione affettiva del riflesso di *startle*. A tal fine, è stato registrato il riflesso di *startle* durante un compito di visione passiva di immagini a diverso contenuto emozionale (piacevole, neutro, spiacevole), selezionate dalla raccolta standardizzata IAPS (Lang, Bradley & Cuthbert, 2005). La presenza di stimoli emotigeni ha permesso di elicitare l'attivazione dei sistemi motivazionali, come dimostrato dalle adeguate modificazioni dell'esperienza soggettiva lungo le dimensioni della valenza affettiva e dell'*arousal*, facilitando l'esplorazione di possibili alterazioni nei processi disposizionali associati al rischio di depressione. Al fine di comprendere il pattern di disposizione affettiva-motivazionale e le possibili alterazioni associate alla vulnerabilità alla

depressione, sono state considerate anche misure soggettive del tono emozionale (in termini di valenza e *arousal*) e della componente motivazionale, cioè la scala di apatia. Inoltre, data la centralità dell'interazione tra componente cognitiva e affettiva, è stato indagato l'impiego della rimuginazione come strategia di regolazione emozionale disfunzionale che potrebbe interferire sulla disposizione a rispondere.

In linea con il modello ECI (*Emotional Context Insensitivity*), considerata la relazione tra depressione e deficit motivazionale e, in particolare, l'evidenza di un ridotto potenziamento affettivo del riflesso di *startle* sia nelle persone con depressione che negli individui con disforia, ci si aspettava che:

1. le persone con familiarità per la depressione mostrassero una ridotta risposta emozionale verso stimoli spiacevoli, indicata da un ridotto potenziamento affettivo del riflesso di *startle* in risposta alle immagini spiacevoli rispetto alle neutre e al gruppo di controllo;
2. le persone con familiarità per la depressione, mostrassero una ridotta risposta emozionale verso stimoli piacevoli, indicata da una ridotta attenuazione del riflesso di *startle* in risposta alle immagini piacevoli rispetto alle neutre e al gruppo di controllo;
3. a livello soggettivo, le persone con familiarità per la depressione differissero nelle misure di valenza e *arousal* rispetto al gruppo di controllo, riferendo una minore piacevolezza/spiacevolezza e una minore attivazione in risposta alle immagini emotive;
4. a livello soggettivo, i partecipanti con familiarità per la depressione riferissero maggiori livelli di apatia e rimuginazione rispetto al gruppo di controllo e che questi correlassero con un ridotto potenziamento e una ridotta attenuazione del riflesso di *startle* in risposta a stimoli spiacevoli e piacevoli.

Alla luce degli obiettivi posti, le analisi statistiche hanno considerato l'ampiezza del riflesso di *startle* e la sua relazione con le misure soggettive descritte.

I risultati hanno rilevato un effetto significativo dato dalla condizione emozionale e dall'interazione tra categoria e gruppo. Sulla base della letteratura precedente, si è ipotizzato che le differenze rilevate si producessero durante la fase di elaborazione affettiva delle immagini (1500-3500 ms). Infatti, mentre i soggetti di controllo hanno mostrato il tipico potenziamento del riflesso di *startle* a 1500-3500 ms dopo la presentazione delle immagini spiacevoli rispetto a quelle neutre, ad indicare un'adeguata attivazione del sistema motivazionale difensivo, le persone con familiarità per la depressione hanno mostrato un attenuato potenziamento del riflesso in risposta agli stimoli spiacevoli rispetto a quelli neutri, mostrando quindi una ridotta disposizione a rispondere in contesti minacciosi. Quindi, riguardo alla prima ipotesi, i risultati hanno confermato una ridotta risposta emozionale verso gli stimoli spiacevoli nelle persone a rischio di depressione per la presenza di una storia familiare del

disturbo. Questo risultato è coerente con l'ipotesi di una ipoattivazione del sistema motivazionale difensivo come potenziale meccanismo di vulnerabilità nella depressione.

Per quanto riguarda la seconda ipotesi sperimentale, contrariamente a quanto ipotizzato, sia il gruppo sperimentale che il gruppo di controllo non hanno mostrato la tipica attenuazione del riflesso di *startle* in risposta agli stimoli piacevoli, non mostrando alcuna differenza significativa rispetto alle immagini neutre. Il dato osservato nel gruppo di controllo è discordante con la maggior parte dei risultati presenti in letteratura che, in maniera coerente, riporta nelle persone sane un'inibizione del riflesso di *startle* in risposta agli stimoli piacevoli (Boecker & Pauli, 2019). È possibile che nelle persone con depressione, invece, i dati siano più contrastanti, tanto che alcuni studi hanno mostrato una mancata attenuazione dello *startle* o, addirittura, una maggiore ampiezza del riflesso in risposta alle immagini positive, suggerendo che gli stimoli piacevoli potrebbero essere percepiti come aversivi (Allen, Trinder & Brennan, 1999; Boecker & Pauli, 2019). Tuttavia, l'utilizzo di altre misure psicofisiologiche più sensibili ai processi di ricompensa, tra cui l'EEG e i potenziali evento-relati, hanno dimostrato una significativa riduzione della risposta emozionale ad eventi e stimoli gratificanti (Bowyer et al., 2022; Nusslock & Alloy, 2017; Proudfit et al. 2015), confermata anche da resoconti soggettivi di una ridotta sensibilità al piacere (Dunn et al., 2004). Quindi, come discusso nei capitoli precedenti, gli studi presenti in letteratura concordano nel riportare un'iporeattività alle emozioni positive come meccanismo centrale nella depressione, suggerendo una ridotta attivazione del sistema motivazionale appetitivo. Alla luce di questi dati, è plausibile ritenere che il riflesso di *startle* confermi uno scarso coinvolgimento del sistema motivazionale appetitivo e rappresenti una misura di rilievo del sistema motivazionale difensivo rispetto a quello appetitivo, riflettendo principalmente una risposta difensiva.

Mentre a livello fisiologico sono state osservate differenze significative tra i due gruppi, come discusso, le misure soggettive di *arousal* e valenza delle immagini non hanno rilevato differenze significative. Quindi, la terza ipotesi sperimentale non è stata confermata. Infatti, nonostante il gruppo con familiarità per la depressione si differenziasse dal gruppo di controllo nel potenziamento affettivo del riflesso di *startle* in condizioni spiacevoli, i due gruppi non differivano nelle risposte soggettive fornite sulla scala della valenza affettiva e dell'*arousal* percepito. Quindi, le autovalutazioni di valenza affettiva e *arousal* indicano un'adeguata risposta soggettiva all'esperienza emozionale. Infine, la quarta ipotesi sperimentale è stata confermata solo parzialmente. Infatti, contrariamente a quanto ipotizzato, i due gruppi non differivano nelle misure soggettive di apatia, mostrando che a livello soggettivo nelle persone con familiarità per depressione non sembra essere presente una ridotta motivazione. Invece, in linea con quanto ipotizzato, i due gruppi si sono differenziati nelle risposte soggettive alla sottoscala *Rimuginazione*, supportando l'ipotesi che uno stile di pensiero caratterizzato da una

contemplazione passiva dei propri stati emotivi potrebbe interferire con il processo di elaborazione emozionale, impegnando in un'eccessiva attività cognitiva e, quindi, portando a disimpegnarsi dagli stimoli e dall'ambiente esterno.

Questi dati, insieme alla mancanza di correlazione del riflesso di *startle* con le misure soggettive, suggeriscono due possibili spiegazioni:

1. le scale di valutazione soggettiva non riflettono adeguatamente il ruolo funzionale della risposta di *startle* (o viceversa), facendo supporre che l'esperienza soggettiva e la modulazione affettiva del riflesso possano rappresentare aspetti diversi della disposizione affettivo-motivazionale;
2. la modulazione affettiva del riflesso di *startle* rappresenta un adeguato endofenotipo di alterazione disposizionale precoce, mostrando una maggiore sensibilità rispetto alle misure soggettive;

In riferimento al primo punto, un'altra misura che sta dimostrando una crescente efficacia nella comprensione della disposizione ad agire è l'actigrafia, di cui si è accennato in precedenza. un metodo oggettivo e non invasivo di rilevazione del livello di attività motoria in un determinato periodo. Infatti, come discusso nei capitoli precedenti, la concettualizzazione della risposta emozionale come tendenza all'azione mette in luce l'importanza di considerare il livello di attività motoria come variabile accessoria della disposizione motivazionale. Pur non essendo inclusa nel presente lavoro una trattazione esaustiva del rapporto tra vulnerabilità alla depressione e actigrafia (il presente studio è inserito in un più ampio progetto di ricerca sugli indicatori precoci di vulnerabilità alla depressione), alcuni dati preliminari, riportati di seguito, possono contribuire a completare il quadro qui presentato.

La media di attività fisica svolta da ogni soggetto nelle ore diurne, espressa in milligravità (mg), ha evidenziato la presenza di differenze significative nei due gruppi, in particolare durante il *weekend*) (Figura 4.10).

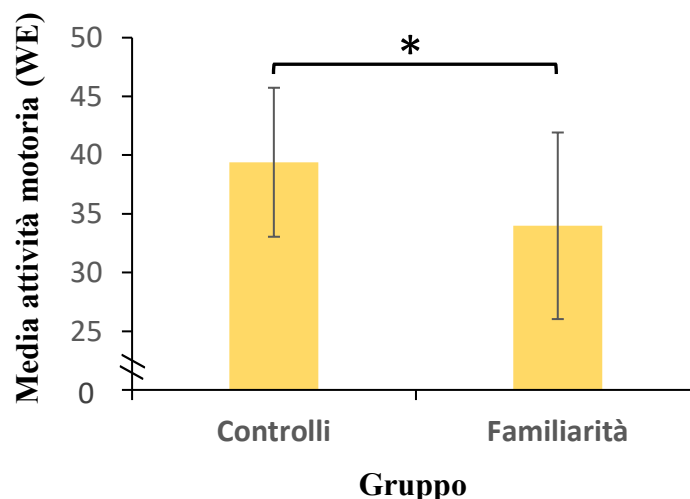


Figura 4.10. Livello medio giornaliero di attività motoria durante il *weekend* (WE) nel gruppo di controllo e nelle persone con familiarità per depressione. Le barre di errore indicano la deviazione standard dalla media. $*p < .05$.

Quindi, le persone a rischio di depressione, quando non sono impegnate nelle attività quotidiane previste durante la settimana (es. università/lavoro), tendono a muoversi di meno. Questi risultati preliminari supportano una ridotta attività motoria come possibile meccanismo di vulnerabilità nella depressione, in accordo con i principali studi presenti in letteratura (Pye et al., 2021; Shankman, Mittal & Walther, 2020). Se confermati in successivi studi, questi dati potrebbero suggerire la presenza di due potenziali marcatori precoci, la ridotta modulazione affettiva del riflesso di *startle* e una ridotta attività motoria nel rischio di depressione.

Il secondo punto emerso dai risultati di questo studio è centrale nella presente discussione, evidenziando la modulazione affettiva del riflesso di *startle* come promettente misura per esplorare alterazioni precoci della disposizione motivazionale verso stimoli spiacevoli e, quindi, fornendo un contributo fondamentale al dibattito, ancora vivo in letteratura, riguardo ai modelli di reattività emozionale in risposta agli stimoli spiacevoli nella depressione. Infatti, i risultati ottenuti, che si aggiungono alle altre evidenze riportate nei capitoli precedenti, non supportano la nota ipotesi del potenziamento negativo (Bylsma et al., 2008), contribuendo piuttosto a sostenere l'ipotesi di una ridotta disposizione affettiva-motivazionale a tutti i contesti emotivi, quindi anche quelli spiacevoli, in accordo con l'*Emotional Context Insensitivity hypothesis* (ECI). A livello fisiologico, quindi, oltre ai dati già presenti in letteratura per i pazienti con depressione e con disforia, ci sono prove sempre più evidenti di una ridotta risposta emozionale verso stimoli spiacevoli in persone sane con familiarità per la depressione, sostenendo una ridotta disposizione motivazionale e tendenza all'azione come meccanismo di vulnerabilità. Questo cambiamento di prospettiva rappresenta un passaggio fondamentale nella concettualizzazione della sintomatologia depressiva che, per molto tempo, ha dato per scontata la presenza di una maggiore reattività ai contesti spiacevoli come meccanismo centrale della patologia.

I risultati ottenuti sono ancora più rilevanti se si considera l'elevata comorbidità tra disturbi depressivi e disturbi ansiosi. La valutazione del potenziamento affettivo dello *startle* in individui a rischio di depressione e/o disturbi d'ansia può essere particolarmente utile per differenziare i due disturbi in un'ottica di prevenzione, dato che i sintomi ansiosi e il rischio di ansia sono tipicamente associati ad un aumentato potenziamento dello *startle* verso stimoli spiacevoli (Kujawa et al., 2015; Lang & McTeague, 2009). Quindi, il rischio di depressione e il rischio di ansia, entrambi valutati in persone sane con una storia familiare rispettivamente di depressione e di ansia, sembrano essere caratterizzati da pattern opposti di reattività emozionale verso stimoli spiacevoli.

Da un punto di vista clinico, i risultati ottenuti nel presente studio possono avere implicazioni significative. In particolare, l'evidenza di un ridotto potenziamento affettivo del riflesso di *startle* verso gli stimoli spiacevoli in persone con familiarità per la depressione ma

senza sintomi depressivi supporta la rilevanza della componente motivazionale e di un deficit a carico del sistema motivazionale difensivo come fattore di rischio. Il rischio di depressione, quindi, sembra essere caratterizzato da una ridotta motivazione a rispondere in modo adattivo agli stimoli ambientali che potrebbe essere alla base di comportamenti di evitamento e inerzia comportamentale, data la concettualizzazione di emozione come vasta tendenza ad agire.

La presenza di un deficit affettivo-motivazionale in relazione a stimoli piacevoli e spiacevoli suggerisce di intervenire attivando protocolli di prevenzione volti ad aumentare l'abilità di discriminare tra i diversi contesti emozionali. Date le relative recenti evidenze di una ridotta risposta emozionale verso gli stimoli spiacevoli, fino ad oggi la maggior parte degli interventi, come la *Behavioral Activation* (BA), ha proposto strategie di attivazione comportamentale mirate ad aumentare la motivazione ad agire e ad impegnarsi in attività e situazioni piacevoli, aumentando il senso di padronanza e competenza, date le più consolidate evidenze di ridotti comportamenti di approccio, ricerca e interesse nei pazienti con depressione. Gli interventi di BA hanno dimostrato la loro utilità nel trattamento della depressione e sono molto promettenti anche come strumenti di prevenzione (Ritschel et al., 2011; Dimidjian et al., 2011). Tuttavia, le crescenti evidenze di una ipoattivazione del sistema motivazionale difensivo, oltre a quello appetitivo, suggeriscono di intervenire per aumentare la capacità di discriminare e rispondere in modo adattivo ai diversi contesti emozionali rispetto a quelli neutri, interrompendo i comportamenti di evitamento e passività che sembrano essere presenti sia in risposta a situazioni piacevoli che spiacevoli. In questa prospettiva, l'impotenza appresa di fronte a situazioni negative potrebbe rappresentare il meccanismo centrale alla base dei comportamenti disadattivi di disimpegno e ritiro emozionale che, inevitabilmente, si estendono anche alle situazioni piacevoli. Ne deriva l'importanza di aumentare la sensibilità ai contesti emozionali per promuovere comportamenti e reazioni adeguate alla situazione. Inoltre, data la possibile influenza di strategie di regolazione emozionale disfunzionali ridotta disposizione ad agire, gli interventi e i protocolli di prevenzione dovrebbero tenere in considerazione la componente cognitiva, con l'obiettivo di modificare in maniera adattiva stili di pensiero, come la rimuginazione, che potrebbero contribuire a disimpegnare l'individuo dall'ambiente circostante attraverso un'eccessiva focalizzazione su di sé. Ad esempio, interventi terapeutici mirati specificamente alla rimuginazione e a modalità di pensiero auto-focalizzate disadattive hanno dimostrato di essere particolarmente efficaci nel prevenire ricadute depressive (Bondolfi et al., 2010; Nejad, Fossati & Lemogne, 2013).

Il presente studio ha alcune limitazioni che è necessario tenere in considerazione per la generalizzabilità dei risultati. Innanzitutto, il campione testato era di numerosità limitata a causa dei rigidi criteri di esclusione ed era composto da partecipanti prevalentemente femminili. In particolare, la limitata numerosità potrebbe aver influito sull'assenza di un effetto principale

significativo dell'intervallo di latenza sulla modulazione del riflesso di *startle* e di un effetto significativo *between-group* nel ridotto potenziamento affettivo dello *startle*. Inoltre, la fascia di età dei partecipanti (tarda adolescenza-prima età adulta) potrebbe non rappresentare il target ideale per lo studio del rischio di depressione nel contesto della familiarità perché molto spesso in questo periodo sono già emersi sintomi depressivi. Infatti, in fase di *screening* è stato escluso un numero considerevole di partecipanti con familiarità per la depressione a causa della presenza di sintomi depressivi. Studi futuri potrebbero studiare i meccanismi di vulnerabilità alla depressione nei bambini. Inoltre, per avere un quadro più completo sarebbe necessaria una valutazione longitudinale in modo da monitorare le modificazioni degli indici in relazione allo sviluppo dei sintomi depressivi e alla possibile evoluzione del rischio in disturbo conclamato. Inoltre, studi futuri potrebbero approfondire il confronto tra le alterazioni nel *pattern* di reattività emozionale in categorie a rischio per disturbi con elevata comorbidità: l'inclusione di un gruppo di individui con familiarità per l'ansia permetterebbe di specificare e confrontare indicatori precoci di vulnerabilità nelle popolazioni a rischio di depressione e ansia.

Un aspetto degno di nota nel presente studio riguarda la mancanza di una differenza significativa dell'ampiezza del riflesso di *startle* durante la visione delle immagini piacevoli rispetto alle neutre e alle spiacevoli nel gruppo di controllo, non rilevando la tipica attenuazione dello *startle* durante la visione di immagini piacevoli rispetto alle neutre. Questo risultato potrebbe essere in parte spiegato dalle valutazioni soggettive di *arousal* rispetto alle immagini presentate. Infatti, nonostante le risposte al *Self-Assessment Manikin* abbiano dimostrato un effetto *arousal* adeguato, i partecipanti di controllo hanno valutato le immagini piacevoli e spiacevoli come meno attivanti (rispettivamente $M = 4.12 (1.87)$ e $M = 5.20 (2.01)$) rispetto ai punteggi normativi di *arousal* (riportati nella Tabella 7), quindi è possibile che cambiamenti culturali e sociali nella percezione di ciò che è emotivamente elicitante richiedano un aggiornamento della raccolta standardizzata di immagini.

In conclusione, nonostante i limiti evidenziati, i risultati ottenuti nel presente studio hanno dimostrato che gli individui con familiarità per la depressione sono caratterizzati da una ipoattivazione del sistema motivazionale difensivo, indicata da una ridotta disposizione affettiva-motivazionale verso le immagini spiacevoli rispetto a quelle neutre. Il potenziamento affettivo del riflesso di *startle* rappresenta un valido paradigma per esplorare alterazioni precoci nella disposizione motivazionale e tendenza ad agire.

APPENDICE

Allegato 1

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, 9 e 10)

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

10. Qualcuno nella lista ha mai avuto problemi di sonno (problemi nell'addormentamento, risvegli precoci o ipersonnia)?

0 1 9

Se no, vai a Q11. 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 2

SCALA DI APATIA

Marin (1991). Traduzione e adattamento di Isella et al. (1998).

Istruzioni: per ognuna delle seguenti domande indichi quanto si rispecchia nell'affermazione nelle ultime quattro settimane.

M = Molto, A = Abbastanza, P = Poco, N = Per niente

1° - Si sente interessato alle cose?	M	A	P	N
2* - Ha voglia di portare a termine quello che fa durante la giornata?	M	A	P	N
3° - Sente che per lei è importante cominciare le cose personalmente?	M	A	P	N
4° - Si sente interessato a fare nuove esperienze?	M	A	P	N
5° - Ha voglia di imparare cose nuove?	M	A	P	N
6* - Sente che è meglio se qualcuno le dice cosa fare ogni giorno?	M	A	P	N
7° - Sente di preoccuparsi dei suoi problemi meno di quanto dovrebbe?	M	A	P	N
8# - Affronta la vita con passione?	M	A	P	N
9° - Sente che per lei è importante seguire un lavoro fino alla fine?	M	A	P	N
10* - Ha voglia di passare il suo tempo a fare cose che la interessano?	M	A	P	N
11* - Mette scarso impegno nel fare le cose?	M	A	P	N
12* - Sente il bisogno di avere amici?	M	A	P	N
13° - Sente che per lei è importante ritrovarsi con gli amici?	M	A	P	N
14# - Quando succede qualcosa di positivo, si sente su di giri?	M	A	P	N
15^ - Sente di riuscire a capire bene i suoi problemi?	M	A	P	N
16° - Sente che per lei è importante concludere qualcosa ogni giorno?	M	A	P	N
17^ - Sente di avere iniziativa?	M	A	P	N
18^ - Si sente motivato?	M	A	P	N

Sottoscale: * apatia comportamentale, ° apatia cognitiva, # apatia emotiva, ^altro.

Punteggio: M=1p; A=2p; P=3p; N=4p per tutti gli item, tranne per gli item 6, 7 e 11, per i quali va invertito.

Allegato 3

RUMINATIVE RESPONSE SCALE (RRS)

Nolen-Hoeksema, Morrow (1991); versione italiana di Palmieri, Gapsarre & Lanciano (2007)

Istruzioni: Le persone pensano e fanno molte cose quando sono tristi, malinconiche o depresse. Per favore indichi se lei "mai", "a volte", "spesso" o "sempre" pensa o fa ognuna delle cose indicate quando è triste, malinconico o depresso. Per favore indichi cosa fa generalmente, non cosa pensa che si dovrebbe fare.

Sottoscala Rimuginazione (item 05, 10, 13, 15 e 16)

- 05. Pensi “cosa ho fatto per meritarmi questo?”
- 10. Pensi “perché reagisco sempre in questo modo?”
- 13. Pensi ad una situazione recente desiderando che fosse andata meglio
- 15. Pensi “perché ho problemi che altri non hanno?”
- 16. Pensi “perché non tratto meglio le cose?”

BIBLIOGRAFIA

- Adam, E. K., Doane, L. D., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Craske, M. G., & Griffith, J. W. (2010). Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 921-931.
- Afonso, P., Brissos, S., Figueira, M. L., & Paiva, T. (2011). Schizophrenia patients with predominantly positive symptoms have more disturbed sleep–wake cycles measured by actigraphy. *Psychiatry Research*, 189 (1), 62-66.
- Allen, J. J., & Reznik, S. J. (2015). Frontal EEG asymmetry as a promising marker of depression vulnerability: Summary and methodological considerations. *Current opinion in psychology*, 4, 93-97.
- Allen, N. B., Trinder, J., & Brennan, C. (1999). Affective startle modulation in clinical depression: Preliminary findings. *Biological psychiatry*, 46 (4), 542-550.
- 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. *Depression and Personality*, Cham: Springer.
- American Psychiatric Association., 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Publishing.
- Amrhein, C., Mühlberger, A., Pauli, P., & Wiedemann, G. (2004). Modulation of event-related brain potentials during affective picture processing: a complement to startle reflex and skin conductance response?. *International journal of psychophysiology*, 54 (3), 231-240.
- Anokhin, A. P., Golosheykin, S., & Heath, A. C. (2007). Genetic and environmental influences on emotion-modulated startle reflex: A twin study. *Psychophysiology*, 44 (1), 106-112.
- 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.
- Bassett, D., Bear, N., Nutt, D., Hood, S., Bassett, S., & Hans, D. (2016). Reduced heart rate variability in remitted bipolar disorder and recurrent depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 50 (8), 793-804.
- Bhatia, K. P., & Marsden, C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, 117 (4), 859-876.

- Baxter, L. C. (2016). Appetite changes in depression. *The American Journal of Psychiatry*, 173 (4), 317-318.
- Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental and theoretical aspects*. New York: Hoebner Medical Division, Harper & Row.
- Beck, A. T., Brown, G., Berchick, R. J., Stewart, B. L., & Steer, R. A. (2006). Relationship between hopelessness and ultimate suicide: a replication with psychiatric outpatients. *Focus*, 4 (2), 291-296.
- Beck, A. T. & Haigh, E. A. P. (2014). Advances in cognitive theory and therapy: The generic cognitive model. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 1–24.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory (2nd ed. manual). The Psychological Corporation Harcourt Brace & Company
- Beck A. T., Steer R. A., Kovacs M., & Garrison, B. (1985). Hopelessness and eventual suicide: a 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation. *American Journal of Psychiatry*, 142, 559–563.
- Bennabi, D., Vandel, 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.
- Benning, S. D., & Ait Oumeziane, B. (2017). Reduced positive emotion and underarousal are uniquely associated with subclinical depression symptoms: Evidence from psychophysiology, self-report, and symptom clusters. *Psychophysiology*, 54, 1010- 1030.
- Bewernick, B. H., Urbach, A. S., Broder, A., Kayser, S., Schlaepfer, T. E. (2017). Walking away from depression-motor activity increases ratings of mood and incentive drive in patients with major depression. *Psychiatry Research*, 247, 68-72.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Rockstroh, B., & Lutzenberger, W. (1991). Potenziali corticali lenti e comportamento. In L. Stegagno (a cura di), *Psicofisiologia 2: Correlati fisiologici dei processi cognitivi del comportamento*. Torino: Bollati Boringhieri.
- Blakemore, R. L., & Vuilleumier, P. (2017). An emotional call to action: Integrating affective neuroscience in models of motor control. *Emotion Review*, 9 (4), 299-309.
- Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Filion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & Van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42 (1), 1-15.

- Boecker, L., & Pauli, P. (2019). Affective startle modulation and psychopathology: Implications for appetitive and defensive brain systems. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 103, 230-266.
- Bogdan, R., & Pizzagalli, D. (2009). The heritability of hedonic capacity and perceived stress: A twin study evaluation of candidate depressive phenotypes. *Psychological Medicine*, 39 (2), 211-218.
- Bondolfi, G., Jermann, F., Van der Linden, M., Gex-Fabry, M., Bizzini, L., Rouget, B. W., ... & Bertschy, G. (2010). Depression relapse prophylaxis with Mindfulness-Based Cognitive Therapy: replication and extension in the Swiss health care system. *Journal of affective disorders*, 122 (3), 224-231.
- Bowyer, C. B., Brush, C. J., Patrick, C. J., & Hajcak, G. (2022). Effort and appetitive responding in depression: Examining deficits in motivational and consummatory stages of reward processing using the effort-doors task. *Biological Psychiatry Global Open Science*. In press.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation I: Defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion*, 1 (3), 276–298.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., & Lang, P. J. (2006). A multi-process account of startle modulation during affective perception. *Psychophysiology*, 43 (5), 486-497.
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1993). Pictures as prepulse: Attention and emotion in startle modification. *Psychophysiology*, 30 (5), 541-545.
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1999). Affetto e il riflesso di startle. In M. E. Dawson, A. M. Schell, & A. H. Böhmelt (Eds.), *Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science* (pp. 157-183). Cambridge University Press.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 25 (1), 49-59.
- Breslau, N., Schultz, L. R., Stewart, W. F., Lipton, R. B., Lucia, V. C., & Welch, K. M. A. (2000). Headache and major depression: is the association specific to migraine?. *Neurology*, 54, 308-308.
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., De Girolamo, G., & Karam, A. N. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*, 9, 90.

- 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.
- Brown, T. A., Campbell, L. A., Lehman, C. L., Grisham, J. R., & Mancil, R. B. (2001). Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 585-599.
- Brydon, L., Harrison, N. A., Walker, C., Steptoe, A., & Critchley, H. D. (2008). Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biological psychiatry*, 63 (11), 1022-1029.
- Bylsma, L. M., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clinical Psychology Review*, 28, 676-691.
- Bylsma, L. M. (2021). Emotion context insensitivity in depression: Toward an integrated and contextualized approach. *Psychophysiology*, 58, e13715.
- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical psychology review*, 27, 959-985.
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 846-856.
- Burton, C., McKinsty, B., Tătar, A. S., 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.
- Cacioppo, J., T., Tassinary, L., G., & Berntson, G., G. (2007). (Eds.), *Handbook of psychophysiology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Cantisani, A., Koenig, T., Horn, H., Müller, T., Strik, W., & Walther, S. (2015). Psychomotor retardation is linked to frontal alpha asymmetry in major depression. *Journal of affective disorders*, 188, 167-172.
- Capuron, L., Pagnoni, G., Drake, D. F., Woolwine, B. J., Spivey, J. R., Crowe, R. J., ... & Miller, A. H. (2012). Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration. *Archives of general psychiatry*, 69 (10), 1044-1053.

- Clinton, S. M., Shupe, E. A., Glover, M. E., Unroe, K. A., McCoy, C. R., Cohen, J. L., & Kerman, I. A. (2022). Modeling heritability of temperamental differences, stress reactivity, and risk for anxiety and depression: Relevance to research domain criteria (RDoC). *European Journal of Neuroscience*, 55 (9-10), 2076-2107.
- 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.
- Conio, B., Magioncalda, P., Martino, M., Tumati, S., Capobianco, L., Escelsior, A., ... & Northoff, G. (2019). Opposing patterns of neuronal variability in the sensorimotor network mediate cyclothymic and depressive temperaments. *Human brain mapping*, 40 (4), 1344-1352.
- Conio, B., Martino, M., Magioncalda, P., Escelsior, A., Inglese, M., Amore, M., & Northoff, G. (2020). Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 25 (1), 82-93.
- Conzelmann, A., McGregor, V., & Pauli, P. (2015). Emotion regulation of the affect-modulated startle reflex during different picture categories. *Psychophysiology*, 52 (9), 1257-1262.
- Covid-19 Mental Disorders Collaborators. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 398, 1700-1712.
- Cummings, E. M., El-Sheikh, M., Kouros, C. D., & Keller, P. S. (2007). Children's skin conductance reactivity as a mechanism of risk in the context of parental depressive symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 436-445.
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine*, 11, 1-8.
- Cuthbert, B. N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*, 13 (1), 28-35.
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: Covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology*, 52 (2), 95-111.

- Davidson, R. J. (1992). Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and cognition*, 20 (1), 125-151.
- Davis, M., Walker, D. L., & Lee, Y. (1999). Neurophysiology and neuropharmacology of startle and its affective modification.
- Dawson, G., Frey, K., Panagiotides, H., Yamada, E., Hessler, D., & Osterling, J. (1999). Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal electrical brain activity during interactions with mother and with a familiar, nondepressed adult. *Child Development*, 70 (5), 1058-1066.
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: an integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101-111.
- Dell'Acqua, C., Dal Bò, E., Benvenuti, S. M., & Palomba, D. (2020). Reduced heart rate variability is associated with vulnerability to depression. *Journal of Affective Disorders Reports*, 1, 100006.
- Dell'Acqua, C., Palomba, D., Patron, E., & Benvenuti, S. M. (2023). Rethinking the risk for depression using the RDoC: A psychophysiological perspective. *Frontiers in Psychology*, 14.
- Dichter, G. S., & Tomarken, A. J. (2008). The chronometry of affective startle modulation in unipolar depression. *Journal of abnormal psychology*, 117 (1), 1.
- Dichter, G. S., Tomarken, A. J., & Baucom, B. R. (2002). Startle modulation before, during and after exposure to emotional stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 43 (2), 191-196.
- Dichter, G. S., Tomarken, A. J., Shelton, R. C., & Sutton, S. K. (2004). Early-and late-onset startle modulation in unipolar depression. *Psychophysiology*, 41 (3), 433-440.
- 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, 233-249.
- Dimidjian, S., Barrera Jr, M., Martell, C., Muñoz, R. F., & Lewinsohn, P. M. (2011). The origins and current status of behavioral activation treatments for depression. *Annual review of clinical psychology*, 7, 1-38.
- Difrancesco, S., Lamers, F., Riese, H., Merikangas, K. R., Beekman, A. T., van Hemert, A. M., ... & Penninx, B. W. (2019). Sleep, circadian rhythm, and physical activity patterns in depressive and anxiety disorders: A 2-week ambulatory assessment study. *Depression and anxiety*, 36 (10), 975-986.

- Di Schiena, F., Luminet, O., Chang, B., & Philippot, P. (2013). Why are depressive individuals indecisive? Different modes of rumination account for indecision in non-clinical depression. *Cognitive therapy and research*, 37, 713-724.
- Dotson, V. M., McClintock, S. M., Verhaeghen, P., Kim, J. U., Draheim, A. A., Syzmkowicz, S. M., Gradone, A. M., Bogoian, H. R., & Wit, L. D. (2020). Depression and cognitive control across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 30, 461-476.
- Dunn, B. D., Dalgleish, T., Lawrence, A. D., Cusack, R., & Ogilvie, A. D. (2004). Categorical and dimensional reports of experienced affect to emotion-inducing pictures in depression. *Journal of abnormal psychology*, 113(4), 654.
- Durbin, C. E., Klein, D. N., Hayden, E. P., Buckley, M. E., & Moerk, K. C. (2005). Temperamental Emotionality in Preschoolers and Parental Mood Disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 114 (1), 28–37.
- Elsayed, N. M., Fields, K. M., Olvera, R. L., & Williamson, D. E. (2019). The role of familial risk, parental psychopathology, and stress for first-onset depression during adolescence. *Journal of Affective Disorder*, 253, 232-239.
- Everaert, J., Vrijzen, J. N., Martin-Willett, R., van de Kraats, L., & Joormann, J. (2022). A meta-analytic review of the relationship between explicit memory bias and depression: Depression features an explicit memory bias that persists beyond a depressive episode. *Psychological Bulletin*, 148(5-6), 435–463.
- Felger, J. C., Li, Z., Haroon, E., Woolwine, B. J., Jung, M. Y., Hu, X., & Miller, A. H. (2016). Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Molecular Psychiatry*, 21, 1358-1365.
- Felger, J. C., & Miller, A. H. (2012). Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Frontiers in neuroendocrinology*, 33 (3), 315-327.
- Felger, J. C., & Treadway, M. T. (2017). Inflammation effects on motivation and motor activity: role of dopamine. *Neuropsychopharmacology*, 42, 216-241.
- Feurer, C., McGeary, J. E., Knopik, V. S., Brick, L. A., Palmer, R. H., & Gibb, B. E. (2017). HPA axis multilocus genetic profile score moderates the impact of interpersonal stress on prospective increases in depressive symptoms for offspring of depressed mothers. *Journal of Abnormal Psychology*, 126 (8), 1017–1028.

- First, M. B., Williams, J. B., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). *SCID-5-CV: Structured clinical interview for DSM-5 disorders: Clinician version*. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing.
- Foland-Ross, L. C., Gilbert, B. L., Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2015). Neural markers of familial risk for depression: An investigation of cortical thickness abnormalities in healthy adolescent daughters of mothers with recurrent depression. *Journal of abnormal psychology*, 124 (3), 476.
- Foti, D., Olvet, D. M., Klein, D. N., & Hajcak, G. (2010). Reduced electrocortical response to threatening faces in major depressive disorder. *Depression and anxiety*, 27 (9), 813-820.
- Frijda, N. H. (2009). Action tendencies. *The Oxford companion to emotion and the affective sciences*, 1-2.
- 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.
- Ghisi, M., Flebus, G. B., Montano, A., Sanavio, E., & Sica, C. (2006). Beck depression inventory-II BDI-II. Manuale. O.S. Organizzazioni Speciali.
- Giedke, H. & Bolz, J. (1980). Pre- and Postimperative Negative Variation (CNV and PINV) under different conditions of controllability in depressed patients and healthy controls. *Progress in Brain Research*, 54, 579-582.
- Girard, J. M., Cohn, J. F., Mahoor, M. H., Mavadati, S. M., Hammal, Z., & Rosenwald, D. P. (2014). Nonverbal social withdrawal in depression: Evidence from manual and automatic analyses. *Image and vision computing*, 32 (10), 641-647.
- Gold, S. M., Kohler-Forsberg, O., Moss-Morris, R., Mehnert, A., Miranda, J., Bullinger, M., Steptoe, A., Whooley, M. A. & Otte, C. (2020). Comorbid depression in medical diseases. *Nature reviews disease primers*, 6, 69.
- Goldstein, B. L., & Klein, D. N. (2014). A review of selected candidate endophenotypes for depression. *Clinical Psychology Review*, 34 (5), 417-427.

- 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.
- Gotlib, I. H., Hamilton, J. P., Cooney, R. E., Singh, M. K., Henry, M. L., & Joormann, J. (2010). Neural processing of reward and loss in girls at risk for major depression. *Archives of general psychiatry*, 67 (4), 380-387.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 636-645.
- Grillon, C., Franco-Chaves, J. A., Mateus, C. F., Ionescu, D. F., & Zarate, C. A. (2013). Major Depression is not associated with blunting of aversive responses; evidence for enhanced anxious anticipation. *Plos One*, 8 (8), e70969.
- Gunzler, D., Sehgal, A. R., Kauffman, K., Davey, C. H., Dolata, J., Figueroa, M., Humle, A., Pencak, J., & Sajatovic, M. (2020). Identify depressive phenotypes by applying RDOC domains to the PHQ-9. *Psychiatry Research*, 286, 112872.
- Gutkovich, Z. (2014). Anhedonia in children and adolescents. *Anhedonia: A Comprehensive Handbook Volume I: Conceptual Issues And Neurobiological Advances*, 65-80.
- Hammen, C. L. (2015). Stress and depression: old questions, new approaches. *Current Opinion in Psychology*, 4, 80-85.
- Hammer-Helmich L., Haro J. M., Jönsson B., Melac A. T., Di Nicola S., Chollet J., Milea D., Rive B. & Saragoussi D. (2018) Functional impairment in patients with major depressive disorder: the 2-year PERFORM study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 239-249.
- 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.
- Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2004). Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(10), 1765-1781.
- Herres, J., Ewing, E. S. K., & Kobak, R. (2016). Emotional reactivity to negative adult and peer events and the maintenance of adolescent depressive symptoms: A daily diary design. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 44 (3), 471–481.
- Hidaka, B. H. (2012). Depression as a disease of modernity: Explanations for increasing prevalence. *Journal of Affective Disorders*, 140, 205-214.

- Holmes, A., Christelin, N., & Arnold, C. (2013). Depression and chronic pain. *The Medical Journal of Australia*, 199 (6), 17-20.
- Horwath, E., Johnson, J., Klerman, G. L., & Weissman, M. M. (1992). Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of General Psychiatry*, 49, 817–823.
- ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2022). 6A70 Single episode depressive disorder. Disponibile in: [ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics \(who.int\)](https://www.who.int/publications/m/item/icd-11-for-mortality-and-morbidity-statistics).
- 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.
- Isella, V., Apollonio, I., Meregalli, L., Melzi, P., Iurlaro, S., & Frattola, L. (1998). Dati normativi per le versioni italiane delle scale di apatia e di anedonia. *Archivio di psicologia neurologia e psichiatria*, 59 (3/4), 356-375.
- Joorman, J., Talbot, L., & Gotlib, I. H. (2007). Biased processing of emotional information in girls at risk for depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 116 (1), 135-143.
- Joormann, J. & Tanovic, E. (2015). Cognitive vulnerability to depression: examining cognitive control and emotion regulation. *Current opinion in psychology*, 4, 86-92.
- Kapfhammer, H. P. (2006). Somatic symptoms in depression. *Dialogues in clinical neurosciences*, 8 (2), 227-239.
- Kaufman, J., & Charney, D. (2000). Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 12, 69-76.
- Kaviani, H., Gray, J. A., Checkley, S. A., Raven, P. W., Wilson, G. D., & Kumari, V. (2004). Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *Journal of affective disorders*, 83 (1), 21-31.
- Kayser, J., Tenke, C. E., Abraham, K. S., Alschuler, D. M., Alvarenga, J. E., Skipper, J., ... & Weissman, M. M. (2017). Motivated attention and family risk for depression: Neuronal generator patterns at scalp elicited by lateralized aversive pictures reveal blunted emotional responsivity. *NeuroImage: Clinical*, 14, 692-707.
- 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.

- Kennedy, S. H. (2008). Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10, 3, 271-277.
- Keren, H., O'Callaghan, G., Vidal-Ribas, P., Buzzell, G. A., Brotman, M. A., Leibenluft, E., Pan, P. M., Meffert, L., Kaiser, A., Wolke, S., Pine, D. S., & Stringaris, A. (2018). Reward processing in depression: A conceptual and meta-analytic review across fMRI and EEG studies. *American Journal of Psychiatry*, 175 (11), 1111–1120.
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annual Review of Public Health*, 34, 119–138.
- Kim, A. J., Jang, E. H., Choi, K. W., Jeon, H. J., Byun, S., Sim, J. Y., Choi, J. H., & Yu, H. Y. (2019). Skin conductance responses in Major Depressive Disorder (MDD) under mental arithmetic stress. *Plos One*, 14 (4), e0213140.
- Klein, D. N., Glenn, C. R., Kosty, D. B., Seeley, J. R., Rohde, P., & Lewinsohn, P. M. (2013). Predictors of first lifetime onset of major depressive disorder in young adulthood. *Journal of Abnormal Psychology*, 122 (1), 1–6.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 201 (2), 239-243.
- Kupferberg, A., Bicks, L., & Hasler, G. (2016). Social functioning in major depressive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 69, 313-332.
- Kuppens, P., Sheeber, L. B., Yap, M. B., Whittle, S., Simmons, J. G., & Allen, N. B. (2012). Emotional inertia prospectively predicts the onset of depressive disorder in adolescence. *Emotion*, 12 (2), 283.
- Kujawa, A., & Burkhouse, K. L. (2017). Vulnerability to depression in youth: Advances from affective neuroscience. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2 (1), 28-37.
- Kujawa, A., Glenn, C. R., Hajcak, G., & Klein, D. N. (2015). Affective modulation of the startle response among children at high and low risk for anxiety disorders. *Psychological medicine*, 45 (12), 2647-2656.
- Kujawa, A., Hajcak, G., Torpey, D., Kim, J., & Klein, D. N. (2012). Electrocutaneous reactivity to emotional faces in young children and associations with maternal and paternal depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53 (2), 207-215.

- Kujawa, A., Klein, D. N., Pegg, S., & Weinberg, A. (2020). Developmental trajectories to reduced activation of positive valence systems: A review of biological and environmental contributions. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 43, 100971.
- Kujawa, A., Proudfit, G. H., & Klein, D. N. (2014). Neural reactivity to rewards and losses in offspring of mothers and fathers with histories of depressive and anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 123 (2), 287–297.
- Laborde-Lahoz, P., El-Gabalawy, R., Kinley, J., Kirwin, P. D., Sareen, J., & Pietrzak, R. H. (2015). Subsyndromal depression among older adults in the USA: Prevalence, comorbidity, and risk for new-onset psychiatric disorders in late life. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30, 677-685.
- Lang, P. J. (1978). Anxiety: Toward a psychophysiological definition. *Psychiatric diagnosis: Exploration of biological predictors*, 365-389.
- Lang, P. J. (1984). Cognition in emotion: Concept and action. *Emotions, cognition, and behavior*, 191, 228.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion and motivation: measuring affective perception. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15 (5), 397-408.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2005). *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual* (pp. A-8). Gainesville, FL: NIMH, Center for the Study of Emotion & Attention.
- Lang, P. J., & Bradley, M. M. (2010). Emotion and the motivational brain. *Biological Psychology*, 84 (3), 437-450.
- Lang, P. J., & McTeague, L. M. (2009). The anxiety disorder spectrum: Fear imagery, physiological reactivity, and differential diagnosis. *Anxiety, Stress, & Coping*, 22 (1), 5-25.
- Lebedeva, K. A., Allen, J., Kulhawy, E. Y., Caruncho, H. J., & Kalynchuk, L. E. (2020). Cyclical administration of corticosterone results in aggravation of depression-like behaviors and accompanying downregulations in reelin in an animal model of chronic stress relevant to human recurrent depression. *Physiology & Behavior*, 224, 113070.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Reviews Neuroscience*, 23, 155–184.
- Lee, Y., López, D. E., Meloni, E. G., & Davis, M. (1996). A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *Journal of Neuroscience*, 16 (11), 3775-3789.

- Lemke, M. R., Puhl, P., Koethe, N., & Winkler, T. (1999). Psychomotor retardation and anhedonia in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99 (4), 252-256.
- Lépine, J-P., & Briley, M. (2004). The epidemiology of pain in depression. *Human Psychopharmacology*, 19 (1), 3-7.
- Levin, R. L., Heller, W., Mohanty, A., Herrington, J. D., & Miller, G. A. (2007). Cognitive deficits in depression and functional specificity of regional brain activity. *Cognitive therapy and research*, 31, 211-233.
- Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression. *Essential papers on depression*, 150-172.
- Lo, C. S. L., Ho, S. M. Y., & Hollon, S. (2010). The effects of rumination and depressive symptoms on the prediction of negative attributional style among college students. *Cognitive Therapy and Research*, 34, 116-123.
- Loechner, J., Sfärlea, A., Starman, K., Oort, F., Thomsen, L. A., Schulte-Koerne, 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 & Human Development*, 51, 294-309.
- Lori, D., Akihito, U., Jason, N., & Elizabeth, F. (2008). Major depression and comorbid substance disorders. *Current opinion in Psychiatry*, 21 (1), 14-18.
- Lusby, C. M., Goodman, S. H., Bell, M. A., & Newport, D. J. (2014). Electroencephalogram patterns in infants of depressed mothers. *Developmental psychobiology*, 56 (3), 459-473.
- Mannie, Z. N., Harmer, C. J., & Cowen, P. J. (2007). Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. *American Journal of Psychiatry*, 164 (4), 617-621.
- Mao, J., & Yuan, J. (2021). Anhedonia and its intervention in depressive adults: New developments based on Research Domain Criteria (RDoC) in mental illnesses. *Stress and Brain*, 1 (1), 2.
- Marchetti, I., Koster, E. H. W., Sonuga-Barke, E. J., & De Raedt, R. (2012). The Default Mode Network and recurrent depression: A neurobiological model of cognitive risk factors. *Neuropsychology Review*, 22, 229-251.
- Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.

- Markiewicz, R., Markiewicz-Gospodarek, A. & Dobrowolska, B. (2022). Galvanic Skin Response Features in Psychiatry and Mental Disorders: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (20), 13428.
- 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, 203-209.
- McLean, M. A., Van den Bergh, B. R. H., Baart, M., Vroomen, J., & Van den Huevel, M. I. (2020). The late positive potential (LPP): A neural marker of internalizing problems in early childhood. *International Journal of Psychophysiology*, 155, 78-86.
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Dal Bò, E., & Palomba, D. (2020). Attention and affect in dysphoria: Insights from startle reflex modulation and cardiac deceleration. *Behaviour Research and Therapy*, 131, 103626.
- Michellini, G., Perlman, G., Tian, Y., Mackin, D. M., Nelson, B. D., Klein, D. N., & Kotov, R. (2021). Multiple domains of risk factors for first onset of depression in adolescent girls. *Journal of Affective Disorders*, 283, 20-29.
- Miller, G. A., & Rockstroh, B. (2013). Endophenotypes in psychopathology research: where do we stand? *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 177-213.
- 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.
- Mitchell, A. M., & Pössel, P. (2012). Frontal brain activity pattern predicts depression in adolescent boys. *Biological psychology*, 89 (2), 525-527.
- 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.
- Moberly, N. J., & Watkins, E. R. (2008). Ruminative self-focus, negative life events, and negative affect. *Behaviour research and therapy*, 46(9), 1034-1039.
- Mokhtari, S., Mokhtari, A., Bakizadeh, F., Moradi, A., & Shalbafan, M. (2023). Cognitive rehabilitation for improving cognitive functions and reducing the severity of depressive

- symptoms in adult patients with Major Depressive Disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *BMC Psychiatry*, 23, 77.
- Molarius, A., Berglund, K., Eriksson, C., Eriksson, H. G., Lindén-Boström, M., Nordström, E., & Ydreborg, B. (2009). Mental health symptoms in relation to socio-economic conditions and lifestyle factors—a population-based study in Sweden. *BMC public health*, 9, 302.
- Monk, C. S., Klein, R. G., Telzer, E. H., Schroth, E. A., Mannuzza, S., Moulton III, Ph D, J. L., ... & Ernst, M. (2008). Amygdala and nucleus accumbens activation to emotional facial expressions in children and adolescents at risk for major depression. *American Journal of Psychiatry*, 165(1), 90-98.
- Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: Implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin*, 110 (3), 406–425.
- Moretta, T., & Messerotti Benvenuti, S. M. (2022). Early indicators of vulnerability to depression: The role of rumination and heart rate variability. *Journal of Affective Disorders*, 312, 217-224.
- 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.
- Mulligan, E. M., Flynn, H., & Hajcak, G. (2019). Neural response to reward and psychosocial risk factors independently predict antenatal depressive symptoms. *Biological psychology*, 147, 107622.
- National Institute of Mental Health (2023). Department of Health and Human Services. Disponibile in: [NIMH » Home \(nih.gov\)](https://www.nimh.nih.gov/).
- Nazarova, A., Schmidt, M., Cooke, J., & Uher, R. (2022). Neural markers of familial risk for depression—A systematic review. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 101161.
- Nejad, A. B., Fossati, P., & Lemogne, C. (2013). Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 666.
- Nelson, B. D., Perlman, G., Hajcak, G., Klein, D. N., & Kotov, R. (2015). Familial risk for distress and fear disorders and emotional reactivity in adolescence: An event-related potential investigation. *Psychological medicine*, 45 (12), 2545-2556.

- Nolen-Hoeksema, S. (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 569–582.
- 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.
- Nusslock, R., Shackman, A. J., Harmon-Jones, E., Alloy, L. B., Coan, J. A., & Abramson, L. Y. (2011). Cognitive vulnerability and frontal brain asymmetry: common predictors of first prospective depressive episode. *Journal of abnormal psychology*, 120 (2), 497.
- O'Brien-Simpson, L., Di Parsia, P., Simmons, J. G., & Allen, N. B. (2009). Recurrence of major depressive disorder is predicted by inhibited startle magnitude while recovered. *Journal of affective disorders*, 112 (1-3), 243-249.
- Okamoto, T., Yoshimura, R., Ikenouchi-Sugita, A., Hori, H., Umene-Nakano, W., Inoue, Y. Ueda, N. & Nakamura, J. (2008). Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32 (5), 1185-1190.
- Olino, T. M., McMakin, D. L., Morgan, J. K., Silk, J. S., Birmaher, B., Axelson, D. A., ... & Forbes, E. E. (2014). Reduced reward anticipation in youth at high-risk for unipolar depression: a preliminary study. *Developmental cognitive neuroscience*, 8, 55-64.
- Pagliaccio, D., Alqueza, K. L., Marsh, R., & Auerbach, R. P. (2020). Brain volume abnormalities in youth at high risk for depression: adolescent brain and cognitive development study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 59 (10), 1178-1188.
- Palagini, L., Baglioni, C., Ciapparelli, A., Gemignani, A., & Riemann, D. (2013). REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep medicine reviews*, 17 (5), 377-390.
- Palomba, D., & Stegagno, L. (2004). *Psicofisiologia Clinica*. Roma: Carocci.
- Palmieri, R., Gapsarre, A., & Lanciano, T. (2007). Una misura disposizionale della ruminazione depressiva: la RRS di Nolen-Hoeksema e Morrow. *Psychofenia: Ricerca ed Analisi Psicologica*, 15-33.
- Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Zuckerman, H., Rong, C., Mansur, R. B., Fus, D., Subramaniapillai, M., Lee, Y. & McIntyre, R. S. (2019). Cognitive impairment in major depressive disorder, *CNS Spectrum*, 24, 22-29.

- Peeters, F., Nicholson, N., & Berkhof, J. (2003). Cortisol responses to daily events in Major Depressive Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 65 (5), 836-841.
- Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC medicine*, 11, 1-14.
- Pfeiffer, P. N., Ganoczy, D., Ilgen, M., Zivin, K. & Valenstein, M. (2009). Comorbid anxiety as a suicide risk factor among depressed veterans. *Depression and anxiety*, 26 (8), 752-757.
- Pharm, M. W. J., & Pharm, J. H. S. (2012). Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy*, 27 (11), 1571-1587.
- Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., Goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., ... & Fava, M. (2009). Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166 (6), 702-710.
- Pizzagalli, D. A., Iosifescu, D., Hallett, L. A., Ratner, K. G., & Fava, M. (2008). Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *Journal of psychiatric research*, 43 (1), 76-87.
- Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 149, 999-1010.
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2012). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. Special Issue: Cognition in Neuropsychiatric Disorders, 16 (1), 61-71.
- Proudfit, H. G., Bress, J. N., Foti, D., Kujawa, A. & Klein, D. N. (2015). Depression and event-related potentials: Emotional disengagement and reward insensitivity. *Current Opinion in Psychology*, 4, 110-113.
- Pye, J., Phillips, A. J., Cain, S. W., Montazerolghaem, M., Mowszowski, L., Duffy, S., ... & Naismith, S. L. (2021). Irregular sleep-wake patterns in older adults with current or remitted depression. *Journal of Affective Disorders*, 281, 431-437.
- Ramasubbu, R., Konduru, N., Cortese, F., Bray, S., Gaxiola-Valdez, I., & Goodyear, B. (2014). Reduced intrinsic connectivity of amygdala in adults with major depressive disorder. *Frontiers in psychiatry*, 5, 17.
- Rao, U. (2006). Links Between Depression and Substance Abuse in Adolescents: Neurobiological Mechanisms. *American Journal of preventive medicine*, 31 (6), 161-174.

- Ravizza, S. M. & Delgado, M. R. (2014). Motivational enhancement of cognitive control depends on depressive symptoms. *Emotion*, 14, 646.
- Rawal, A., Riglin, L., Ng-Knight, T., Collishaw, S., Thapar, A., & Rice, F. (2014). A longitudinal high-risk study of adolescent anxiety, depression and parent-severity on the developmental course of risk-adjustment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55 (11), 1270-1278.
- Ribeiro, J., Huang, X., Fox, K., & Franklin, J. (2018). Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: Meta-analysis of longitudinal studies. *The British Journal of Psychiatry*, 212 (5), 279-286.
- Ritschel, L. A., Ramirez, C. L., Jones, M., & Craighead, W. E. (2011). Behavioral activation for depressed teens: A pilot study. *Cognitive and Behavioral Practice*, 18 (2), 281-299.
- Rosenberg, E. L. (1998). Levels of analysis and the organization of affect. *Review of General Psychology*, 2 (3), 247-270.
- Rottenberg J., Kasch K. L., Gross J. J., & Gotlib I. H. (2002). Sadness and amusement reactivity differentially predict concurrent and prospective functioning in major depression disorder. *Emotion*, 2, 135-146.
- Rottenberg, J. (2005). Mood and Emotion in Major Depression. *Current Directions in Psychological Science*, 14 (3), 167–170.
- Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 627–639.
- Rottenberg, J., & Hindash, A. C. (2015). Emerging evidence for emotion context insensitivity in depression. *Current Opinion in Psychology*, 4, 1-5.
- Santee, A. C., & Starr, L. R. (2022). Examining linear and nonlinear associations between negative emotional reactivity to daily events and depression among adolescents. *Clinical Psychological Science*, 10 (4), 675-689.
- Scher, C. D., Ingram, R. E., & Segal, Z. V. (2005). Cognitive reactivity and vulnerability: empirical evaluation of construct activation and cognitive diatheses in unipolar depression. *Clinical Psychology Review*, 25, 487-510.
- Schiweck, C., Piette, D., Berckmans, D., Claes, S., & Vrieze, E. (2019). Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review. *Psychological Medicine*, 49, 200-211.

- Schuch, F., Vancampfort, D., Firth, J., Rosenbaum, S., Ward, P., Reichert, T., ... & 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.
- Seligman, M. E. (1972). Learned helplessness. *Annual review of medicine*, 23 (1), 407-412.
- Shankman S. A., Mittal V. A., & Walther S. (2020). An Examination of Psychomotor Disturbance in Current and Remitted MDD: An RDoC Study. *Journal of Psychiatric and Brain Science*, 5, e200007.
- 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*, 98 (2), 330-337.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological psychiatry*, 50 (9), 651-658.
- Sherdell, L., Waugh, C. E., & Gotlib, I. H. (2012). Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 121 (1), 51-60.
- Siegle, G. J., Steinhauer, S. R., Thase, M. E., Stenger, V., A. & Carter, C. S. (2002). Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Society of biological psychiatry*, 51, 693-707.
- Stein, D. J. (2008). Depression, anhedonia, and psychomotor symptoms: the role of dopaminergic neurocircuitry. *CNS spectrums*, 13 (7), 561-565.
- Steiger, A. & Pawlowski, M. (2019). Depression and sleep. *Internal Journal of Molecular Sciences*, 20, 607.
- Stegagno, L., & Angrilli, A. (Eds.). (2010). *Psicofisiologia: dalla genetica comportamentale alle attività cognitive*. Zanichelli.
- 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., Gamaroff, M., ... & Weissman, M. M. (2022). Putamen structure and function in familial risk for depression: A multimodal imaging study. *Biological psychiatry*, 92 (12), 932-941.
- Tahmasian, M., Khazaie, H., Golshani, S., & Avis, K. T. (2013). Clinical application of actigraphy in psychotic disorders: a systematic review. *Current psychiatry reports*, 15, 1-15.

- Thase, M. E. (2006). Depression and sleep: pathophysiology and treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8 (2), 217-226.
- Treadway, M. T., Bossaller, N. A., Shelton, R. C., & Zald, D. H. (2012). Effort-based decision-making in major depressive disorder: A translational model of motivational anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, 121 (3), 553–558.
- Treynor, W., Gonzalez, R., & Nolen-Hoeksema, S. (2003). Rumination reconsidered: A psychometric analysis. *Cognitive therapy and research*, 27, 247-259.
- Trivedi, M. H., & Greer, T. R. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, 152-154, 19-27.
- Vaidyanathan, U., Welo, E. J., Malone, S. M., Burwell, S. J., & Iacono, W. G. (2014). The effects of recurrent episodes of depression on startle responses. *Psychophysiology*, 51 (1), 103-109.
- van Harten, P. N., Walther, S., Kent, J. S., Sponheim, S. R., & Mittal, V. A. (2017). The clinical and prognostic value of motor abnormalities in psychosis, and the importance of instrumental assessment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 476-487.
- 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.
- Vrana, S. R., Spence, E. L., & Lang, P. J. (1988). The startle probe response: a new measure of emotion?. *Journal of abnormal psychology*, 97 (4), 487.
- Vrshek-Schallhorn, S., Doane, L. D., Mineka, S., Zinbarg, R. E., Craske, M. G., & Adam, E. K. (2013). The cortisol awakening response predicts major depression: predictive stability over a 4-year follow-up and effect of depression history. *Psychological Medicine*, 43, 483-493.
- Walther, S., Bernard, J. A., Mittal, V. A., & Shankman, S. A. (2018). The utility of an RDoC motor domain to understand psychomotor symptoms in depression. *Psychological Medicine*, 49, 212–216.
- 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.
- Weinberg, A., Liu, H., Hajcak, G., & Shankman, S. A. (2015). Blunted neural response to rewards as a vulnerability factor for depression: Results from a family study. *Journal of abnormal psychology*, 124 (4), 878.

- Weiner, B., Frieze, L., Kukla, A., Reed, L., Rest, S., & Rosenbaum, R. M. (1971). *Perceiving the causes of success and failure*. General Learning Press, New York.
- Weissman, M. M., Berry, O. O., Warner, V., Gameroff, M. J., Skipper, J., Talati, A., Pilowsky, 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.
- WHO (2020). World Health Organization: Global Health Estimates 2019: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2019. Geneva, World Health Organization.
- WHO (2022). World Health Organization: World mental health report: transforming mental health for all. Geneva, World Health Organization.
- WHO (2023). World Health Organization. Disponibile in: [Depression \(who.int\)](https://www.who.int/depression).
- Wichers, M., Geschwind, N., Jacobs, N., Kenis, G., Peeters, F., Derom, K., Thiery, E., Delespaul, P., & van Os, J. (2009). Transition from stress sensitivity to a depressive state: Longitudinal twin study. *The British Journal of Psychiatry*, 195 (6), 498–503.
- Williams, J. M. G., & Oaksford, M. R. (1992). Cognitive science, anxiety, and depression: From experiments to connectionism.
- Woody, M. L., & Gibb, B. E. (2015). Integrating NIMH research domain criteria (RDoC) into depression research. *Current Opinion in Psychology*, 4, 6-12.
- Woody, M. L., Kudinova, A. Y., McGeary, J. E., Knopik, V. S., Palmer, R. H., & Gibb, B. E. (2016). Influence of maternal depression on children's brooding rumination: Moderation by CRHR1 TAT haplotype. *Cognition and Emotion*, 30 (2), 302-314.
- Zhang, B., Lin, P., Shi, H., Öngür, D., Auerbach, R. P., Wang, X., ... & Wang, X. (2016). Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis. *Brain imaging and behavior*, 10, 920-939.
- Zheng, A., & Schmid, S. (2023). A review of the neural basis underlying the acoustic startle response with a focus on recent developments in mammals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105129.